



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**DESCRIÇÃO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NAS DOENÇAS
DESMIELINIZANTES DA COORTE PEDIÁTRICA
ACOMPANHADA EM AMBULATÓRIO ESPECIALIZADO
NO RIO DE JANEIRO**

Lúcio José de Santa Ignêz

**Rio de Janeiro
Março de 2017**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**DESCRIÇÃO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NAS DOENÇAS
DESMIELINIZANTES DA COORTE PEDIÁTRICA
ACOMPANHADA EM AMBULATÓRIO ESPECIALIZADO
NO RIO DE JANEIRO**

Lúcio José de Santa Ignêz

**Rio de Janeiro
Março de 2017**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**DESCRIÇÃO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NAS
DOENÇAS DESMIELINIZANTES DA COORTE PEDIÁTRICA
ACOMPANHADA EM AMBULATÓRIO ESPECIALIZADO
NO RIO DE JANEIRO**

Lúcio José de Santa Ignêz

Dissertação apresentada à
Pós-graduação em Pesquisa
Clínica Aplicada à Saúde da
Criança e da Mulher, como
parte dos requisitos para
obtenção do título de Mestre
em Ciências

Orientadora: Tânia Regina Dias Saad Salles

Co-orientadora: Andrea Silveira de Souza

**Rio de Janeiro
Março de 2017**

**FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE
INSTITUTO DE COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO
CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM SAÚDE
BIBLIOTECA DA SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA**

SA232 Santa Ignêz, Lúcio José de.
Descrição da ressonância magnética nas doenças desmielinizantes
da coorte pediátrica acompanhada em ambulatório especializado no Rio
de Janeiro. – 2017. xi, 88 f., il.

Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto Nacional de
Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio
de Janeiro – RJ, 2017.

Orientadora: Tânia Saad.

Co-orientadora: Andrea Silveira de Souza.

Inclui Bibliografias.

1. Doenças Desmielinizantes. 2. Imagem de Ressonância Magnética.
3. Criança. 4. Esclerose Múltipla . 5. Neuromielite Óptica. I. Título.

Dedicatória

Dedico este trabalho aos pacientes do ambulatório de Doenças Desmielinizantes do IFF e aos seus familiares, como agradecimento por aceitarem participar deste estudo e nos proporcionar este grande aprendizado.

Agradecimentos

À minha orientadora, Dra. Tânia Saad, pela inspiração, incentivo e cooperação desde a germinação deste trabalho até o seu produto final. Para mim você será sempre um grande exemplo no qual busco me espelhar.

À minha co-orientadora, Dra. Andrea de Souza, pela dedicação e colaboração durante todo este estudo. Obrigado por compartilhar comigo os seus conhecimentos.

Ao Instituto D'Or e à Dra. Fernanda Moll, por acreditarem neste trabalho e pela colaboração na realização dos exames de Ressonância Magnética dos pacientes do estudo.

Aos meus pais, José Borges e Marina Dias, pelo amor incondicional e por proporcionarem a mim a oportunidade de acreditar nos meus sonhos e poder realizá-los. Vocês sempre serão os meus melhores exemplos.

Aos meus irmãos, Luciene, Luciano e Lucimar, pelo carinho e apoio em todos os meus desafios. Amo vocês.

À minha namorada, Karol, pelo amor e compreensão em todos os momentos. Sem você ao meu lado tudo seria mais difícil.

Aos meus amigos e familiares, pelas palavras de conforto nos momentos difíceis, pelo incentivo de seguir em frente e pela compreensão da ausência em vários momentos.

Às Dras. Alessandra, Fernanda, Marcela e Maria Alice, pelo carinho, apoio e pela constante renovação da motivação.

Ao Dr. Adailton, eterno professor e amigo, pelas palavras certas nos momentos mais oportunos.

À Ana Paula, pela amizade sincera e por dividir comigo as angústias, o desespero e também as alegrias durante esta caminhada. Obrigado pelos conselhos e por tornar essa travessia mais leve.

À Julia, pela amizade e pela doação do seu tempo e de seus conhecimentos para a conclusão deste trabalho.

Ao Gabriel, pela disponibilidade, paciência e colaboração fundamentais para este trabalho.

À toda equipe do Serviço de Neurologia do IFF: residentes, Ana, Aldenys, Socorro e Luciana, pelo carinho e apoio durante toda a caminhada.

Aos colegas de mestrado, agradeço pela colaboração e por compartilhar os momentos de dificuldade e alegrias durante este trabalho: Amanda, Bel, Flávia, Liana, Mariângela, Duda, Viviane, Roberta, Carla, Ju, Roberta, Daniela e Tatiana;

Lista de Siglas e Abreviaturas

ADEM: Encefalomielite Disseminada Aguda

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AQP4-IgG: Anticorpo Anti-Aquaporina-4 Imunoglobulina G

BOC: Banda Oligoclonal

CEDI: Centro Estadual de Diagnóstico por Imagem

CIS: Síndrome Clínica Isolada

DDA: Doenças Desmielinizantes Adquiridas

EDSS: Escala de Incapacidade para Esclerose Múltipla

EM: Esclerose Múltipla

EMP: Esclerose Múltipla Pediátrica

FIOCRUZ: Fundação Oswaldo Cruz

FLAIR: *Fluid Attenuation Inversion Recovery*

HEAPN: Hospital Estadual Adão Pereira Nunes

IDOR: Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino

IFF: Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira

LETM: Mielite Transversa Longitudinalmente Extensa

MT: Mielite Transversa

NMO: Neuromielite Óptica

NMOSD: Doenças do Espectro da Neuromielite Óptica

NO: Neurite Óptica

RM: Ressonância Magnética

SISREG: Sistema Nacional de Regulação

SNC: Sistema Nervoso Central

SUS: Sistema Único de Saúde

TA: Termo de Assentimento

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Resumo

Objetivo: Descrever as características das imagens de Ressonância Magnética (RM) dos pacientes com Doenças Desmielinizantes Adquiridas (DDA) [(Esclerose Múltipla (EM), Neuromielite Óptica (NMO), Encefalomielite Disseminada Aguda (ADEM) e Síndrome Clínica Isolada (CIS)] acompanhados em ambulatório especializado em um centro de referência pediátrico. **Métodos:** estudo descritivo e retrospectivo de uma coorte de pacientes pediátricos com DDA até 18 anos e que possuam exame de RM de encéfalo e medula. Foram incluídas imagens realizadas em aparelhos de 1.5 ou 3 Tesla, sendo excluídas as de má qualidade que impediam a avaliação. Foram descritas as características radiológicas das lesões utilizando-se os critérios de McDonald de 2010 quanto à localização e à impregnação pelo meio de contraste. **Resultados:** 23 pacientes incluídos, 55% do sexo feminino. Idade média de 7,7 anos no primeiro surto. O diagnóstico mais comum foi CIS (35%), seguida de EM (30%), NMO (17%) e ADEM (17%). O tempo médio até o diagnóstico foi de 1,3 anos. Os pacientes com ADEM apresentaram resolução completa ou parcial das lesões; na EM as lesões localizavam-se predominantemente no encéfalo e três pacientes tinham lesões captantes na última RM. Todos os pacientes com NMO apresentaram lesões medulares extensas e dois tiveram neurite óptica. Todos os pacientes com CIS evoluíram com melhora radiológica. **Conclusão:** Os pacientes com ADEM e CIS apresentaram diminuição das lesões, ao contrário daqueles com EM e NMO.

Palavras chaves: doenças desmielinizantes, imagem de ressonância magnética, IRM, crianças, esclerose múltipla e neuromielite óptica.

Abstract

Objective: Describe the characteristics of the magnetic resonance imaging (MRI) of patients with ADD [(Multiple Sclerosis (MS), Neuromyelitis Optica (NMO), Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) and Clinically Isolated Syndrome (CIS)] in childhood followed in a specialized clinic of a pediatric reference center. **Methods:** Descriptive and retrospective study of a cohort of pediatric patients with ADD under 18 years old that have done a MRI. The included MRI images were acquired in machines with 1.5 or 3 Tesla magnets. Low quality images that interfered in their evaluation were excluded from the study. The radiological characteristics of the lesions were described using the 2010 Revised McDonald Diagnostic Criteria regarding their localization, contrast enhancement and optic nerve alterations. **Results:** Out of 23 patients included, 55% were female. The mean age of the first clinical event was 7.7 years. Most common diagnosis was CIS (35%), followed by MS (30%), NMO (17%) and ADEM (17%). Mean time elapsed until diagnosis was 1.3 years. Follow-up MRIs of ADEM patients showed complete or partial resolution of lesions; MS lesions were mostly localized in the brain and three patients had contrast enhancement of lesions in their last available MRI. All four NMO patients had extensive spinal lesions, and two had also optic neuritis. All patients with CIS had focal spinal lesions and evolved with radiologic improvement. **Conclusion:** ADEM and CIS patients' MRIs showed reduction of lesions, while MS and NMO patients developed new lesions during follow-up.

Key words: magnetic resonance imaging, children, multiple sclerosis and neuromyelitis optica.

Sumário

Ficha catalográfica.....	iii
Dedicatória.....	i
Agradecimentos	ii
Lista de Siglas e Abreviaturas	iv
Resumo	vi
Abstract.....	vii
Sumário	viii
CAPÍTULO 1	12
I - INTRODUÇÃO	12
II - OBJETO.....	15
III - OBJETIVO GERAL	15
IV - OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
V - JUSTIFICATIVA.....	16
CAPÍTULO 1.1	18
I - REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
I-a – As Doenças Desmielinizantes.....	18
I.b – A Ressonância Magnética.....	27
I.c – Outros exames, diagnóstico diferencial e tratamento das DDA	31
CAPÍTULO 1.2	35

I - METODOLOGIA.....	35
I.a - Desenho do estudo	35
I.b - Critérios de inclusão.....	35
I.c - Critérios de exclusão	36
I.d - Materiais, Procedimentos e Técnicas.....	36
I.e - Análise estatística	39
I.f - Aspectos éticos	39
I.g - Recursos	40
CAPÍTULO 1.3	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
CAPÍTULO 2 – ARTIGO	47
Descrição da Ressonância Magnética nas Doenças Desmielinizantes da coorte pediátrica acompanhada em ambulatório especializado	47
I - Introdução	47
II - Métodos	49
II.a - Desenho do estudo.....	49
II.B - Critérios de inclusão	49
II.c - Critérios de exclusão.....	49
II.d - Protocolo do estudo	49
II.e - Análise estatística	51
II. f - Aspectos éticos.....	51
III - Resultados	52
IV - Discussão	60
V - Conclusão.....	64

VI - Referências.....	65
CAPÍTULO 3 – CONCLUSÃO.....	69
Apêndice	71
Apêndice 1	71
Apêndice 2	73
Apêndice 3	76
Apêndice 4	78
Apêndice 5	79
Apêndice 6	80
Anexos	Error! Bookmark not defined.
Anexo 1	Error! Bookmark not defined.
Anexo 2	85

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma evolutivo das DDA na infância, baseado nos critérios diagnósticos de 2013	26
Figura 2. Imagens normais em T2 e T1, em neonatos a termo e nas idades de 5 meses, 1 ano e 5 anos.....	28
Figura 1. Artigo - Características das RM dos pacientes com doenças desmielinizantes.....	46
Figura 2. Artigo - RM de paciente com Esclerose Múltipla.	58
Figura 3. Artigo - RM de paciente com Neuromielite Óptica.....	59

Lista de Tabelas

Tabela 1. Artigo - Dados clínicos e laboratoriais dos pacientes com doenças desmielinizantes	54
---	----

CAPÍTULO 1

I - INTRODUÇÃO

As Doenças Desmielinizantes Adquiridas (DDA) representam afecções imunologicamente mediadas, inflamatórias e neurodegenerativas do Sistema Nervoso Central (SNC), sendo caracterizadas pela quebra da bainha de mielina e dano axonal secundário ao processo de neuroinflamação.

As principais DDA são a Esclerose Múltipla (EM), a Encefalomielite Disseminada Aguda (ADEM), a Neuromielite Óptica (NMO) e a Síndrome Clínica Isolada (CIS). No início do quadro elas podem apresentar características clínicas e radiológicas muito parecidas, o que torna a categorização em uma dessas entidades específicas muito difícil ou mesmo impossível, num primeiro episódio de desmielinização¹.

Um aspecto deste grupo de doenças que tem desafiado os pesquisadores é poder prever o risco de recorrência após o primeiro evento desmielinizante e, conseqüentemente, definir o diagnóstico nosológico, se EM ou NMO, por exemplo. A definição diagnóstica precoce desses casos é crucial para a instituição da terapia adequada e a minimização de sequelas, o que representa, também, economia para o Sistema Único de Saúde (SUS), devido à diminuição de internações para esses pacientes.

As DDA eram, até há pouco tempo atrás, sub diagnosticadas na faixa etária pediátrica, embora, vários estudos retrospectivos publicados entre 1968 e 1990 já revelassem que alguns adultos com EM apresentavam sintomas neurológicos desde a adolescência². No entanto, o maior acesso das crianças

à ressonância magnética (RM), associado ao refinamento das técnicas de neuroimagem e ao maior conhecimento sobre esse espectro de doenças na infância, têm permitido o aprimoramento do diagnóstico, com o consequente aumento do número de casos relatados. Ainda assim, trata-se de um grupo de doenças raras em pediatria.

Em 2007, O Grupo Internacional de Estudo de Esclerose Múltipla pediátrica definiu dois subgrupos: infância (isto é, início antes dos 10 anos de idade) e adolescência (início entre 10 e 18 anos)³. A prevalência da doença varia de acordo com a região geográfica mundial, no entanto, em cerca de 5% dos pacientes os sintomas se apresentam antes dos 16 anos e em menos de 1%, antes dos 10 anos^{2,4}. É importante lembrar que 10 a 25% das crianças inicialmente diagnosticadas com ADEM têm a EM como diagnóstico final⁵.

Os avanços radiológicos observados nas últimas décadas levaram a RM a se tornar o principal exame complementar útil para diagnóstico, prognóstico e seguimento das DDA⁶, servindo, também, de base para a definição dos critérios diagnósticos das DDA na infância, estabelecidos em consenso internacional em 2007³ e revisados em 2013⁷. No entanto, mesmo com a evolução das técnicas de imagem, o diagnóstico ainda é um desafio, principalmente para os pacientes menores de 10 anos, cujo processo de mielinização ainda se encontra em desenvolvimento.

Estudos têm demonstrado características distintas importantes ao comparar as lesões desmielinizantes encontradas no encéfalo de crianças com EM com aquelas observadas nos adultos com o mesmo diagnóstico⁸, e portanto, é possível que as características das lesões das outras DDA sejam

também diferentes entre os pacientes com doença de início pediátrico e de início adulto.

A constituição de uma coorte pediátrica no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF), da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), para seguimento desses pacientes, tornou-se uma realidade à medida em que foi sendo observado um aumento no número de crianças com suspeita de DDA, encaminhados para esta instituição, seja na fase de surto ou de remissão.

Então, em 2012, foi implantado um ambulatório específico no IFF, para seguimento dos pacientes com DDA na infância, sendo esta a única instituição pública no Rio de Janeiro que oferece aconselhamento, tratamento e acompanhamento multidisciplinar a tais pacientes. Isso permite uma abordagem diagnóstica e terapêutica específica para a faixa etária pediátrica, uma vez que as instituições destinadas ao atendimento de adultos não estão familiarizadas com as particularidades evolutivas desse tipo de doenças na infância, nas quais se impõe a ampliação do diagnóstico diferencial.

Levando-se em consideração a relativa raridade das DDA na faixa etária pediátrica e a necessidade de pronta definição diagnóstica, para abordagem terapêutica adequada em tempo hábil, foi proposta a realização deste estudo para descrever as características das imagens de RM e dos dados clínicos e demográficos da coorte acima citada. Com este objetivo busca-se otimizar o diagnóstico e minimizar as morbidades residuais, que acabam por surgir pela sucessão dos surtos, comprometendo a qualidade de vida desses pacientes na idade adulta.

II - OBJETO

Imagens de Ressonância Magnética nas Doenças Desmielinizantes Adquiridas na infância.

III - OBJETIVO GERAL

Descrever as características das imagens de Ressonância Magnética dos pacientes com doenças desmielinizantes (EM, ADEM, NMO, CIS) na infância, acompanhados em ambulatório especializado em um centro de referência pediátrico.

IV - OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características clínicas e demográficas dos pacientes com doenças desmielinizantes (EM, ADEM, NMO, CIS) na infância, acompanhados em ambulatório especializado em um centro de referência pediátrico.

- Descrever as características das imagens de RM desses pacientes quanto à localização das lesões desmielinizantes (periventricular, justacortical, infratentorial e medular), além de avaliar presença ou ausência de impregnação pelo meio de contraste paramagnético (nos casos onde a venóclise foi bem-sucedida) e o comprometimento dos nervos ópticos.

V - JUSTIFICATIVA

As DDA, por serem neurodegenerativas, podem levar ao surgimento de sequelas altamente incapacitantes e irreversíveis durante sua evolução sendo, portanto, um grave problema de saúde pública com alto custo para a sociedade e para o SUS. Embora as DDA sejam muito raras na faixa etária pediátrica, o impacto financeiro e social é muito elevado, pois as medicações liberadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)⁹ para uso pediátrico (imunomoduladores interferon beta e acetato de glatirâmer), são de alto custo e com efeitos adversos ou para-efeitos, ainda pouco conhecidos nessa faixa etária.

Mesmo com os avanços das técnicas de imagem nos últimos anos, o diagnóstico das DDA na infância ainda é um grande desafio. A RM isoladamente pode não ser conclusiva para diferenciar as DDA entre si (ADEM, NMO, EM e CIS) e nem para prever o início de um novo surto, uma vez que existe a possibilidade de disseminação espacial com silêncio clínico. Portanto, se faz necessário o seguimento desses pacientes por longo período, com acompanhamento radiológico regular, para definição etiológica correta o mais precocemente possível.

O estabelecimento de critério diagnósticos principalmente, os de McDonald publicados em 2010¹⁰, bem como o consenso de especialistas, em 2013⁷, foi importante para uniformizar a nomenclatura dessas entidades nosológicas. No entanto, mesmo utilizando-se adequadamente esses critérios, o diagnóstico pode levar vários anos até ser esclarecido. Nesse caso, o

paciente pode experimentar longo período de evolução de doença, até que se chegue à etiologia precisa com o consequente estabelecimento de sequelas.

Embora, nos últimos anos tenha havido um aumento no relato de casos de DDA na infância, ainda se dispõe de poucos dados na literatura mundial sobre coortes pediátricas. Os poucos encontrados, em sua maioria, referem-se a coortes multicêntricas nacionais ou mesmo internacionais. Muito raros são os relatos de coortes de pacientes com DDA na faixa etária pediátrica que tenham sido acompanhados longitudinalmente em um mesmo centro de pesquisa e seguido um protocolo único, como é o caso da coorte deste estudo.

Portanto, devido à dificuldade diagnóstica das DDA na infância, principalmente, em pacientes abaixo dos 10 anos de idade e à escassez de dados na literatura sobre coortes pediátricas, foi proposta a realização deste estudo para descrever as características da RM dos pacientes acompanhados em ambulatório especializado na cidade do Rio de Janeiro e assim contribuir para o refinamento diagnóstico e um maior conhecimento sobre essas doenças.

CAPÍTULO 1.1

I - REFERENCIAL TEÓRICO

I-a – As Doenças Desmielinizantes

A EM foi definida pela primeira vez por Charcot em 1868, no trabalho *Histologie de la sclérose em plaques*, e logo após, surgiram os primeiros relatos dessa “esclerose em placas” na infância, sendo descritos 13 casos de EM com início precoce, em 1883, por Pierre Marie, pupilo de Charcot. No entanto, nessa época (final do século 19), muitas doenças desmielinizantes herdadas (dismielinizantes), que se manifestam durante a infância, ainda não eram conhecidas. Quando estas foram descritas e mais difundidas, a EM, como uma doença pediátrica, foi descartada como possibilidade diagnóstica¹¹.

Apenas meio século mais tarde, após maior compreensão sobre as doenças geneticamente determinadas, conhecidas como leucodistrofias, tais como Pelizaeus, Merzbacher e Krabbe, e até doenças metabólicas que levam à alteração da mielina profunda, como a Doença de Leigh, reconheceu-se que as crianças podiam desenvolver EM¹¹.

As DDA são doenças com características diversas e que possuem a imunomediação como mecanismo básico de lesão. A definição etiológica de cada entidade específica é dependente da fisiopatologia, (processo autoimune ou mimetismo molecular ou seleção de clones auto reativos envolvidos na inflamação), da região anatômica afetada e também, da forma evolutiva que apresentam (mono ou polifásica), dentre outros fatores¹².

A prevalência mundial de EM na idade adulta varia de 5 a 30 casos por 100 mil pessoas¹³, porém acredita-se que 2,2 a 4,4% dos pacientes com EM tenham sua primeira manifestação antes dos 18 anos, sendo que a apresentação da doença antes dos 10 anos ocorre apenas em 17% de todos os pacientes com início da doença ainda na infância¹.

A prevalência de EM pediátrica (EMP) varia entre 0,4 a 1,4 casos por 1000 pessoas, mas há descrições de 0,8 a 248 casos por 1000 no Japão e no Canadá respectivamente¹⁴. Quanto a ADEM, a incidência é tanto maior quanto menor a faixa etária, variando de 0.4/100.000/ano nos menores de 20 anos, e a 0.8/100.000/ano entre 5 e 9 anos¹⁵.

As apresentações das DDA podem diferir de acordo com a idade do paciente e nem todos os quadros são equivalentes em termos de risco subsequente para EM. Os dados de um estudo canadense com 219 crianças com DDA revelaram que a apresentação mais comum é a neurite óptica (NO) (23%), seguido por ADEM (22%) e mielite transversa (MT) (22%)¹⁶. Segundo o estudo, crianças com ADEM eram mais propensas a ser menores de 10 anos de idade, ao passo que as crianças com DDA monofocais (NO, MT e outros) em geral, contavam com mais de 10 anos. Isso pode ser explicado pela maior exposição das crianças aos antígenos virais nos primeiros anos de vida, seja pelo contato direto com os vírus ou pelo maior número de vacinas realizadas nesse período, uma vez que o mecanismo básico da lesão da ADEM é o mimetismo molecular.

Inicialmente os critérios diagnósticos para EM eram baseados somente em aspectos clínicos, conforme proposto por Shumacher, em 1966. Dessa forma, a disseminação no tempo e no espaço das lesões no SNC, deveria ser

demonstrada de forma objetiva ao exame neurológico¹⁷. Em 1983, Poser¹⁸ publicou uma atualização para estes critérios passando o diagnóstico - provável ou definitivo - a ser estabelecido pela associação da clínica aos exames laboratoriais.

Com o advento da RM, esses critérios foram substituídos pelos critérios de McDonald, originalmente publicados em 2001, e difundiram o uso da RM no diagnóstico precoce de EM e doenças afins¹⁹. Revisados em 2005, foram acrescidos com o exame de todo o neuroeixo (encéfalo e segmentos medulares), permitindo melhor padronização da interpretação dos parâmetros de disseminação no tempo e no espaço²⁰, servindo de base para a proposição de definições consensuais para a EM pediátrica e doenças relacionadas (doenças desmielinizantes), em 2007, pelo comitê internacional³.

Em 2010, na mais recente revisão dos Critérios de McDonald, subsidiados pelos critérios diagnósticos de Swaton-Rovira/Magnimus¹⁷, a RM passou a ser considerada a forma mais segura de demonstrar-se a disseminação da doença no tempo e no espaço, além de contribuir com considerações importantes quanto ao diagnóstico da EM em pacientes pediátricos¹⁰. Estes critérios foram utilizados pelo comitê internacional, em 2013, para uma revisão consensual, na tentativa de melhorar a compreensão da etiologia, das manifestações clínicas, do curso evolutivo e dos achados de neuroimagem das DDA do sistema nervoso central (SNC)⁷.

Critérios diagnósticos segundo o Consenso de 2013

Síndrome Clínica Isolada (CIS)

É assim denominado o primeiro episódio de desmielinização, sendo caracterizado por um evento clínico, mono ou polifocal no SNC, de causa inflamatória ou desmielinizante presumida, sem encefalopatia e que não preencha os critérios diagnósticos de imagem de RM para EM.

Estes sintomas devem durar pelo menos 24h para serem considerados CIS e estes pacientes requerem um acompanhamento seriado de avaliações clínicas, laboratoriais e de exames de imagem, pela predisposição de desenvolverem EM, por exemplo, caso apresentem lesões desmielinizantes na substância branca profunda à RM de encéfalo, neste primeiro evento.

Neurite óptica (NO)

Clinicamente, a NO pode ocorrer como: prejuízo da acuidade visual, diminuição da percepção de cores, movimentação ocular dolorosa e escotoma central, além de poder apresentar-se uni ou bilateralmente. A NO pode se manifestar como uma síndrome adquirida monofocal desmielinizante (CIS) ou de maneira polifocal (EM, ADEM, NMO), mas, também, pode ocorrer no contexto de várias outras doenças inflamatórias e infecciosas. A abordagem inicial deve incluir uma extensa lista de estudos sorológicos para diagnóstico diferencial^{21,22}, além de estudo de neuroimagem por RM.

Mielite Transversa

Clinicamente, a MT pode manifestar-se como déficits motores e sensitivos de apresentação variada, dependendo da extensão da lesão e

conseqüentemente, do grau de seu acometimento medular. Exemplo: monoparesia crural assimétrica e alterações esfíncterianas.

Assim como na NO, o curso evolutivo pode ser monofocal ou polifocal. Um estudo prospectivo canadense mostrou que em apenas 10% das crianças com EM a MT aguda foi a forma de manifestação inicial da doença¹⁶.

No contexto dos quadros desmielinizantes imunomediados, as lesões geralmente são bem mais circunscritas, a maioria localiza-se na parte dorsal ou lateral da medula espinhal ou na substância cinzenta central da mesma. No caso da NMO, a MT se apresenta como lesões extensas, comprometendo 3 ou mais segmentos contínuos da medula espinhal^{21,22}.

Neuromielite Óptica

A NMO acomete preferencialmente os nervos ópticos e medula espinhal, locais onde existe maior número de canais de água Aquaporina-4, alvos de auto-antígenos [Anticorpo Anti-Aquaporina-4 Imunoglobulina G (AQP4-IgG)], apontados como biomarcadores da doença^{23,24}.

Os critérios para NMO em adultos, publicados em 2006²⁴ e propostos para NMO pediátrica são os mesmos e mudaram minimamente em 2007³. A revisão do consenso internacional em 2013⁷ definiu que devem ser preenchidos os seguintes critérios para o diagnóstico de NMO:

- Critérios obrigatórios:

Neurite óptica

Mielite transversa

Pelo menos 2 dos 3 critérios de suporte:

- RM mostrando lesão medular contínua estendendo-se por 3 ou mais segmentos vertebrais;

- RM de encéfalo não preencher critérios para EM;
- Anticorpo Anti-Aquaporina-4 Imunoglobulina G (AQP4-IgG) positivo.

Em 2016, foi publicado o painel internacional dos critérios diagnósticos para NMO em adultos²⁵, introduzindo o conceito de doenças do espectro da NMO (NMOSD), que consiste na presença concomitante da positividade do AQP4-IgG e apenas um dos eventos iniciais da NMO: NO ou mielite transversa longitudinalmente extensa (LETM) (≥ 3 segmentos vertebrais). Esse consenso também sugere que os mesmos critérios poderiam ser adotados para pacientes pediátricos, no entanto, apontam algumas ressalvas:

- Uma lesão de LETM à RM, associada com mielite aguda pode não ser específica para o NMOSD, considerando-se que: aproximadamente 15% das crianças com EM podem ter MT durante a fase de surto; MT pode acompanhar ADEM monofásico; e AQP4-IgG é raramente detectado em crianças com LETM monofásica.

- Em crianças diagnosticadas com ADEM, que, de acordo com critérios do consenso internacional, requer uma apresentação clínica desmielinizante polifocal com encefalopatia, a presença de AQP4-IgG favorece o diagnóstico de NMOSD.

- A observação longitudinal do curso clínico para a disseminação no tempo e o reteste da pesquisa para AQP4-IgG de algumas crianças, especialmente indivíduos AQP4-IgG soronegativos, que apresentam um evento similar a ADEM que inclui NO e MT, podem ser necessários para obter um diagnóstico confiável²⁵.

Encefalomielite Disseminada Aguda

ADEM é uma entidade heterogênea definida como um primeiro evento desmielinizante do SNC, multifocal, com presumida causa inflamatória, podendo incluir encefalopatia, condição importante para o diagnóstico. A encefalopatia refere-se a uma alteração na consciência (por exemplo: estupor, letargia) ou a mudança de comportamento que não pode ser explicada pela febre, por doença sistêmica ou sintomas pós-ictais.

Esta condição é geralmente precipitada por infecção viral ou vacinação, possivelmente via mimetismo molecular, afetando predominantemente a faixa etária infantil²⁶⁻²⁸.

As características clínicas reunidas sob o termo ADEM normalmente, seguem um curso monofásico, embora esta confirmação seja retrospectiva e requeira observação prolongada.

Quando ocorrem dois episódios consistentes com ADEM separados por tempo ≥ 3 meses, mas não seguido de nenhum outro evento, considera-se a hipótese de ADEM multifásico. Este segundo evento de ADEM pode apresentar novas características (sinais, sintomas e imagem de RM) ou ser uma reagudização de achados anteriores.

Doença recidivante, seguindo ADEM, que ocorre após o segundo evento com encefalopatia não é consistente com ADEM multifásico, mas bastante indicativo de uma doença crônica, mais frequentemente, levando ao diagnóstico de EM ou NMO⁷.

A RM de crânio é anormal na fase aguda (3 meses) e tipicamente apresenta:

- Lesões difusas, mal delimitadas, grandes (>1-2 cm) envolvendo predominantemente a substância branca cerebral;
- Lesões hipointensas em T1 na substância branca, raras.
- Lesões na substância cinzenta profunda (p.ex.: tálamo e núcleos da base) podem estar presentes.

Esclerose Múltipla Pediátrica

Atualmente, o diagnóstico da Esclerose Múltipla Pediátrica (EMP) é baseado nos critérios propostos por Krupp *et al*⁷, 2013, onde é necessário preencher pelo menos 1 dos critérios abaixo:

- Dois ou mais eventos clínicos do SNC de causa presumidamente inflamatória, sem encefalopatia (não ADEM), separados por mais de 30 dias e envolvendo mais de uma área do SNC;
- Um episódio típico de EMP sem encefalopatia, associado à imagem de RM consistente com os critérios de McDonald 2010 para disseminação no espaço, e RM de seguimento mostrando pelo menos uma nova lesão, realçada ou não pelo meio de contraste, consistente com os critérios de disseminação no tempo para EM.
- Um surto de ADEM seguido por evento clínico, sem encefalopatia, após três meses ou mais do aparecimento dos sintomas iniciais, associado a novas lesões na RM que preencham os critérios de McDonald 2010 de disseminação no espaço;
- Um primeiro, único, evento agudo que não reúne critérios para ADEM e cujos achados na RM sejam consistentes com os critérios de McDonald 2010 de disseminação no tempo e no espaço (aplicável apenas para crianças acima de 12 anos).

A EMP segue um curso recorrente-remitente. As crianças apresentam uma taxa de recaída muito maior no curso precoce da doença, porém a recuperação é geralmente excelente e o padrão de lesão quase sempre ocorre em número menor, porém de maior volume^{21,22}.

O fluxograma abaixo (Figura 1) ajuda a compreender a dificuldade do diagnóstico das doenças desmielinizantes e principalmente, da definição etiológica, que pode levar vários anos até ser concluída.

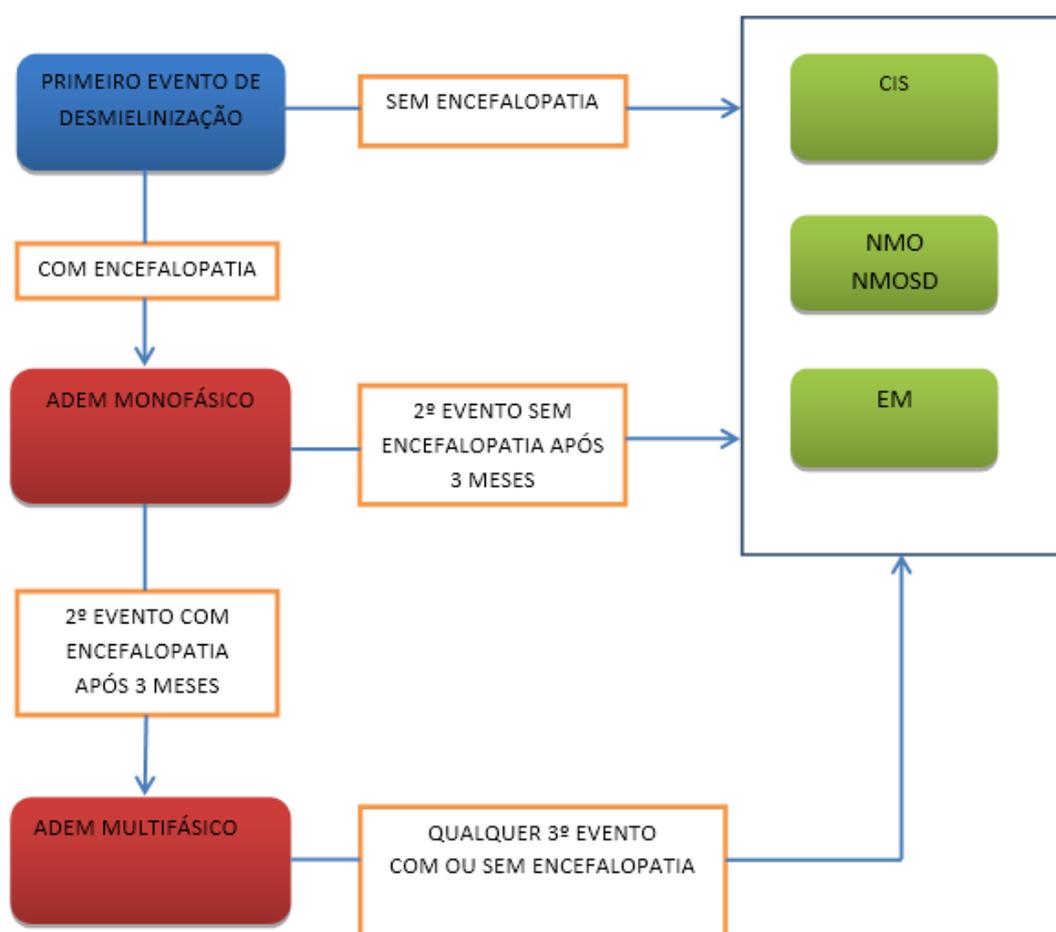


Figura 1. Fluxograma evolutivo das DDA na infância, baseado nos critérios diagnósticos de 2013 (Reproduzido de Sudhakar SV, et al.¹).

I.b – A Ressonância Magnética

A RM é o principal exame complementar para a investigação das DDA. No entanto, devido às particularidades do desenvolvimento da mielina, há diferença entre os adultos e os pacientes pediátricos quanto às melhores aquisições de imagem. O processo de mielinização do SNC, principalmente nos pacientes menores de 10 anos, apresenta uma relação inversa ao tempo de relaxamento de T1 e T2, ou seja, quanto mais mielinizado, menor será o tempo de relaxamento de T1 e T2²⁹.

O tempo de relaxamento relaciona-se com a composição das estruturas cerebrais: encontra-se aumentado na presença de água livre e encurtado quando há ligação das moléculas de água a outras macromoléculas. A substância branca não mielinizada, ou seja, com maior presença de água livre, apresenta tempo de relaxamento longo em T1 e T2, o que é traduzido por uma imagem, em relação à substância cinzenta, hipointensa nas sequências ponderadas em T2.

Com o processo de mielinização e a maior presença de macromoléculas como o colesterol e o cerebrosídeo, há encurtamento dos tempos de relaxamento T1 e T2, com conseqüente hipersinal nas sequências ponderadas em T1 e hipossinal nas sequências ponderadas em T2. Caracteristicamente, durante a mielinização normal (figura 2), as alterações de sinal, secundárias ao acúmulo de mielina, são mais precoces nas sequências ponderadas em T1, isto é, o hipersinal em T1 antecede o hipossinal em T2 em cerca de três a 12 meses²⁹.

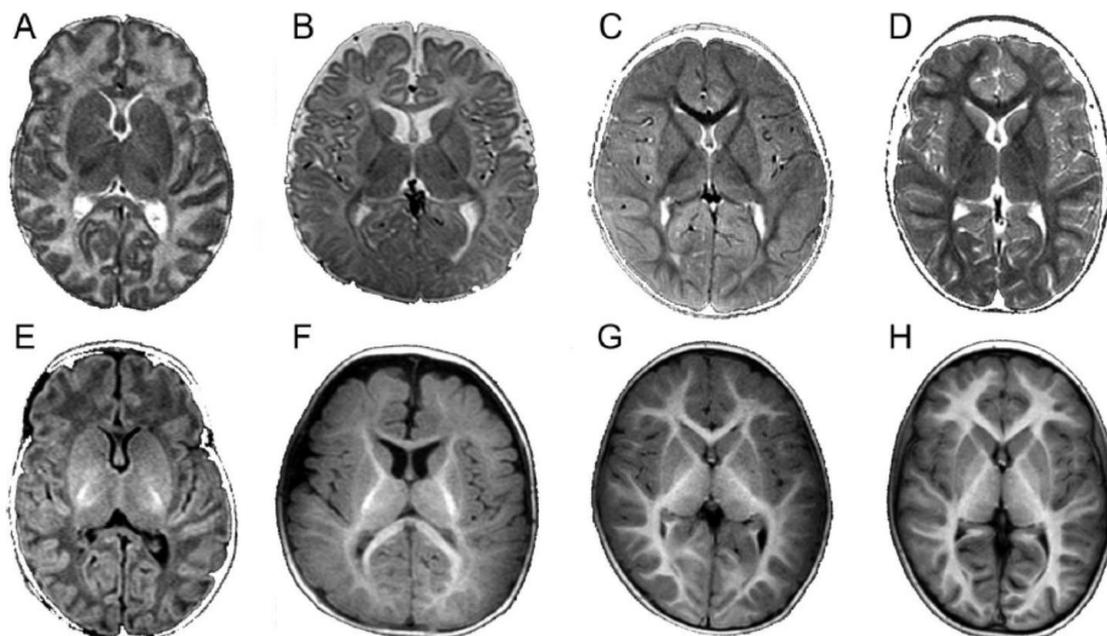


Figura 2. Imagens normais em T2 (A-D) e T1 (E-H), em neonatos a termo (A,E) e nas idades de 5 meses (B,F), 1 ano (C,G) e 5 anos (D,H). O depósito de mielina é representado pelo baixo sinal em T2 e pelo alto sinal em T1. Notar que a mielinização aparece mais avançada em T1 em relação a T2. (Reproduzido de Schiffmann R et al.²⁹)

A substância branca parcialmente mielinizada pode mostrar hipersinal em T1 concomitante à manutenção do hipersinal em T2²⁹. Acredita-se que o hipersinal em T1 esteja relacionado à formação e ao depósito de mielina na substância branca, enquanto o hipossinal em T2 se deva à maturação da mielina, ocorrendo apenas com a mielinização avançada e completa²⁹. Portanto, a sequência T1 é a ideal para avaliar a mielinização durante os primeiros seis a oito meses de vida, ao passo que a sequência T2 deve ser utilizada dos seis meses até os 18 meses para essa finalidade³⁰. A alteração na mielinização da substância branca, por desenvolvimento anormal ou por destruição da mielina, leva ao aumento do tempo de relaxamento T1 e T2 com consequente hipossinal nas sequências ponderadas em T1 e hipersinal nas sequências ponderadas em T2³¹.

Portanto, o diagnóstico torna-se ainda mais difícil quanto menor for a idade da criança, porque há quebra de uma mielina ainda não totalmente formada. Nessas crianças muito jovens, como a mielinização primária ainda não está completa, as imagens ponderadas em T2 e FLAIR não são as ideais para a avaliação da presença de lesões inflamatórias desmielinizantes, pois a imagem ponderada em T2, da mielinização primária em curso, pode mimetizar a aparência de uma lesão de um primeiro surto de EM ou de ADEM, na qual as lesões são volumosas e mal definidas³². Também em crianças abaixo de 10 anos de idade, a RM na fase inicial da EM, em sua apresentação tumefativa, pode sugerir leucodistrofia na presença de amplo envolvimento bilateral da substância branca³³.

No processo de investigação diagnóstica a RM deve ser realizada utilizando-se as sequências convencionais - incluindo T1 pré e pós contraste, T2 e FLAIR - em vários planos, que além do diagnóstico e do acompanhamento da fase inflamatória da doença, também permitem estimar a ocorrência de atrofia do encéfalo no seguimento da EM¹⁷. Sequências específicas permitem a avaliação do dano parenquimatoso difuso (técnicas quantitativas e qualitativas de transferência de magnetização e espectroscopia) e a estimativa do dano axonal (difusão tensorial)¹⁷. Também é recomendada a realização de RM do nervo óptico, quando há sintomas visuais, e da medula espinhal para investigação de mielite, quando sugerida pelo exame clínico neurológico, podendo ser importante também, para o diagnóstico diferencial entre EM e NMO.

O realce das lesões desmielinizantes pelo gadolínio traduz a passagem do contraste através da barreira hematoencefálica comprometida, sendo o

marcador radiológico mais confiável de atividade inflamatória desmielinizante *in vivo*. Além do mais, a presença de lesões com e sem realce pelo meio de contraste paramagnético indica a existência de doença em diferentes fases (disseminação no tempo) contribuindo ainda mais para o diagnóstico de EM.

A RM ajuda não somente na confirmação das lesões suspeitas, mas, também, na identificação de lesões clinicamente silenciosas. Em 2005, Rocca *et al*⁴, analisando imagens da medula espinhal, observou que essas lesões silenciosas estão presentes em 30-40% dos pacientes adultos com EM, já no momento do primeiro evento desmielinizante, o que associado à presença de lesões no encéfalo pode determinar a evidência de disseminação da doença no espaço. Vale ressaltar que as sequências ponderadas em T1 com supressão de gordura após a administração do gadolínio, são mais sensíveis para detectar o acometimento do nervo óptico²².

Diante das dificuldades diagnósticas das doenças desmielinizantes, Verhey *et al*², em 2013, sugeriu um protocolo padrão de RM de neuroeixo em pediatria, objetivando proporcionar uma maior padronização na aquisição das imagens. Isso, além de permitir a comparação de exames seriados, facilitaria a descrição das lesões típicas de EM nesta faixa etária.

Apesar da ressonância magnética não utilizar radiação ionizante para a obtenção das imagens, deve-se ter sempre em mente que o estudo do neuroeixo (encéfalo e medula espinhal) por RM é um exame de longa duração e de alto custo. A imobilidade durante a aquisição do exame de RM é fundamental para a obtenção de imagens com padrão de qualidade suficiente para análise. Além disso, levando-se em consideração que estamos avaliando pacientes pediátricos, muitas vezes a sedação se torna necessária, sobretudo

em crianças muito pequenas ou naquelas que não conseguem permanecer imóveis por muito tempo ou que sejam claustrofóbicas. Logo, para abreviar o tempo de permanência dos pacientes pediátricos dentro do aparelho de RM, especialmente se estiverem sob sedação, é fundamental saber escolher qual(is) segmento(s) (encéfalo / medula espinhal / vias ópticas) deva(m) ser realmente avaliado(s). O direcionamento para esta escolha deve se basear na clínica e histórico do paciente

A RM é, portanto, importante para o diagnóstico das doenças desmielinizantes, tendo papel definido no monitoramento da atividade da doença, da sua progressão ou da sua recuperação em diferentes estágios, permitindo avaliar a extensão/localização das lesões, ou impregnação pelo meio de contraste. No entanto, ainda hoje, o reconhecimento precoce de um evento ou surto de desmielinização permanece um grande desafio, mesmo com os novos protocolos de imagem e a utilização de outros exames complementares.

I.c – Outros exames, diagnóstico diferencial e tratamento das DDA

Outros exames complementares também são úteis para auxiliar no direcionamento da etiologia diagnóstica como por exemplo, a pesquisa de Bandas Oligoclonais (BOC) no líquor, que devido à sua grande sensibilidade tornou-se um marcador do processo inflamatório no SNC, sendo utilizado como essencial ao diagnóstico, mas não patognomônico de EM^{35,36}.

A presença de AQP4-IgG, seja no líquido ou no sangue, contribui para a confirmação diagnóstica de NMO, devido à sua elevada especificidade para

essa doença²³. Outros exames como os potenciais evocados (visuais, auditivos e somatossensitivos), bem como a tomografia de coerência ocular (TCO) são também importantes para a avaliação do acometimento do SNC, e devem ser utilizados tanto para o diagnóstico, quanto para o acompanhamento desses pacientes.

Com a proposta de criar uma abordagem objetiva para quantificar o nível de funcionalidade do paciente com EM, John Kurtzke³⁷, em 1955, desenvolveu a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) (Apêndice 1), para ser usada pelos profissionais de saúde com o objetivo de medir o status de incapacidade de pessoas com EM

Através da EDSS, o paciente recebe pontuações para os oito sistemas funcionais afetados pela EM: sistema piramidal, cerebelar, tronco cerebral, somatossensitivo, além das funções vesicais, intestinais e mentais. Em seguida, por meio de uma combinação de critérios, é gerado um escore total que varia de 0 a 10. Os primeiros níveis de 1,0 a 4,5 referem-se a pessoas com alta capacidade de deambulação e os níveis subsequentes 5,0 a 9,5 referem-se à perda da marcha. O escore 10 refere-se ao óbito pela doença.

Em um estudo longitudinal com pacientes de 10 a 50 anos, com quadro inicial de CIS, Brex³⁸, em 2002, utilizando RM e EDSS, com seguimento médio de 14,1 anos, mostrou que o volume inicial, bem como o aumento do tamanho da lesão desmielinizante durante a evolução da doença, têm influência importante no aparecimento de incapacidade a longo prazo, uma vez que a inflamação aguda está associada a lesão axonal, incluindo transecção e diminuição da reserva axonal.

O estudo das DDA na infância também requer a exclusão de outros diagnósticos diferenciais (doença vascular, inflamatória, metabólica, nutricional, infecção do SNC e malignidade) que, de certa forma, encontram-se intimamente relacionados ao diagnóstico etiológico da quebra da bainha de mielina do axônio no SNC, situação na qual os exames de imagem podem ser muito úteis.

Uma vez diagnosticado, o paciente em surto recebe tratamento imunoterápico e quando em remissão, aqueles com diagnóstico de EM são tratados com imunomoduladores e aqueles com NMO recebem imunossuppressores na tentativa de evitar novos surtos. Os imunomoduladores aprovados pela ANVISA para faixa etária pediátrica são o Interferon beta e o Acetato de glatirâmer³⁹. No entanto, nem todos os pacientes respondem bem à terapia e apesar das pesquisas, ainda não existe uma forma de prever novos surtos.

Mesmo com os avanços das técnicas de imagem nos últimos anos, o diagnóstico das DDA na infância ainda é um grande desafio. A RM isoladamente, pode não ser conclusiva para diferenciar as DDA entre si (ADEM, NMO, EM e CIS) e nem para prever o início de um novo surto, uma vez que existe a possibilidade de disseminação espacial com silêncio clínico. Portanto, o seguimento clínico evolutivo desses pacientes por longo período, bem como os estudos radiológicos seriados, são de fundamental importância para a definição etiológica correta e o mais precocemente possível.

Por outro lado, a definição de critérios diagnósticos, principalmente, os de Mc Donald estabelecidos em 2010, bem como o consenso de especialistas, em 2013, foram marcos importantes para uniformizar a nomenclatura dessas

entidades nosológicas. No entanto, mesmo utilizando-se adequadamente esses critérios, o diagnóstico pode levar vários anos até ser estabelecido, e nesse caso, o paciente pode experimentar longo período de evolução de doença até que se chegue à etiologia precisa com consequente desenvolvimento de sequelas.

Portanto, é imprescindível uma boa avaliação clínica, com acompanhamento longitudinal desses pacientes, associada a exames de neuroimagem e laboratoriais, repetidos regularmente de acordo com a indicação clínica, para se tentar a identificação, o mais precocemente possível, do subtipo da DDA, orientar o tratamento adequado e, conseqüentemente, intervir positivamente no prognóstico desses pacientes tão jovens.

CAPÍTULO 1.2

I - METODOLOGIA

I.a - Desenho do estudo

Estudo descritivo e retrospectivo de uma coorte de pacientes pediátricos diagnosticados com DDA até 18 anos incompletos, acompanhados no ambulatório de DDA, pertencente ao serviço de Neurologia Infantil do IFF. A população do estudo foi composta por pacientes que tenham sido submetidos a exame de RM e assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 2) e o Termo de Assentimento (TA) (Apêndice 3). O estudo foi realizado num período de dois anos (abril de 2015 a março de 2017) e os diagnósticos dos subtipos de desmielinização foram estabelecidos em concordância com a definição proposta pelo *International MS Study Group*, 2007³ e revisado em 2013⁷.

I.b - Critérios de inclusão

Imagens de RM realizadas em aparelhos de 1.5 Tesla ou 3 Tesla, de pacientes com diagnóstico de DDA – segundo as definições do consenso internacional^{3,7} - em qualquer fase da doença (surto e/ou remissão), acompanhados no ambulatório de Neurologia Infantil específico para tratamento das DDA do IFF.

Foram incluídas para a revisão tanto as imagens já existentes, quanto as realizadas durante o período do estudo.

I.c - Critérios de exclusão

Imagens de má qualidade que prejudicavam a avaliação (artefatos de movimento, defeitos de digitalização ou exame realizado em aparelho com campo magnético inferior a 1,5 Tesla ou em magneto aberto).

I.d - Materiais, Procedimentos e Técnicas

- Dados demográficos, clínicos e laboratoriais.

Foi realizada a revisão dos prontuários para descrição dos dados demográficos, clínicos e de exames laboratoriais dos pacientes com doenças desmielinizantes e preenchida uma ficha de coleta previamente definida para o estudo (Apêndice 4), incluindo:

- Variáveis demográficas analisadas: sexo, idade, idade do primeiro surto, idade no diagnóstico, tempo de evolução de doença e número total de surtos.

- A avaliação do acometimento neurológico (sensitivo, motor e cognitivo) foi realizada por meio da descrição das funções neurológicas acometidas em cada surto, de acordo com o EDSS³⁷ (Apêndice 1).

- Outros exames realizados (BOC e AQP4-IgG) também foram referenciados.

- Descreveu-se o estágio de tratamento para cada paciente, como: com medicação: Interferon, Acetato de Glatiramer, Azatioprina, Micofenolato de Mofetila, Droga Antiepiléptica (DAE), ou sem medicação.

Os dados que não estavam preenchidos na sua totalidade foram complementados em consulta subsequente.

- Imagem de Ressonância Magnética

Os exames de RM foram realizados de acordo com a indicação clínica de cada paciente, respeitando-se as limitações do SUS, quando os pacientes não possuíam planos ou seguros saúde.

Preconizou-se a realização da RM na fase aguda (surto), sendo repetida após três meses do término da imunoterapia. Caso não houvesse recidiva, pacientes em uso de imunomodulação seriam submetidos a controle de imagem de RM de 6 em 6 meses no primeiro ano, e anualmente a seguir. Pacientes sem indicação de imunomodulação repetiriam a RM anualmente.

Priorizou-se realizar os exames de RM no Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR – Botafogo, Rio de Janeiro) por se tratar de aparelho de RM de magneto fechado com maior campo magnético (Achieva de 3 Tesla - Philips Medical Systems, The Netherlands). Este tipo de equipamento permitiu adquirir imagens de melhor qualidade e com maior grau de conspicuidade para detecção das lesões, sendo que apenas os pacientes sem necessidade de sedação puderam realizar os exames no IDOR.

Aqueles que demandaram sedação para a realização da RM foram encaminhados para a rede pública, via Sistema Nacional de Regulação (SISREG), ou caso possuíssem cobertura assistencial de plano ou seguro saúde tiveram seus exames realizados em clínica particular. Os exames de RM sob sedação, foram realizados pela rede pública, em centros de imagem do Estado do Rio de Janeiro, a saber: Rio Imagem – Centro Estadual de

Diagnóstico por Imagem (CEDI) – Central, Rio de Janeiro. Aparelho de RM de 1.5 Tesla (GE Modelo HDXT); e Hospital Estadual Adão Pereira Nunes (HEAPN) – Duque de Caxias, Rio de Janeiro. Aparelho de RM de 1.5 Tesla (Siemens Avanto Syngo MR B15).

Os exames de RM foram avaliados por observador com conhecimento específico em neurorradiologia pediátrica, cego aos dados clínicos, utilizando uma ficha de coleta de dados radiológicos pré-definida (Apêndice 5).

Foi realizada a descrição das características radiológicas das lesões desmielinizantes do SNC utilizando-se os critérios de McDonald 2010¹⁰ e as definições dos consensos internacionais^{3,7} quanto:

(a) À localização: supratentorial (periventricular ou justacortical); infratentorial e corpo caloso; medula espinhal (cervical, torácica e lombar) com relato da extensão longitudinal das lesões, focal (até 2 corpos vertebrais) ou extensa (≥ 3 corpos vertebrais; e nervos ópticos).

(b) À impregnação pelo meio de contraste paramagnético (Gadólíneo): presente ou ausente.

(c) Ao acometimento dos nervos ópticos: aumento ou perda de volume, hipersinal e captação pelo meio de contraste.

Para as crianças com mais de um exame de RM que obedeciam aos critérios de elegibilidade do estudo, foi realizada a comparação entre os mesmos com o intuito de verificar se havia sinais de disseminação das lesões no tempo e no espaço, ou se houve resolução ou diminuição das lesões desmielinizantes.

Após a revisão de todos os exames, foi realizada a seleção de três exames de cada paciente obedecendo aos seguintes critérios:

- a) a primeira RM;
- b) um exame evolutivo mais representativo para o quadro; e
- c) a última imagem de cada paciente.

Essas imagens selecionadas foram utilizadas para a construção de uma grande tabela com o resumo dos dados de cada paciente (Apêndice 6)

I.e - Análise estatística

Foi feita análise descritiva das variáveis contínuas por meio de médias e desvio padrão; frequências foram calculadas para variáveis categóricas.

I.f - Aspectos éticos

Este trabalho é parte de um estudo mais abrangente: “Estudos de Marcadores Diagnósticos para Prognóstico e Abordagem Terapêutica nas Doenças Desmielinizantes na Infância: Estudo de Coorte”, cujos termos de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice 2) e de assentimento (TA) (Apêndice 3) prevêm a utilização dos exames de imagem para pesquisa. O protocolo deste estudo maior foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do IFF-Fiocruz sob número CAAE: 02636812.0.0000.5269, em consonância com a Resolução 196/96, versão 2012, do Conselho Nacional de Saúde, e encontra-se registrado na Plataforma Brasil. (Anexo 1)

I.g - Recursos

A demanda de pacientes foi assegurada pelas características do IFF que dispõe de Centro de Referência de Doenças Raras/DDA na Infância. Os custos dos exames de Ressonância Magnética e do meio de contraste venoso paramagnético (Gadolíneo) realizados no Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR) foram assumidos por este Instituto, sem repasse de custos para os pacientes ou seus familiares. Todas as imagens dos exames de RM (realizados no IDOR ou na rede pública do Estado do Rio de Janeiro) foram revisadas por um neurorradiologista do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino. Os dados referentes às características clínicas e exames laboratoriais dos pacientes foram obtidos por meio dos prontuários desses pacientes.

CAPÍTULO 1.3

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sudhakar SV, Muthusamy K, Mani S, Gibikote S, Shroff M. Imaging in Pediatric Demyelinating and Inflammatory Diseases of the Brain- Part 1. *Indian J Pediatr.* 2015;83(9):952-964. doi:10.1007/s12098-015-1916-y.
2. Gadoth N. Multiple sclerosis in children. *Brain Dev.* 2003;25(4):229-232. doi:10.1016/S0387-7604(03)00035-4.
3. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology.* 2007;68(Issue 16, Supplement 2):S7-S12. doi:10.1212/01.wnl.0000259422.44235.a8.
4. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology.* 2002;59(7):1006-1010.
5. Leake J a D, Albani S, Kao AS, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(8):756-764. doi:10.1097/01.inf.0000133048.75452.dd.
6. Verhey LH, Narayanan S, Banwell B. Standardized Magnetic Resonance Imaging Acquisition and Reporting in Pediatric Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2013;23(2):217-226. doi:10.1016/j.nic.2012.12.003.
7. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-

- mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler J*. 2013;19(10):1261-1267. doi:10.1177/1352458513484547.
8. Callen DJ a., Shroff MM, Branson HM, et al. MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;72(11):961-967. doi:10.1212/01.wnl.0000338629.01627.54.
 9. Ministério da Saúde. *Portaria Nº 391, 5 de Maio de 2015.*; 2015:1-26. http://www.saude.mppr.mp.br/arquivos/File/kit_atencao_perinatal/legis/portaria_4279_2010_diretrizes_rede_as.pdf.
 10. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302. doi:10.1002/ana.22366.
 11. Hanefeld F. Pediatric multiple sclerosis: A short history of a long story. *Neurology*. 2007;68(16 SUPPL. 2):3-6. doi:10.1212/01.wnl.0000259419.96311.54.
 12. Belman AL, Chitnis T, Renoux C, Waubant E. Challenges in the classification of pediatric multiple sclerosis and future directions. *Neurology*. 2007;68(Issue 16, Supplement 2):S70-S74. doi:10.1212/01.wnl.0000259421.40556.76.
 13. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(13):938-952. doi:10.1056/NEJM200009283431307.
 14. Legido A, Katsetos CD. [Cerebral palsy: new pathogenetic concepts]. *Rev Neurol*. 2006;36(2):157-165. <http://search.bvsalud.org/portal/resource/en/mdl-12589604>.

15. Dale RC, Brilot F, Banwell B. Pediatric central nervous system inflammatory demyelination: acute disseminated encephalomyelitis, clinically isolated syndromes, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2009;22(3):233-240. doi:10.1097/WCO.0b013e32832b4c47.
16. Banwell B, Kennedy J, Sadovnick D, et al. Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children. *Neurology.* 2009;72(3):232-239. doi:10.1212/01.wnl.0000339482.84392.bd.
17. Neurologia CB de RAB de. *Projeto Diretrizes Esclerose Múltipla: Diagnóstico Por Imagem Projeto Diretrizes.*; 2012. http://projetodiretrizes.org.br/diretrizes11/esclerose_multipla_diagnostico_por_imagem.pdf.
18. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983;13(3):227-231. doi:10.1002/ana.410130302.
19. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(1):121-127. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11456302>.
20. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol.* 2005;58(6):840-846. doi:10.1002/ana.20703.
21. Bigi S, Banwell B. Pediatric Multiple Sclerosis. *J Child Neurol.* 2012;27(11):1378-1383. doi:10.1177/0883073812452784.
22. Pena JA, Lotze TE. Pediatric multiple sclerosis: Current concepts and

- consensus definitions. *Autoimmune Dis.* 2013;2013. doi:10.1155/2013/673947.
23. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9451):2106-2112. doi:10.1016/S0140-6736(04)17551-X.
 24. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinschenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006;66(10):1485-1489. doi:10.1212/01.wnl.0000216139.44259.74.
 25. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-189. doi:10.1212/WNL.0000000000001729.
 26. Swaiman KF; Ferriero DM; Ashwal S. *Pediatric Neurology*. 5th Editio. British Library Cataloguing in Publication; 2012.
 27. Alper G. Acute Disseminated Encephalomyelitis. *J Child Neurol*. 2013; 27(11) 1408-1425. doi:10.1177/0883073812455104.
 28. Fridinger SE, Alper G. Defining Encephalopathy in Acute Disseminated Encephalomyelitis. *J Child Neurol*. 2013;29(6):751-755. doi:10.1177/0883073813489732.
 29. Schiffmann R, van der Knaap MS. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology*. 2009;72(8):750-759. doi:10.1212/01.wnl.0000343049.00540.c8.
 30. Barkovich AJ. Magnetic resonance techniques in the assessment of myelin and myelination. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(3):311-343. doi:10.1007/s10545-005-5952-z.

31. van der Knaap MS. Magnetic resonance in childhood white-matter disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43(10):705-712. doi:10.1017/S001216220100127X.
32. Verhey LH, Sled JG. Advanced Magnetic Resonance Imaging in Pediatric Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2013;23(2):337-354. doi:10.1016/j.nic.2012.12.011.
33. Wisz Monika; Stanik-Lukaszewska Katarzyna; Guz Wiesław; Samojedny A; Wisz S; Stanik W. Characteristics and distinctiveness of multiple sclerosis in children in magnetic resonance imaging. *Polish J Radiol.* 2014;79:10-15. doi:10.12659/PJR.890542.
34. Rocca MA, Hickman SJ, Bo L, et al. Imaging Spinal Cord Damage in Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging.* 2005;15(4):297-304. doi:10.1111/j.1552-6569.2005.tb00327.x.
35. Antel J, Bar-Or A. Roles of immunoglobulins and B cells in multiple sclerosis: From pathogenesis to treatment. *J Neuroimmunol.* 2006;180(1-2):3-8. doi:10.1016/j.jneuroim.2006.06.032.
36. Siritho S, Freedman MS. The prognostic significance of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2009;279(1-2):21-25. doi:10.1016/j.jns.2008.12.029.
37. Kurtzke. ESCALA EXPANDIDA DO ESTADO DE INCAPACIDADE - EDSS A Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS) é um método de qualificar as incapacidades ocorridas durante a evolução da esclerose múltipla ao longo do tempo . A escala EDSS quantifica. *Neurology.* 1983:7-9.
38. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A

Longitudinal Study of Abnormalities on MRI and Disability from Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2002;346(3):158-164.
doi:10.1056/NEJMoa011341.

39. Ministério da Saúde. *Portaria N. 199, de 30 de Janeiro de 2014.*

CAPÍTULO 2 – ARTIGO

Descrição da Ressonância Magnética nas Doenças Desmielinizantes de coorte pediátrica acompanhada em ambulatório especializado

I - Introdução

As Doenças Desmielinizantes Adquiridas (DDA) representam afecções imunologicamente mediadas, inflamatórias e neurodegenerativas do Sistema Nervoso Central (SNC), sendo caracterizadas pela quebra da bainha de mielina e dano axonal, secundários ao processo de neuroinflamação.

As principais DDA são a Esclerose Múltipla (EM), a Encefalomielite Disseminada Aguda (ADEM), a Neuromielite Óptica (NMO) e a Síndrome Clínica Isolada (CIS). Todas estas podem, no início da doença, apresentar características clínicas e radiológicas semelhantes, o que torna a diferenciação dessas entidades específicas muito desafiadora ou mesmo impossível num primeiro episódio de desmielinização¹.

A prevalência mundial de EM na idade adulta varia de 5 a 30 casos por 100 mil pessoas² no entanto, em cerca de 5% dos pacientes, os sintomas se apresentam antes dos 16 anos e em menos de 1%, antes dos 10 anos^{3,4}.

As DDA eram, até há pouco tempo, sub diagnosticadas na faixa etária pediátrica, embora vários estudos retrospectivos publicados entre 1968 e 1990

já revelassem que alguns adultos com EM apresentavam sintomas neurológicos desde a adolescência³.

Com o advento da ressonância magnética (RM) este se tornou o principal exame complementar para diagnóstico, prognóstico e seguimento das DDA⁵ servindo, também, de base para a definição dos critérios diagnósticos das DDA na infância, estabelecidos em consenso internacional em 2007⁶ e revisados em 2013⁷. O maior acesso à RM, associado ao refinamento das técnicas de neuroimagem e ao maior conhecimento sobre esse espectro de doenças, levou a um aumento do número de casos relatados. Ainda assim, continua se tratando de um grupo de doenças raras em pediatria.

Em 2012, foi implantado um ambulatório específico no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF), para seguimento dos pacientes com DDA na infância. Trata-se da única instituição pública no Rio de Janeiro que oferece aconselhamento, tratamento e acompanhamento multidisciplinar a tais pacientes, o que permitiu uma abordagem diagnóstica e terapêutica específica para a faixa etária pediátrica.

Devido a essa dificuldade diagnóstica das DDA na infância, principalmente em pacientes abaixo dos 10 anos de idade, e à escassez de dados na literatura sobre coortes pediátricas, foi proposta a realização deste estudo para descrever as características da RM dos pacientes com DDA na infância, acompanhados em ambulatório especializado na cidade do Rio de Janeiro e assim contribuir para o refinamento diagnóstico e um maior conhecimento sobre essas doenças.

II - Métodos

II.a - Desenho do estudo

Estudo descritivo e retrospectivo de uma coorte de pacientes pediátricos diagnosticados com DDA até 18 anos incompletos e que tenham realizado exame de RM, acompanhados no ambulatório de DDA, pertencente ao serviço de Neurologia Infantil do IFF. O estudo foi realizado num período de 2 anos (abril de 2015 a março de 2017) e os diagnósticos dos subtipos de desmielinização foram estabelecidos em concordância com a definição proposta pelo *International MS Study Group, 2007*⁶, revisado em 2013⁷.

II.B - Critérios de inclusão

Imagens de RM de pacientes com diagnóstico de DDA realizadas em aparelhos de 1.5 Tesla ou 3 Tesla, sendo incluídas tanto as imagens já existentes, quanto as realizadas durante o período do estudo.

II.c - Critérios de exclusão

Imagens de má qualidade que prejudicavam a avaliação (artefatos de movimento, defeitos de digitalização ou exame realizado em aparelho com campo magnético inferior a 1,5 Tesla ou em magneto aberto).

II.d - Protocolo do estudo

Foram revisados os prontuários de todos os pacientes com diagnóstico de DDA e preenchida uma ficha de coleta que foi previamente definida para o estudo (Apêndice 4) incluindo: sexo, idade do primeiro surto desmielinizante, função neurológica acometida em cada surto (de acordo com a Escala de Incapacidade para Esclerose Múltipla – EDSS) (Apêndice 1), tempo de

evolução da doença e número de surtos clínicos. Foram também registrados os exames laboratoriais realizados: Banda Oligoclonal (BOC) e Anticorpo Anti-Aquaporina-4 imunoglobulina G (AQP4-IgG)] e o tratamento medicamentoso atual de cada paciente.

Os exames de RM foram avaliados por observador com conhecimento específico em neurorradiologia pediátrica, cego aos dados clínicos, utilizando uma ficha de coleta de dados radiológicos pré-definida (Apêndice 5). Após a revisão de todos os exames, foi realizada a seleção de três exames de cada paciente obedecendo aos seguintes critérios: a) a primeira RM da criança; b) um exame evolutivo mais representativo para o quadro; e c) a última imagem do paciente.

Foi realizada a descrição das características radiológicas das lesões desmielinizantes do SNC utilizando-se os critérios de McDonald de 2010⁸, e as definições do *International Pediatric MS Study Group 2007*⁶, revisado em 2013⁷ quanto:

-À localização: periventricular, justacortical, infratentorial e corpo caloso; medula espinhal (cervical, torácica e lombar) com descrição da extensão longitudinal das lesões, se focal (até 2 corpos vertebrais) ou extensa (≥ 3 corpos vertebrais); e acometimento dos nervos ópticos (hipersinal, aumento ou perda de volume);

-À presença ou ausência de impregnação pelo meio de contraste paramagnético.

Para as crianças com mais de um exame de RM, foi realizada a comparação entre os mesmos com o intuito de verificar se havia sinais de

disseminação das lesões no tempo e no espaço ou se houve resolução de lesões.

Esses exames foram realizados de acordo com a indicação clínica de cada paciente, respeitando-se as limitações do Sistema Único de Saúde (SUS), quando os pacientes não possuíam planos ou seguros saúde.

Preconizou-se a realização da RM na fase aguda (surto), sendo repetida após três meses do término da imunoterapia. Caso não houvesse recidiva, pacientes em uso de imunomodulação receberiam seguimento com neuroimagem de 6 em 6 meses no primeiro ano, e anualmente a seguir. Pacientes sem indicação de imunomodulação repetiriam a RM de neuroeixo anualmente.

II.e - Análise estatística

Foi feita análise descritiva das variáveis contínuas, por meio de médias e desvio padrão; frequências foram calculadas para variáveis categóricas.

II. f - Aspectos éticos

Este trabalho é parte de um estudo mais abrangente: “Estudos de Marcadores Diagnósticos para Prognóstico e Abordagem Terapêutica nas Doenças Desmielinizantes na Infância: Estudo de Coorte”, cujo protocolo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do IFF-Fiocruz sob número CAAE: 02636812.0.0000.5269 em consonância com a Resolução 196/96 versão 2012, do Conselho Nacional de Saúde e registrado na Plataforma Brasil (Anexo 1).

III - Resultados

Foram incluídos no estudo 23 pacientes, dos quais 12 eram do sexo feminino (55%) (Tabela 1). O número de cada paciente na tabela refere-se à ordem de entrada no ambulatório de doenças desmielinizantes, sendo o número 1 (um) o primeiro paciente a iniciar o acompanhamento e o número 27, o último. Os pacientes 8, 10, 21 e 24, não preencheram os critérios de inclusão para este estudo.

A idade média dos pacientes no primeiro surto (início da doença) foi de 7,7 anos ($\pm 3,9$ anos), sendo que 16 crianças (70%) tinham menos de 10 anos de idade quando apresentaram os seus primeiros sintomas de desmielinização.

As manifestações clínicas predominantes no primeiro surto, de acordo com a função neurológica acometida (EDSS), foram: sintomas piramidais em 12 pacientes (52%), seguida de sintomas referentes ao acometimento do tronco cerebral em 7 (30%), sintomas mentais (encefalopatia) em 6 (26%) e sintomas cerebelares em 5 (22%) pacientes.

O diagnóstico mais comum entre os pacientes incluídos no estudo foi CIS com 8 pacientes (35%), seguida de EM com 7 (30%) e NMO e ADEM, com 4 pacientes cada (17%).

Considerando-se todo o grupo de pacientes, o tempo médio do primeiro surto até o diagnóstico, foi de 1,3 anos. Nos pacientes com EM esse tempo foi em média de 1 ano para os menores de 10 anos e de 0,7 ano para os maiores de 10 anos. Já o tempo de evolução de doença, ou seja, do primeiro surto até o fim do estudo, foi em média de 3,9 anos ($\pm 2,5$ anos).

A pesquisa de BOC mostrou-se positiva em 5 pacientes com EM (71,4%) e negativa em um (14,3%), não tendo sido realizada no 7º paciente

com EM. Já nos pacientes com CIS, a pesquisa de BOC foi negativa em 4 pacientes (50%), positiva para 3 (37,5%) e um deles não realizou este exame.

Em apenas um paciente com NMO (25%) a AQP4-IgG teve resultado positivo.

Tabela 1 - Dados clínicos e laboratoriais dos pacientes com doenças desmielinizantes

Paciente	Idade no 1º surto (em anos)	Sexo	Funções neurológicas acometidas Apresentação clínica			Diagnóstico final / BOC / AQP4	Idade no diagnóstico (em anos)	Tempo total de doença (em anos)	Medicação em uso
			1º surto	2º surto	3º surto				
1	4	F	Piramidais, mentais e visuais.	Piramidais, tronco cerebral e visuais.	Tronco cerebral	ADEM (BOC não realizada)	6	8,0	Micofenolato de Mofetila
2	4	F	Piramidais e vesicais	Piramidais e Cerebelares.	Piramidais e Cerebelares	NMO (AQP4-IgG -)	11	7,8	Glatiramer
3	1	F	Cerebelares	Cerebelares e piramidais	Piramidais	EM (BOC +)	2	6,8	Interferon
4	4	M	Piramidais e mentais.			ADEM (BOC não realizada)	4	5,8	DAE
5	5	M	Tronco cerebral	Piramidais, cerebelares e tronco cerebral.		EM (BOC +)	6	5,2	Interferonβ 1A 44μg
6	13	M	Tronco cerebral e visuais.	Piramidais e cerebelares	Piramidais, cerebelares e visuais	EM (BOC +)	14	5,8	Interferonβ 1A 44μg
7	13	F	Tronco cerebral e visuais	Piramidais e cerebelares		EM (BOC -)	14	4,8	Interferonβ 1A 44μg
8*	---	---	---	---	---	---	---	---	---
9	1	F	Tronco cerebral e visuais	Piramidais, cerebelares e visuais	Piramidais	NMO (AQP4-IgG +)	3	5,8	Azatioprina + Micofenolato de Mofetila
10*	---	---	---	---	---	---	---	---	---
11	7	M	Piramidais, mentais e vesicais			ADEM (BOC não realizada)	9	4,1	DAE
12	8	M	Visuais			CIS (BOC + / AQP4-IgG -)	8	3,4	Sem medicação
13	11	M	Cerebelares, tronco cerebral e intestinais.	Piramidais		EM (BOC não realizada)	12	2,9	Interferonβ 1A 44μg
14	7	M	Piramidais, cerebelares e tronco cerebral			CIS (BOC -)	7	2,4	Sem medicação
15	11	F	Piramidais, sensitivas, vesicais e visuais			NMO (AQP4-IgG -)	11	2,3	Glatiramer
16	7	F	Mentais			ADEM (AQP4-IgG -)	7	2,3	DAE
17	5	F	Piramidais, cerebelares e mentais			CIS (BOC + / AQP4-IgG -)	12	8,3	Sem medicação
18	9	F	Piramidais			EM (BOC +)	11	2,3	Interferon β 1A 44μg
19	12	F	Piramidais, sensitivas, vesicais e mentais			CIS (AQP4-IgG -)	13	1,8	Sem medicação
20	9	M	Piramidais e vesicais			CIS (BOC -)	9	1,2	Sem medicação
21*	---	---	---	---	---	---	---	---	---
22	6	M	Cerebelares e tronco cerebral			CIS (BOC +)	7	1,9	Sem medicação
23	14	F	Sensitivas			EM (BOC+)	14	0,7	Interferon β 1A 44μg
24*	---	---	---	---	---	---	---	---	---
25	4	M	Piramidais			CIS (BOC - / AQP4-IgG -)	5	0,3	Sem medicação
26	5	F	Piramidais, mentais e Visuais	Visuais		CIS (BOC - / AQP4-IgG -)	10	5,6	DAE
27	11	F	Piramidais, sensitivas, vesicais, intestinais e visuais			NMO (BOC - / AQP4-IgG -)	11	0,3	Azatioprina

*Não preencheu os critérios de inclusão do estudo

Abreviações: ADEM, Encefalomielite Disseminada Aguda; NMO, Neuromielite Óptica; EM, Esclerose Múltipla; CIS, Síndrome Clínica Isolada; BOC, Banda Oligoclonal, AQP4-IgG, Anticorpo Anti-Antiquaporina-4; DAE, Droga Antiepiléptica.

Quanto ao tratamento, os pacientes com diagnóstico de EM estavam em uso de Interferon β 1A, dois pacientes com NMO usavam Glatiramer e dois Azatioprina, estando um destes também em uso de Micofenolato de Mofetila. Ainda, três pacientes com ADEM e um paciente com CIS necessitam do uso de Drogas Anti-Epilépticas (DAE). Os demais 7 pacientes com CIS mantêm somente acompanhamento clínico e radiológico sem uso de medicações.

Foram revisados 132 exames de RM, incluindo imagens de encéfalo, órbitas e medulas (cervical, torácica e lombar). Na figura 1 estão resumidos os dados mais relevantes para caracterização radiológica dos pacientes do estudo. Os pacientes foram agrupados pelo subtipo de DDA em: ADEM, EM, NMO e CIS.

Na primeira RM foi observado que os pacientes com ADEM apresentaram lesões assimétricas e de maior volume (>1-2 cm), alguns com lesões tumefativas, captantes de contraste e acometendo principalmente o encéfalo (regiões periventricular, justacortical, corpo caloso e infratentorial). As RM evolutivas, geralmente, mostraram resolução completa ou parcial das lesões, com exceção de dois pacientes: um com diagnóstico de ADEM multifásico que apresentou novas lesões em tronco cerebral (bulbo) e um segundo que apresentou lesões focais dispersas pelos três segmentos medulares. No último exame, nenhum dos pacientes apresentava lesões captantes de contraste.

Os pacientes com EM apresentaram lesões menores (até 1 cm), localizadas, predominantemente, no encéfalo (regiões periventricular, justacortical, infratentorial e corpo caloso) (Figura 2A). Quatro pacientes com

EM apresentaram alterações em nervo óptico. Todos os sete pacientes apresentaram lesões focais em região medular (Figura 2B), estas com predomínio cervical e quatro pacientes apresentaram mielite transversa longitudinalmente extensa (LETM), ≥ 3 corpos vertebrais, durante a evolução. Quatro pacientes apresentavam lesões captantes de contraste no seu último exame.

Figura 1.



Figura 1. Características das Ressonâncias Magnéticas dos pacientes com doenças desmielinizantes

Primeira coluna: características radiológicas da primeira RM de cada paciente; **segunda coluna:** RM de seguimento (imagem mais representativa para cada quadro) e **terceira coluna:** dados do último exame. Cada linha na tabela representa uma localização do Sistema Nervoso Central, passível de acometimento por DDA. As barras em preto representam as lesões desmielinizantes captantes de contraste. Os números sobre as barras referem-se à quantidade de pacientes com lesão naquela localização. *Abreviações:* RM, Ressonância Magnética; DDA; Doenças Desmielinizantes Adquiridas; ADEM, Encefalomielite Disseminada Aguda; EM, Esclerose Múltipla; NMO, Neuromielite Óptica; CIS, Síndrome Clínica Isolada.

Figura 2

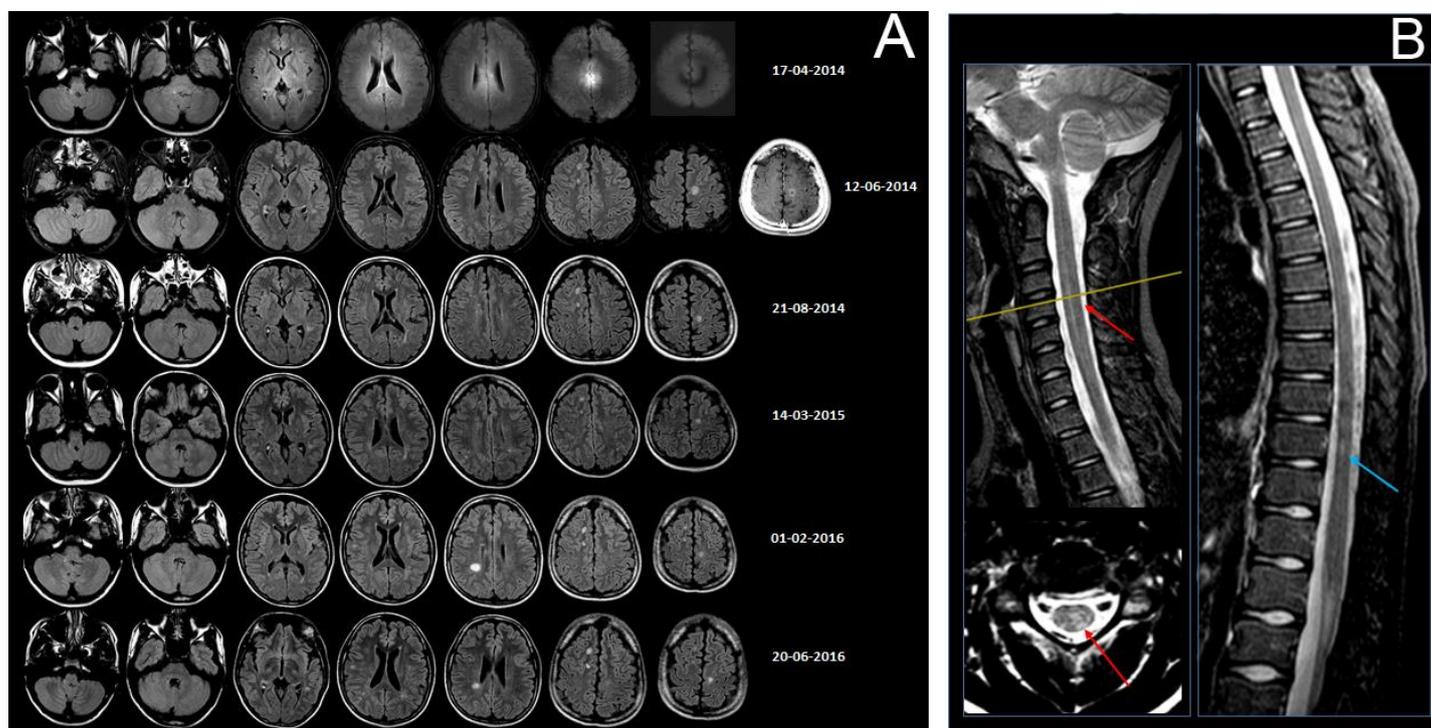


Figura 2. - RM de paciente com Esclerose Múltipla.

A) RM do crânio. Evolução temporal e espacial das lesões mielinoclásticas. B) RM das colunas cervical e dorsal. Lesões de medula cervical e dorsal, pequenas.

Os quatro pacientes com NMO apresentaram LETM, três deles já no primeiro surto. Dois pacientes apresentaram neurite óptica (NO), um com acometimento unilateral e outro bilateral do nervo óptico, sendo observado hipersinal, alteração de volume e captação de contraste à RM (Figura 3).

Dos pacientes com CIS, apenas um apresentou alteração no nervo óptico, com hipersinal. Todos os pacientes com CIS que realizaram RM de coluna (7 pacientes), tiveram exames mostrando lesões medulares focais, principalmente com acometimento cervical e torácico. Um paciente apresentou LETM. Os últimos exames desses pacientes mostraram melhora evolutiva radiológica, com apenas um paciente apresentando lesões captantes de contraste.

Figura 3

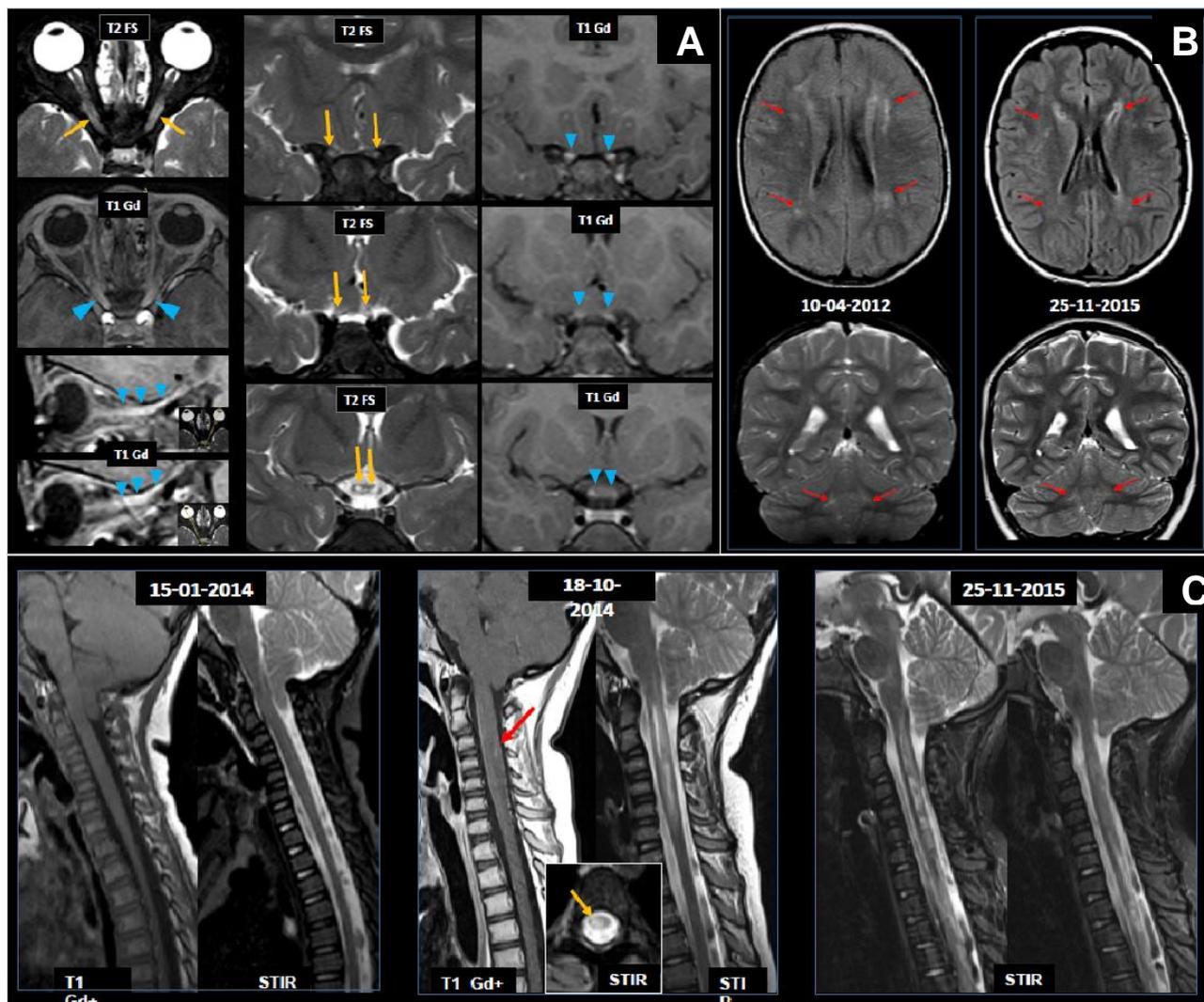


Figura 3. - RM de paciente com Neuromielite Óptica

A) RM de orbitas (10/04/2012). Aumento do sinal em T2 com supressão de gordura e impregnação pelo meio de contraste nos nervos e no quiasma óptico, com aumento do volume destes. B) RM Crânio (10/04/2012 e 25/11/2015). Diversas lesões na substância branca (periventricular, subcortical e intratentorial), sem alterações evolutivas significativas, nem de impregnação por contraste. C) RM da coluna cervical e segmento dorsal alto (1) 15/01/2014 – Medula com volume preservado, sem lesões captantes de contraste. Chiari I evidente, com insinuação das tonsilas cerebelares abaixo do plano do forame magno. (2) 18/10/2014 – Proeminente acometimento da medula cervical, com aumento do fusiforme do volume e lesões longitudinalmente extensas (>3 corpos vertebrais), e tênues focos de impregnação pelo meio de contraste (seta vermelha). A medula dorsal também exibe focos de sinal alto (seta laranja – nível D5), sem sinal de impregnação pelo contraste. Discreta insinuação das tonsilas cerebelares através do forame magno. Chiari I menos proeminente. (3) 25/11/2015 – Maior extensão do acometimento medular cervical e dorsal, mantendo padrão de lesões longitudinalmente extensas, quase “em contínuo”.

IV - Discussão

Este estudo resume os dados de uma coorte de crianças com diagnóstico de doenças desmielinizantes acompanhados em uma única instituição hospitalar, no estado do Rio de Janeiro, seguindo protocolo específico e oferecendo uma abordagem multidisciplinar direcionada à faixa etária pediátrica.

Alguns trabalhos descrevem que poderia haver um atraso de mais de 10 anos para o diagnóstico dos pacientes menores de 10 anos em relação aos adolescentes⁹. No presente estudo este tempo foi, em média, de apenas um ano para os pacientes com EM, independentemente da idade.

Por se tratar de um hospital terciário, referência para doenças raras e de alta complexidade, a clientela do ambulatório de DDA é composta por crianças que apresentaram mais de um surto ou que, apesar de terem sofrido apenas um surto, o tratamento inicial não se revelou efetivo ou suficientemente resolutivo.

Clinicamente, a apresentação mais comum na EM em crianças é polifocal, ao contrário do observado em adolescentes e adultos, cujo quadro é, geralmente, monofocal¹⁰. Curiosamente, no estudo atual, os pacientes com EM abaixo de 10 anos tiveram apresentação monofocal, o que também foi observado numa coorte indiana¹¹. Os sintomas mais frequentemente relatados na EM pediátrica estão relacionados a disfunção motora e do tronco-encefálico, seguida pelas alterações sensoriais e ataxia^{12,13}, enquanto que na coorte estudada as apresentações mais comuns foram de sintomas de disfunção do tronco-encefálico e cerebelar.

A positividade da BOC não é obrigatória para o diagnóstico de EM⁸, inclusive, porque a sua pesquisa pode ser negativa num primeiro surto. No entanto, tal exame pode ser útil para auxiliar no diagnóstico de EM quando esta é a principal hipótese diagnóstica. Na presente coorte apenas um paciente com EM (14,3%) não teve resultado positivo na pesquisa de BOC. Por outro lado, 3 pacientes com CIS (37,5%) apresentaram positividade para BOC, mas não preencheram critérios para o diagnóstico de EM.

A AQP4-IgG é um importante marcador de doença para NMO devido à sua altíssima especificidade¹⁴, mas um resultado negativo não exclui este diagnóstico. Banwell et al¹⁵, em 2008, encontrou uma positividade de 47% na pesquisa de AQP4-IgG em pacientes com NMO pediátrica, sendo este percentual elevado para 78% quando foram considerados apenas os pacientes com NMO recidivante. No presente estudo, dos quatro pacientes com NMO, apenas um apresentou AQP4-IgG positiva. No entanto, segundo a literatura pode ocorrer um resultado falso negativo em cerca de 30% dos casos⁶.

As medicações atualmente liberadas pelo SUS para tratamento da EM na infância são o Interferon e o Glatirâmer¹⁶. Todos os pacientes com EM estão em uso de Interferon, sendo que apenas um apresentou recidiva clínica, porém por uso irregular da medicação. Um paciente com NMO apresentou recidiva e teve a imunomodulação modificada para Azatioprina associada a corticoterapia, que progressivamente foi substituída por Micofenolato de Mofetila.

Um paciente com ADEM necessitou manter uso de corticoterapia contínua, devido às recidivas durante as várias tentativas de retirada. No

entanto, após início do Micofenolato de Mofetila, conseguiu-se a suspensão do corticoide com sucesso.

A ADEM pode acometer qualquer região do SNC e, geralmente, diferentes tamanhos de lesões são observados no mesmo paciente. As lesões tipicamente envolvem a substância branca central e subcortical e a junção da substância branca-cinza cortical de ambos os hemisférios cerebrais, cerebelo, tronco cerebral e medula espinhal¹⁷. Esse padrão também foi observado no estudo atual.

A presença de lesões focais, dispersas pelos três segmentos medulares, foi observada em um dos quatro pacientes com ADEM. Outros autores já haviam relatado que até 1/3 dos pacientes com ADEM podem apresentar lesões medulares, geralmente grandes e confluentes acometendo múltiplos segmentos¹⁸. Pode-se observar também na coorte estudada que houve a resolução parcial ou completa das anormalidades radiológicas na maioria dos pacientes, o que também é descrito na literatura¹⁹.

No presente estudo todos os pacientes com EM apresentaram no primeiro exame, múltiplas lesões encefálicas, com localização periventricular, justacortical, infratentorial e no corpo caloso. Em três desses pacientes havia lesões captantes de contraste. Porém o diagnóstico só pôde ser confirmado com o surgimento de novos surtos em cinco dos pacientes e pelo surgimento silencioso de novas lesões à RM em outros dois, preenchendo, assim, os critérios de disseminação no tempo e no espaço⁸.

Sabe-se que as lesões podem desaparecer no início da doença pediátrica, o que é raro na EM em adultos²⁰. No presente estudo também foi observada a resolução de lesões durante a evolução.

Embora não seja muito comum na EM, a LETM pode acometer até 10% dos pacientes pediátricos¹⁵. Na coorte atual, lesões medulares foram vistas em todos os pacientes com EM, quatro deles com LETM.

Todos os pacientes com NMO apresentaram pelo menos um episódio de LETM e dois tiveram neurite óptica, mas apenas um apresentou positividade para AQP4-IgG. Essa situação está de acordo com o que é descrito na revisão dos critérios diagnósticos para NMO em adultos, que inclui as doenças do espectro da NMO (NMOSD) e os pacientes com pesquisa negativa para AQP4-IgG, desde que atendam às seguintes exigências: pelo menos duas apresentações características, sendo uma delas mielite transversa (MT), NO ou síndrome da área postrema; disseminação no espaço e exclusão de diagnósticos diferenciais²¹.

Lesões cerebrais com predomínio supratentorial, geralmente única e volumosa, com características tumefativas, foram observadas em três pacientes com NMO desta coorte. Outros autores já haviam relatado a presença desse tipo de lesão nos pacientes com NMO, na área supratentorial e tronco encefálico⁷. Essas lesões, embora possam sugerir NMOSD, isoladamente não podem ser discernidas de lesões atípicas de EM, especialmente em pacientes negativos para AQP4-IgG²¹.

A evolução radiológica dos pacientes no presente estudo mostra que na NMO houve predomínio de lesões medulares, com LETM, e na EM observou-se maior acometimento encefálico, sendo as lesões medulares geralmente focais. Esse achado ratifica a afirmação que a NMO é uma síndrome inflamatória do SNC distinta da EM²¹.

Os pacientes deste estudo diagnosticados como CIS apresentaram, em geral, apenas um surto, cuja clínica não atendia aos critérios de ADEM (NO ou MT) e cuja imagem de RM não preenchia critérios para EM ou NMO. A evolução radiológica mostrou diminuição ou resolução das lesões. Verhey et al²², em 2011, acompanhando 322 crianças com DDA pediátrica, observou que aquelas com evento único não ADEM e com RM de encéfalo normal, como pode ser visto na NO ou na MT, admitem uma probabilidade muito baixa (<3%) de diagnóstico de EM²².

V - Conclusão

As RM dos pacientes com ADEM e CIS apresentaram diminuição das lesões, ao contrário dos pacientes com EM e NMO.

Este trabalho mostra que essas doenças podem ocorrer na infância, exigindo assim maior atenção dos pediatras e neuropediatras para a suspeita diagnóstica.

Importante observar que o acompanhamento longitudinal dos pacientes numa única instituição hospitalar e seguindo o mesmo protocolo pode ter efeitos positivos na diminuição do tempo até o diagnóstico e no início precoce e oportuno do tratamento, objetivando a minimização das sequelas nessas crianças.

Por outro lado, o fato das RM serem realizadas em aparelhos diferentes e seguindo protocolos de neuroimagem diversos não permitiu uma avaliação mais detalhada e padronizada das lesões desmielinizantes, impedindo a aferição do número de lesões e dos seus volumes.

A RM é uma importante ferramenta para monitorar a atividade das DDA, por isso, espera-se que trabalhos futuros seguindo um protocolo específico para a aquisição de imagens dos pacientes com DDA possam aprimorar a correlação clínico-radiológica e laboratorial, encurtando o tempo entre o surto e o tratamento, melhorando o prognóstico desses pacientes.

Além disso a implementação de um protocolo de aquisição de imagens de RM para a população pediátrica poderia otimizar a sedação e o tempo de permanência do paciente no exame.

VI - Referências

1. Sudhakar SV, Muthusamy K, Mani S, Gibikote S, Shroff M. Imaging in Pediatric Demyelinating and Inflammatory Diseases of the Brain- Part 1. *Indian J Pediatr.* 2015;83(9):952-964. doi:10.1007/s12098-015-1916-y.
2. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343(13):938-952. doi:10.1056/NEJM200009283431307.
3. Gadoth N. Multiple sclerosis in children. *Brain Dev.* 2003;25(4):229-232. doi:10.1016/S0387-7604(03)00035-4.
4. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology.* 2002;59(7):1006-1010.
5. Verhey LH, Narayanan S, Banwell B. Standardized Magnetic Resonance Imaging Acquisition and Reporting in Pediatric Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2013;23(2):217-226. doi:10.1016/j.nic.2012.12.003.

6. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007;68(16 SUPPL. 2):7-12. doi:10.1212/01.wnl.0000259422.44235.a8.
7. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler J*. 2013;19(10):1261-1267. doi:10.1177/1352458513484547.
8. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302. doi:10.1002/ana.22366.
9. Fragoso YD, Brooks JBB, Leal TM dos S. Perfil descritivo de esclerose múltipla com início até os 16 anos nos pacientes de um centro de referência do estado de São Paulo. *Rev Paul Pediatr*. 2012;30(4):617-620. doi:10.1590/S0103-05822012000400023.
10. Yeh EA, Chitnis T, Krupp L, et al. Pediatric multiple sclerosis. *Nat Publ Gr*. 2009;5(11):621-631. doi:10.1038/nrneurol.2009.158.
11. Gulati S, Chakrabarty B, Kumar A, Jain P, Patel H, Saini L. Acquired demyelinating disorders of central nervous system: A pediatric cohort. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015;18(5):48. doi:10.4103/0972-2327.164829.
12. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol*. 2007;6(10):887-902. doi:10.1016/S1474-4422(07)70242-9.
13. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallée L, et al. First episode of acute CNS

inflammatory demyelination in childhood: Prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr.* 2004;144(2):246-252. doi:10.1016/j.jpeds.2003.10.056.

14. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet (London, England).* 2004;364(9451):2106-2112. doi:10.1016/S0140-6736(04)17551-X.

15. Banwell B, Tenenbaum S, Lennon VA, et al. Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. *Neurology.* 2008;70(5):344-352. doi:10.1212/01.wnl.0000284600.80782.d5.

16. Ministério da Saúde. *Portaria N. 199, de 30 de Janeiro de 2014.*

17. Pohl D, Alper G, Van Haren K, et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Neurology.* 2016;87(2):S38-S45. doi:10.1136/bmj.1.5029.1246.

18. Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology.* 2002;59(1245):1224-1231. doi:10.1212/wnl.59.8.1224.

19. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology.* 2007. doi:10.1212/01.wnl.0000259404.51352.7f.

20. Chabas D, Castillo-Trivino T, Mowry EM, Strober JB, Glenn OA, Waubant E. Vanishing MS T2-bright lesions before puberty: A distinct MRI phenotype? *Neurology.* 2008;71(14):1090-1093. doi:10.1212/01.wnl.0000326896.66714.ae.

21. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders.

Neurology. 2015;85(2):177-189. doi:10.1212/WNL.0000000000001729.

22. Verhey LH, Branson HM, Shroff MM, et al. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: A prospective national cohort study. *Lancet Neurol*. 2011;10(12):1065-1073. doi:10.1016/S1474-4422(11)70250-2.

CAPÍTULO 3 – CONCLUSÃO

As RM dos pacientes com ADEM e CIS apresentaram diminuição das lesões, ao contrário dos pacientes com EM e NMO. O diagnóstico precoce é possível, ainda que seja um grande desafio.

Este trabalho mostra que essas doenças podem ocorrer na infância, exigindo assim maior atenção dos pediatras e neuropediatras para a suspeita diagnóstica.

É importante observar que o acompanhamento longitudinal dos pacientes numa única instituição hospitalar e seguindo o mesmo protocolo pode ter efeitos positivos na diminuição do tempo até o diagnóstico e no início precoce e oportuno do tratamento, objetivando a minimização das sequelas nessas crianças.

Por outro lado, o fato de as RM serem realizadas em aparelhos diferentes e seguindo protocolos de neuroimagem diversos não permitiu uma avaliação mais detalhada e padronizada das lesões desmielinizantes, impedindo a aferição do número de lesões e dos seus volumes.

A disponibilidade de um aparelho de RM no Instituto Fernandes Figueira permitiria que os exames fossem realizados na própria instituição possibilitando o acompanhamento radiológico adequado dos pacientes, discussão dos casos entre os especialistas e, conseqüentemente, melhorar a formação profissional.

A RM é uma importante ferramenta para monitorar a atividade das DDA, por isso, espera-se que trabalhos futuros seguindo um protocolo específico para a aquisição de imagens dos pacientes com DDA possam

aprimorar a correlação clínico-radiológica e laboratorial, encurtando o tempo entre o surto e o tratamento, melhorando o prognóstico desses pacientes.

Além disso a implementação de um protocolo de aquisição de imagens de RM para a população pediátrica poderia otimizar a sedação e o tempo de permanência do paciente no exame.

Apêndice

Apêndice 1

Data da coleta: ___/___/___
 Prontuário n° _____

Identificação n° _____
 Coletado por: _____

EDSS

Escore	Características
0	Exame neurológico normal (todos os SF grau 0; cerebral, grau 1 aceitável)
1,0	Sem incapacidade (1 SF grau 1)
1,5	Sem incapacidade (2 SF grau 1)
2,0	Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros graus 0 ou 1)
2,5	Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros graus 0 ou 1)
3,0	Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros graus 0 ou 1) ou Incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3/4 SF grau 2, outros grau 0 ou 1). Deambulando plenamente.
3,5	Deambulação plena, com incapacidade moderada em 1SF (1 SF grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1)
4,0	Deambulação plena, até 500 m sem ajuda ou descanso (1 SF grau 4)
4,5	Deambulação plena, até 300 m sem ajuda ou descanso. Com alguma limitação da atividade ou requer assistência mínima (1 SF grau 4, outros 0 ou 1)
5,0	Deambulação até 200 m sem ajuda ou descanso. Limitação nas atividades diárias (equivalentes são 1 SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinação de graus menores excedendo o escore 4.0)
5,5	Deambulação até 100 m sem ajuda ou descanso. Incapacidade impedindo atividades plenas diárias (equivalentes são 1SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores excedendo o escore 4.0)
6,0	Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)
6,5	Assistência bilateral (equivalentes são mais que 2 SF graus 3+)
7,0	Não anda 5 m mesmo com ajuda. Restrito a cadeira de rodas. Transfere da cadeira para cama (equivalentes são combinações com mais que 1 SF 4+, ou piramidal grau 5 isoladamente)
7,5	Consegue apenas dar poucos passos. Restrito a cadeira de rodas. Necessita ajuda para transferir-se (equivalentes são combinações com mais que 1 SF grau 4+)
8,0	Restrito ao leito, mas pode ficar fora da cama. Retém funções de autocuidado; bom uso dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)
8,5	Restrito ao leito constantemente. Retém algumas funções de autocuidado e dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+)
9	Paciente incapacitado no leito. Pode comunicar, não come, não deglute (equivalentes é a maioria de SF grau 4+)
9,5	Paciente totalmente incapacitado no leito. Não comunica, não come, não deglute (equivalentes são quase todos de SF grau 4+)
10	Morte por esclerose múltipla
ESCO RE FINAL	

SISTEMAS FUNCIONAIS PARA O EDSS**(Circular a resposta)****Funções Piramidais**

0. Normal
1. Sinais anormais sem incapacidade motora
2. Incapacidade mínima
3. Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave
4. Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia
5. Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia
6. Quadriplegia
- V. Desconhecido

Funções do Tronco Cerebral

0. Normal
1. Somente sinais anormais
2. Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve
3. Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros cranianos
4. Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada
5. Incapacidade de deglutir ou falar
- V. Desconhecido

Funções Vesicais

0. Normal
1. Sintomas urinários sem incontinência
2. Incontinência < ou igual uma vez por semana
3. Incontinência < ou igual uma vez por semana
4. Incontinência diária ou mais que 1 vez por dia
5. Caracterização contínua
6. Grau para bexiga e grau 5 para disfunção retal
- V. Desconhecido

Funções mentais

0. Normal
1. Alterações apenas do humor
2. Diminuição discreta da mentação
3. Diminuição normal da mentação
4. Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebral crônica)

5. Demência ou grave síndrome cerebral crônica
- V. Desconhecido

Funções Visuais

0. Normal
1. Escotoma com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30
2. Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59
3. Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99
4. Pior olho com diminuição acentuada dos campos e AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor olho igual ao menor que 20/60
5. Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ao menor que 20/60
6. Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60
- V. Desconhecido

Funções Cerebelares

0. Normal
1. Sinais anormais sem incapacidade
2. Ataxia discreta em qualquer membro
3. Ataxia moderada do tronco ou de membros
4. Incapaz de realizar movimentos coordenados devido á ataxia
- V. Desconhecido

Funções Sensitivas

0. Normal
1. Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1-2 membros
2. Diminuição discreta de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional, e/ou diminuição moderada da vibratória ou estereognosia em 1-2 membros; ou diminuição somente da vibratória em 3-4membros
3. Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, e/ou perda da vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta de tato ou dor, e/ou diminuição moderada de toda propriocepção em 3-4 membros
4. Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção em 1-2 membros, ou diminuição moderada de tato ou dor e/ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros
5. Perda da sensibilidade de 1-2 membros; ou moderada da diminuição de tato ou dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça
- V. Desconhecido

Funções intestinais

0. Normal
1. < obstipação diária e sem incontinência
2. Obstipação diária sem incontinência
3. Obstipação < uma vez por semana
4. Incontinência > uma vez por semana mas não diária
5. Sem controle de esfínter retal
6. Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal
- V. Desconhecido

Outras funções

0. Nenhuma
1. Qualquer outro achado devido à EM
2. Desconhecido

Apêndice 2



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



INSTITUTO NACIONAL
DE SAÚDE DA MULHER, DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE | FERNANDES FIGUEIRA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
Título da Pesquisa: ESTUDO DE MARCADORES DIAGNÓSTICOS PARA
PROGNÓSTICO E ABORDAGEM TERAPÊUTICA NAS DOENÇAS
DESMIELINIZANTES NA INFÂNCIA: ESTUDO DE COORTE

Pesquisador Responsável: Tânia Regina Dias Saad Salles. MD, PhD,

Instituição Responsável: Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente
Fernandes Figueira - FIOCRUZ

Endereço: Av. Rui Barbosa n ° 716, Flamengo – Rio de Janeiro – RJ.

Contato:

2554-1805

Nome do sujeito: _____ Prontuário: _____

ATENÇÃO:

Você e seu filho (a) estão sendo convidados a participar do projeto de pesquisa acima referido por seu filho(a) apresentar sintomas que sugerem uma doença do sistema nervoso que ataca o revestimento dos nervos chamado mielina. Antes de assinar este documento, é necessário que você leia com atenção as informações abaixo. Caso não entenda alguma(s) palavra(s) ou a ideia do texto, peça explicações aos médicos da Neurologia indicados no final do documento.

Objetivo do estudo: Estudar mais detalhadamente nas crianças as doenças que alteram a mielina dos nervos. A mielina é como se fosse o encapamento de um fio elétrico em volta dos nossos nervos. Com isso se pretende conhecer melhor o que causa esta alteração e assim saber qual o melhor remédio para tratar o problema de cada criança afetada por este grupo de doenças que pode ter várias formas de se manifestar - Encefalomielite Disseminada Aguda (ADEM), Esclerose Múltipla (EM), Neuromielite Óptica (NMO) e Síndrome Clínica Isolada (SCI) que compreendem a Mielite Transversa (MT) e a Neurite óptica (NO)

Procedimentos: Para diagnosticar este grupo de doenças, além da história clínica e do exame físico da criança, são necessários alguns exames complementares que auxiliam inclusive a distinguir o tipo da doença – se EM, NMO, ADEM ou SCI.

Um dos mais importantes é a ressonância magnética do crânio e da medula. É um exame de imagem do sistema nervoso central fundamental para o diagnóstico. É realizado num aparelho que parece um túnel. Causa muito menos irradiação que os exames de radiografia e tomografia e dá mais informações porque enxerga o que está acontecendo no cérebro e na medula (espinha) que fica por dentro da coluna.

Para que essas imagens se formem e mostrem se a doença está na fase de surto (aguda) ou remissão (crônica) é preciso o uso de contraste injetado pela veia do braço. O contraste é muito seguro e existem pouquíssimos casos de alergia à ele. Por isso e também por que o exame é demorado (cerca de 40 minutos) e a criança não pode se mexer, pode ser necessário o uso de anestesia nas crianças menores de 7 (sete) anos e naquelas muito agitadas, o que será feito por anestesista (médico especializado).

Outro exame útil para o diagnóstico e o tratamento das doenças desmielinizantes é o estudo de substâncias que causam inflamação no nosso organismo e alguns marcadores de células brancas ou de defesa. Estas substâncias estão no sangue e no líquido da espinha. Por isso será necessário colher sangue na veia do braço de três em três meses e retirar líquido da espinha (punção lombar) quando a doença reativar-se.

O sangue, depois de examinado, será guardado e poderá ser usado depois em outras pesquisas parecidas, mas somente após avaliação pelo *Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)*, que poderá dispensar a assinatura de um novo Termo de Consentimento como este.

Na dependência do quadro clínico, poderão ser solicitados ainda, exames de eletrofisiologia, tais como potenciais evocados auditivo e visual, bem como potencial somatossensitivo de quatro membros que dão informações sobre as funções da audição, visão e medula. O paciente será submetido também a exames de vista (oftalmológico), como: fundo de olho, acuidade visual e tomografia de coerência ocular.

Para melhor acompanharmos a alteração causada no sistema nervoso pela doença, o seu filho será ainda submetido a avaliações pela fisioterapia através da CIF-CJ (Classificação Internacional de Funcionalidade), que é indolor e poderá ser filmado. Será também avaliado com testes de linguagem próprios a idade dele(a) pela equipe da fonoaudiologia.

A doença de seu filho pode alterar o ritmo e a qualidade da vida dele e também de sua família, por isso será necessário que vocês respondam a um questionário, chamado PedsQL, que descreverá se isso está acontecendo ou não e de que forma.

Riscos: A coleta de sangue é comum na Pediatria e, de modo geral, não dá nenhuma complicação, exceto pequeno coágulo ou mancha roxa, resolvidos espontaneamente ou com compressas mornas, sem causar qualquer ameaça ou complicação física e/ou emocional para o paciente e sua família.

A retirada do líquido da espinha também é de fácil execução na Pediatria, pois é o mesmo procedimento usado para diagnosticar as meningites. É feita com a criança deitada de lado ou sentada na maca. Utiliza-se anestesia local nas costas, no local onde será introduzida a agulha, para que a criança não sinta dor. Este tipo de anestesia é feito pelo próprio pediatra, sem necessidade do anestesista. Pode deixar pequeno hematoma local, que igualmente regride com o passar dos dias.

Os exames eletrofisiológicos não têm contraindicações, não são dolorosos, nem tem efeitos indesejáveis, exceto pelo tempo necessário para sua realização e poderão ser feitos em dias diferentes, caso seu filho se sinta cansado. O mesmo é verdadeiro para o questionário de qualidade de vida e a avaliação fonoaudiológica, podem ser cansativos e poderão ser realizados em várias sessões.

Benefícios: Pela realização do exame de ressonância será possível confirmar se se trata de doença desmielinizante, qual o tipo (EM, NMO, SCI ou ADEM) e em que fase a mesma se encontra, o que é muito importante para decidir qual o melhor remédio.

Com a dosagem das substâncias do sangue e do líquido da espinha será possível conhecer melhor o problema da inflamação que causou a perda de mielina para essas crianças e isso também ajuda na escolha do medicamento que melhor bloqueie a formação dessa proteína nos portadores de doenças desmielinizantes na infância.

Todo este acompanhamento clínico, fisioterápico e fonoaudiológico, além dos estudos da qualidade de vida poderão permitir a identificação precoce de alterações da função do sistema

nervoso, permitindo uma ação de médicos e outros profissionais de saúde que ajudem na recuperação de seu filho.

Confidencialidade: Os resultados deste estudo nunca revelarão o nome dos pacientes ou voluntários nele envolvidos.

Participação voluntária: O consentimento dado pelo(a) senhor(a) ou pelo responsável legal para que seu filho participe do estudo é livre e voluntário, não havendo qualquer forma de pagamento por parte do Hospital ou dos médicos. Caso o senhor(a) não queira que seu filho participe do estudo, ainda assim ele poderá se tratar aqui no hospital. Se depois de assinar este termo sua família decidir que não quer mais participar, o tratamento também poderá ser mantido.

Os participantes do estudo manterão acompanhamento no Setor de Neurologia Infantil ainda que a pesquisa termine, até que seu filho complete dezoito anos de idade, pelo fato de que a até o momento não existe cura definitiva para este grupo de doenças.

Você receberá uma via idêntica deste documento, assinada pelo pesquisador deste estudo.

Sua participação no estudo não implicará em custos adicionais, não terá qualquer despesa com a realização dos procedimentos previstos neste estudo. Também não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação.

É garantido o direito de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, mas não das sequelas próprias da doença.

Em caso de dúvidas: Em caso de dúvida, por favor, entre em contato com o CEP (Comitê em Ética em Pesquisa) do IFF, na Avenida Rui Barbosa, 716, 1º andar; telefones: 2552-1730, 2552-8491(fax), email: cepiff@iff.fiocruz.br ou com Dra. Tania Saad ou Dra. Alessandra Augusta Barroso Penna e Costa, médicas responsáveis pelo projeto no Setor de Neurologia Infantil, no mesmo endereço, pelo telefone: 2554-1805.

Declaro que li e entendi todo o conteúdo deste *Termo de Consentimento*, depois de ter formulado as perguntas necessárias e recebido as devidas respostas. Portanto, permito a participação de meu filho(a) na investigação proposta. Estou ciente ainda que poderei voltar a fazer qualquer questionamento durante a duração do estudo ou solicitar a exclusão de meu filho do presente estudo a qualquer momento, sem prejuízo de seu acompanhamento.

Local: _____; Data: _____

Nome completo do voluntário: _____

Endereço: _____

Assinatura do sujeito ou responsável: _____

Nome da testemunha: _____

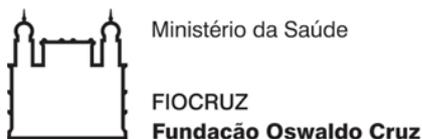
Documento: _____, Telefone: _____

Assinatura da testemunha
Investigador que obteve o TCLE: _____

Assinatura do Investigador

Tania Regina Dias Saad Salles
Coordenadora do Projeto

Apêndice 3



TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES ENTRE 6 E 16 ANOS

Instituição: Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira - FIOCRUZ.

Título do Projeto: **Estudo de Marcadores Diagnósticos para Prognóstico e Abordagem Terapêutica nas DOENÇAS DESMIELINIZANTES NA INFÂNCIA: Estudo de Coorte**

Pesquisador Responsável: Tânia Regina Dias Saad Salles. MD, PhD

Assentimento informado para _____

Você tem um problema de saúde que ataca o encapamento dos seus nervos.

Os nervos são como fios e geralmente eles são revestidos por uma capinha de gordura chamada MIELINA.

Quando esta capinha se quebra ou se inflama, você fica fraco, não consegue coordenar seus movimentos, mexer suas mãos e pernas, pode ficar sem ouvir, sem enxergar, tem que parar de brincar, estudar e jogar videogame.

Antes, achávamos que esse problema só dava em gente grande, mas agora descobrimos que amigos da sua idade ou menores, também podem ter. Por isso você e outros meninos e meninas de 6 à 16 anos que também têm este problema, estão sendo convidados a participar deste estudo.

Queremos descobrir por que seus nervos ficam fracos e não obedecem a seus comandos. É como se fosse uma pesquisa da escola e vai nos ajudar a entender como esse problema acontece para trata-lo melhor e você poder crescer bonito/a e feliz. Explicamos isso para os seus pais também e eles vão assinar estes papéis.

Antes de assinar veja se entendeu tudinho. Se não, pergunte pra mim. Vou tirar as suas dúvidas. Se não quiser, não precisa assinar hoje. Você que conversar primeiro com seus pais?

Durante a pesquisa você vai precisar colher um pouquinho de sangue do braço a cada três meses e quando acontecer de você ficar se sentindo fraco, doente, teremos que examinar o líquido que está dentro da sua cabeça e da sua espinha, através de um exame chamado punção lombar, isto é, vamos tirar um pouquinho desse líquido das sua costas. É como se fosse uma injeção mais acima do bumbum. Podemos colocar aquele papelzinho com anestésico se você preferir.

Também precisará fazer o exame de ressonância magnética, que tira fotos do seu cérebro e da sua espinha por dentro. É uma máquina grande que parece um túnel. Lá dentro é muito barulhento e você não vai poder se mexer nem um pouquinho. Por isso, talvez seja melhor fazer o exame com anestesia; aquele remedinho que faz você dormir e quando você acordar já acabou tudo.

Esse exame é muito importante para vermos se está tudo bem com a capinha dos seus fios, os nervos. Lembra?

Também será preciso fazer um exame que coloca uns fones no ouvido e outro em que vamos pedir pra você ficar olhando para um monte que quadradinhos pretos e brancos e depois olhar numa janelinha, bem quietinho. Esses exames vão nos dizer como estão sua vista e sua audição, se você está ouvindo bem.

Vamos pedir pra você fazer uns testes que parecem uma forma de ginástica e também será preciso você ler um pouquinho, mas calma. Não é uma prova. Você nunca será reprovado aqui. Estamos todos querendo te ajudar a ficar bem. E por falar em ficar bem, queremos saber como você se sente desde que soube que tinha este probleminha nos nervos. Mudou muita coisa na sua vida? Você está se sentindo triste? Ou está zangado, com raiva?

Não falaremos para outras pessoas que você está nesta pesquisa e também não daremos informações sobre você à ninguém que não faça parte desse trabalho.

Os resultados dos seus exames estarão no seu prontuário.

Se você quiser parar de fazer parte do grupo de pesquisa, é só dizer que ainda assim você poderá continuar a ser tratado por nós neste hospital.

E agora, vamos assinar os papéis? Alguma dúvida?

Já sabe, se você começar a se sentir fraco, não estiver enxergando bem, ouvindo quase nada, informe logo para seus pais. Eles têm os nossos telefones e irão nos avisar. Rapidinho começaremos a tratar de você e logo, logo você ficara bom de novo.

Eu, _____, aceito participar da pesquisa **“Estudo de Marcadores Diagnósticos para Prognóstico e Abordagem Terapêutica nas Doenças Desmielinizantes na Infância: Estudo de Coorte”** e entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir que ninguém vai ficar furioso.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento, li e concordo em participar da pesquisa.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____.

Assinatura do menor

Assinatura do(a) pesquisador(a)

Assinatura do Coordenador do Projeto: Tania Regina Dias Saad Salles

Telefones para contato: (IFF): 2554-1805; 2554-1700, ramal: 1805.

Apêndice 4

Ficha de coleta

(Dados clínicos e laboratoriais)

Data da coleta: ___/___/___

Responsável pela coleta: _____

Número no repositório: _____

Dados do paciente

Data de nascimento: ___/___/___ Idade em anos: _____

Sexo: masculino () feminino ()

Dados Clínicos:

Diagnóstico: _____

Idade no 1º surto: _____ anos

Idade do diagnóstico: _____ anos

- Número de recidivas _____

- Tempo/duração de doença: ___ anos e __ meses (do início da doença até set/2016)

- Sintomas no momento do 1º ataque (sistemas funcionais pelo EDSS)

Funções Piramidais sim () não ()

Funções Cerebelares sim () não ()

Funções do Tronco Cerebral sim () não ()

Funções Sensitivas sim () não ()

Funções Vesicais sim () não ()

Funções mentais sim () não ()

Funções intestinais sim () não ()

Outras funções sim () não ()

Exames laboratoriais:

- BOC: positivo () negativo () não realizado ()

- Anti-aquaporina 4: positivo () negativo () não realizado ()

Medicação em uso:

(1) Glatirâmer início (___/___) retirada (___/___)

(2) Betainterferona 1a 22 mcg início (___/___) retirada (___/___)

(3) Betainterferona 1a 44 mcg início (___/___) retirada (___/___)

(4) Azatioprina início (___/___) retirada (___/___)

(5) Prednisona início (___/___) retirada (___/___)

(6) Outros: _____

Apêndice 5

Ficha de coleta

(Dados da Imagem de Ressonância Magnética)

Data da coleta: ___/___/___

Responsável pela coleta: _____

Número no repositório: _____

RMN ___

Legenda: Sim (1) Não (0)

DATA DO EXAME	/ /
CRÂNIO	sim () não ()
CC (Coluna Cervical)	sim () não ()
CD (Coluna Dorsal)	sim () não ()
CONE MEDULAR INCLUÍDO	sim () não ()
NERVOS ÓPTICOS	sim () não ()

1. Localização das lesões desmielinizantes:

1.a. Crânio:

Presença de lesões captantes de contraste

- | | | |
|-------------------|-----------------|-----------------|
| - Periventricular | sim () não () | sim () não () |
| - Justacortical | sim () não () | sim () não () |
| - Infratentorial | sim () não () | sim () não () |

1.b. Medula:

Presença de lesões captantes de contraste

- | | | |
|------------|-----------------|-----------------|
| - Cervical | sim () não () | sim () não () |
| - Torácica | sim () não () | sim () não () |
| - Lombar | sim () não () | sim () não () |

Observações: _____

Extensão das lesões medulares

- Focais (≤ 2 corpos vertebrais) sim () não ()
- Longitudinalmente extensa (≥ 3 corpos vertebrais contíguos) sim () não ()

2. Número de total de lesões: _____

Observações: _____

3. Nervos Ópticos

Direito

Esquerdo

- | | | |
|-------------------------|-------------------|-------------------|
| - Aumento de volume | sim () não () | sim () não () |
| - Perda de volume | sim (X) não () | sim (X) não () |
| - Hipersinal | sim () não () | sim () não () |
| - Captação de contraste | sim () não () | sim () não () |

Apêndice 6

Características das ressonâncias magnéticas (RM) dos pacientes com doenças desmielinizantes

Paciente	1ª RM	Evolução	Última RM	Diagnóstico
1	12/12/2008 - RM crânio, col. cerv. e órbitas Periventricular (incluindo tálamos, caudado e lentiforme à direita) justacortical e infratentorial (mesencéfalo, pedúnculos cerebrais, pedúnculo cerebelar sup. esq.).	13/04/2010 - RM de crânio Periventricular, justacortical, esta com lesões captantes de contraste.	22/11/2012 - RM de crânio Periventricular, justacortical, infratentorial, captantes de contraste. Novas lesões não captantes e aumento da lesão do tronco com acometimento bulbar e atrofia cortical.	ADEM
4	14/12/2010 - RM de crânio Periventricular, justacortical e corpo caloso, captantes.	30/03/2011 - RM de crânio, orb.* e col. Periventricular, justacortical e corpo caloso, não captantes. Hipersinal e redução de volume em nervo óptico E*.	-----	ADEM
11	04/09/2012 - RM de crânio: Periventricular, justacortical, infratentorial e corpo caloso, não captantes (extensa lesão tumefativa)	26/12/2012 - RM de crânio e colunas: Redução volumétrica das lesões em região periventricular, justacortical, corpo caloso e infratentorial.	03/12/2015 - RM de crânio* e colunas Periventricular, justacortical e corpo caloso*.	ADEM
16	17/07/2014 - RM de crânio: Justacortical (tumefativa), captante, além de periventricular, infratentorial e corpo caloso, não captantes.	13/10/2014 - RM de crânio*: Justacortical e infratentorial*	-----	ADEM
3	05/12/2009 - RM de crânio Periventricular, Justacortical e infratentorial, não captantes.	09/07/2010 - RM de crânio e colunas Infratentorial e lesões focais em medula cervical, captantes, além de periventricular, justacortical e lesões focais em medula torácicas, não captantes.	16/06/2015 - RM de crânio* e col. cervical Infratentorial e lesões focais em medula cervical, captantes, além de periventricular, justacortical e lesões focais em medula torácica, não captantes.	EM
5	21/10/2011 - RM de crânio e órbitas Periventricular, justacortical, corpo caloso e infratentorial, não captantes.	04/08/2012 - RM de crânio e col. cervical Periventricular, justacortical, infratentorial e corpo caloso, além de lesões focais em medula cervical.	05/02/2016 - RM de crânio, orb, col. cerv. e torácica Periventricular, justacortical, infratentorial e corpo caloso, além de lesões focais em medula cervical e torácica, não captantes	EM
6	01/02/2011- RM de crânio e órbitas* Justacortical e infratentorial, captantes de contraste, além de periventricular e corpo caloso, não captantes.	22/02/2011 - RM de crânio, órbitas* e col. cerv e torácica** Periventricular, justacortical, infratentorial e corpo caloso, além de lesões focais em medula cervical e torácica, não captantes. Nervo óptico esquerdo com hipersinal*	02/06/2015 - RM de crânio Periventricular e justacortical, captantes, infratentorial e corpo caloso, não captantes	EM
7	04/07/2012 - RM de crânio, col. cervical e órbitas Periventricular e lesões focais em medula cervical, captantes, além de justacortical, infratentorial e corpo caloso, não captantes. Nervo óptico direito com aumento de volume, hipersinal e captante.	25/02/2013 - RM de crânio, órbitas e colunas Presença das lesões anteriores e de novas lesões focais em medulas torácica e lombar e extensa em medula cervical, não captante. Hipersinal em nervo óptico direito, não captante.	16/05/2013 - RM de crânio e colunas Presença das lesões anteriores, exceto pela ausência da lesão extensa cervical. Nervo óptico direito com redução de volume e hipersinal.	EM
13	17/04/2014 - RM de crânio e colunas Periventricular, Justacortical, infratentorial e corpo caloso, não captantes, além de lesões focais em medulas cervical e torácica, também não captantes.	12/06/2014 - RM de crânio, col. cervical e órbitas Justacortical, captante, além de periventricular, corpo caloso e lesões focais em medula cervical, não captantes.	27/09/2016 - RM de crânio, órbitas e colunas Periventricular e lesão extensa cervical, captantes, além de justacortical, infratentorial, corpo caloso e focais torácica e lombar, não captantes. Nervo óptico direito com hipersinal.	EM
18	12/05/2014 - RM de crânio Justacortical, captante, e periventricular, infratentorial e corpo caloso, não captantes.	28/11/2014 - RM de medula Lesões focais em medulas cervical e torácica, não captantes.	28/05/2016 - RM de crânio, órbitas e col. cervical Periventricular, captante, e justacortical, infratentorial, corpo caloso e lesões focais em medula cervical, não captantes.	EM
23	12/12/2016 - RM de crânio*	03/03/2016 - RM de crânio e medulas		EM

	Periventricular, justacortical, infratentorial e corpo caloso.	Periventricular, justacortical, infratentorial e corpo caloso, captantes, além de lesões focais em medulas cervical, torácica e lombar, não captantes. Nervo óptico D com aumento de volume, hipersinal e captante.	-----	
2	20/11/2008 – RM de crânio e col. cerv. e torácica Infratentorial (lesão bulbar extensa), além de lesão extensa cervical e torácica, captantes.	20/03/2010 – RM de crânio e col. cerv e torácica Justacortical e infratentorial (lesão volumosa subcortical fronto-parietal direita), captantes.	19/11/2015 – RM de crânio e órbitas Justacortical e infratentorial, não captantes. Nervos óptico com aumento de volume e hipersinal à esquerda e captantes bilateralmente.	NMO
9	14/01/2011 - RM de medula: Lesões focais em medulas cervical e lombar, não captantes.	10/04/2012 - RM de crânio e órbitas: Periventricular, justacortical, infratentorial, não captantes. Nervo óptico direito com captação de contraste e nervo óptico esquerdo com hipersinal não captante.	18/10/2014 – RM crânio, orb *e col. cerv, dorsal Periventricular, justacortical, infratentorial, além de lesões focais e extensas em medulas (cervical e torácica), não captantes. Nervos ópticos com perda de volume e hipersinal bilateralmente, não captantes.	NMO
15	09/06/2014 - RM de crânio* e col cerv e dorsal* Periventricular e justacortical, além de lesões focais e extensa em medulas cervical e torácica.	22/08/2014 - RM de crânio* e col cerv e dorsal*: Periventricular e justacortical, além de lesões focais e extensa em medulas cervical, torácica e lombar.	03/03/2016 - RM de crânio, órbita e colcerv e dorsal: Periventricular e justacortical, além de lesões focais em medulas cervical e torácica.	NMO
27	17/06/2016 - RM de crânio e col. cerv. e dorsal Justacortical, captante, periventricular e infratentorial, não captante, além de lesões focais e extensa em medulas cervical (tumefativa) e torácica, captantes.	30/06/2016 – RM de crânio, órbitas e col. cerv. e dorsal Redução volumétrica da lesão periventricular e justacortical, não captantes. Lesões focais e extensa em medulas cervical, torácica e lombar, captantes.	17/08/2016 – RM de crânio, órbitas* e col. cerv. e dorsal Redução do volume da lesão periventricular e justacortical, não captantes. Lesões focais e extensa em medulas cervical e lombar, não captantes e torácica, captante.	NMO
12	11/06/2013 - RM de col. cerv. e dorsal: Lesões focais em medulas cervical, torácica e lombar, não captantes.	26/09/2013 - RM de crânio e col. cerv. e dorsal: Justacortical e infratentorial, esta captante, e lesões focais em medulas cervical, torácica e lombar, não captantes.	19/06/2015 - RM de crânio, órbitas e col. cerv. e dorsal Justacortical e lesões focais em medulas cervical, torácica e lombar, não captantes . Nervo óptico direito, captante.	CIS
14	-----	-----	20/08/2014 - RM de crânio e col. cervical Periventricular e justacortical, além e lesão focal em medula cervical, não captantes.	CIS
17	29/03/2011 - RM de crânio e órbitas* Periventricular, justacortical, infratentorial e corpo caloso, não captantes.	22/07/2011 - RM de crânio, órbitas* e col. cerv. Periventricular, justacortical e infratentorial, captantes, além do corpo caloso e lesões focais em medula cervical, não captantes. Hipersinal em nervo óptico D.	03/03/2015 – RM de crânio e órbitas Periventricular, captante, justacortical, infratentorial e corpo caloso, não captantes.	CIS
19	26/11/2014 - RM de crânio e col. cerv. e dorsal Lesões focais em medulas cervical e torácica, não captantes.	10/12/2014 – RM de crânio e col. cerv. e dorsal Redução do volume das lesões focais em medulas cervical e torácica, não captantes.	01/10/2015 - RM de crânio e col. cerv. e dorsal** Tênuos focos de hipersinal periventricular e infratentorial e lesões focais em medula cervical, não captantes.	CIS
20	29/07/2015 - RM de crânio e col. cerv. e dorsal Periventricular, justacortical e lesões focais em medula cervical e torácica, não captantes.	21/09/2015 – RM de crânio e col. cerv. e dorsal Periventricular, justacortical e lesões focais em medulas cervical e torácica, não captantes.	-----	CIS
22	09/06/2008 - RM de crânio Infratentorial (extensa lesão cerebelar) captante, além de periventricular e justacortical, não captantes.	11/08/2015 – RM de crânio Infratentorial captante (obs.: redução volumétrica cerebelar), periventricular e justacortical, não captantes	11/01/2016 – RM de crânio Raras e diminutas lesões supratentoriais, estáveis ao longo dos exames. Redução cerebelar e aumento do IV ventrículo.	CIS
25	29/05/2016 - RM de crânio e col. cerv. e dorsal Periventricular e infratentorial, captantes, e justacortical, não captante. Lesões focais e extensas em medulas cervical, torácica e lombar. Captante em região torácica.	16/06/2016 – RM de crânio e col. cerv. e dorsal Melhora evolutiva das lesões encefálicas. Lesão extensa em medula cervical, não captante, e muito melhor em comparação com exame anterior.	-----	CIS
26	23/11/2011 - RM de crânio Justacortical, não captante.	31/05/2016 - RM de crânio, órbitas* e col. cerv. e dorsal Justacortical, captante, e lesões focais em medulas cervical, torácica e lombar, não captantes	29/07/2016 – RM de crânio e órbitas Redução volumétrica das lesões justacorticais, em comparação ao exame anterior, não captantes.	CIS

Anexos

Anexo 1

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Estudo de Marcadores Diagnósticos para Prognóstico e Abordagem Terapêutica nas Doenças Desmielinizantes na Infância: Estudo de coorte

Pesquisador: Tania Regina Dias Saad Salles

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 02636812.0.0000.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.431.700

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo de coorte para avaliar o uso de marcadores imunológicos como preditivos do curso evolutivo de Doenças Desmielinizantes na Infância, de modo a possibilitar o possibilitando o monitoramento da resposta terapêutica. Serão considerados como participantes todos os pacientes com idade entre 1 e 16 anos com suspeita diagnóstica de doença desmielinizante, segundo as definições do consenso do International Pediatric MS Study Group (Krupp e cols., 2007) em qualquer fase da doença, admitidos no ambulatório de Neurologia Infantil específico para tratamento das doenças desmielinizantes na infância ou nas Unidades de Internação do Instituto Fernandes.

Figueira

Objetivo da Pesquisa:

Solicitar emenda para extensão de prazo para realização da pesquisa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisador apresentou justificativas para solicitação da extensão de prazo

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO **CEP:** 22.250-020
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 **Fax:** (21)2552-8491 **E-mail:** cepiff@iff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS**



Continuação do Parecer: 1.431.700

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não se aplica

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomenda-se aprovação

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_646054_E1.pdf	04/02/2016 18:38:37		Aceito
Outros	Carta_emenda.docx	04/02/2016 18:34:47	Tania Regina Dias Saad Salles	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_compromisso_Gabriel_Gamarano.jpg	04/02/2016 18:21:26	Tania Regina Dias Saad Salles	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DETALHADO.pdf	04/02/2016 15:05:28	Tania Regina Dias Saad Salles	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_compromisso_Zilton.jpg	04/02/2016 15:01:50	Tania Regina Dias Saad Salles	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Assentimento.pdf	13/01/2016 15:08:10	Tania Regina Dias Saad Salles	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	13/01/2016 14:59:24	Tania Regina Dias Saad Salles	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_compromisso_Orli_Carvalho.jpg	21/12/2015 15:58:44	Tania Regina Dias Saad Salles	Aceito
Outros	Termo_de_Autorizacao_Imagem.jpg	17/12/2015 12:27:44	Tania Regina Dias Saad Salles	Aceito
Outros	Tese.docx	16/12/2015 17:40:25	Tania Regina Dias Saad Salles	Aceito
Outros	declaração_Depto Pesquisa..pdf	06/11/2012 13:25:36		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto1.pdf	06/11/2012 13:23:50		Aceito
Outros	Scan0004.JPG	30/10/2012 11:42:33		Aceito

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 1.431.700

Outros	ANEXO 2 Protocolo para Abordagem dos Pacientes com Doenças Desmielinizantes no Ambulatório ou Unidade de Internação do IFF.doc	29/10/2012 17:29:17		Aceito
Outros	PROJETO DOENÇAS DESMIELINIZANTES NA INFÂNCIA IFF Tania Saad Salles.doc	29/10/2012 17:23:52		Aceito
Outros	ANEXO 1 PORTARIA ANVISA 2010 EDSS.pdf	29/10/2012 16:37:18		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ANEXO 3 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDOcomcabecalho24102012.doc	29/10/2012 16:32:11		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 01 de Março de 2016

Assinado por:

maria elisabeth lopes moreira
(Coordenador)

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

Anexo 2

Jornal de Pediatria | Instruções aos autores

O Jornal de Pediatria é a publicação científica da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), com circulação regular desde 1934. Todo o conteúdo do Jornal de Pediatria está disponível em português e inglês no site <http://www.jpmed.com.br>, que é de livre acesso. O Jornal de Pediatria é indexado pelo Index Medicus/MEDLINE (<http://www.pubmed.gov>), SciELO (<http://www.scielo.org>), LILACS (<http://www.bireme.br/abd/P/lilacs.htm>), EMBASE/Excerpta Medica (<http://www.embase.com>), Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) Data Bases (<http://www.siicsalud.com>), Medical Research Index (<http://www.purple-health.com/medical-research-index.htm>) e University Microfilms International.

O Jornal de Pediatria publica resultados de investigação clínica em pediatria e, excepcionalmente, de investigação científica básica. Aceita-se a submissão de artigos em português e inglês. Na versão impressa da revista, os artigos são publicados em inglês. No site, todos os artigos são publicados em português e inglês, tanto em HTML quanto em PDF. A grafia adotada é a do inglês americano. Por isso, recomenda-se que os autores utilizem a língua com a qual se sintam mais confortáveis e confiantes de que se comunicam com mais clareza. Se um determinado artigo foi escrito originalmente em português, não deve ser submetido em inglês, a não ser que se trate de uma tradução com qualidade profissional.

Observação importante: A língua oficial de publicação do Jornal de Pediatria é o inglês e todo o site de submissão é apresentado exclusivamente em inglês.

Processo de revisão (Peer review)

Todo o conteúdo publicado pelo Jornal de Pediatria passa por processo de revisão por especialistas (peer review). Cada artigo submetido para apreciação é encaminhado aos editores, que fazem uma revisão inicial quanto aos padrões mínimos de exigência do Jornal de Pediatria e ao atendimento de todas as normas requeridas para envio dos originais. A seguir, remetem o artigo a dois revisores especialistas na área pertinente, selecionados de um cadastro de revisores. Os revisores são sempre de instituições diferentes da instituição de origem do artigo e são cegos quanto à identidade dos autores e ao local de origem do trabalho. Após receber ambos os pareceres, o Conselho Editorial os avalia e decide pela aceitação do artigo sem modificações, pela recusa ou pela devolução aos autores com as sugestões de modificações. Conforme a necessidade, um determinado artigo pode retornar várias vezes aos autores para esclarecimentos e, a qualquer momento, pode ter sua recusa determinada. Cada versão é sempre analisada pelo Conselho Editorial, que detém o poder da decisão final.

Tipos de artigos publicados

O Jornal de Pediatria aceita a submissão espontânea de artigos originais, artigos especiais e cartas ao editor.

Artigos originais incluem estudos controlados e randomizados, estudos de testes diagnósticos e de triagem e outros estudos descritivos e de intervenção, bem como pesquisa básica com animais de laboratório. O texto deve ter no máximo 3.000 palavras, excluindo tabelas e referências; o número de referências não deve exceder 30. O número total de tabelas e figuras não pode ser maior do que quatro.

Artigos que relatam ensaios clínicos com intervenção terapêutica (clinical trials) devem ser registrados em um dos Registros de En-

saio Clínicos listados pela Organização Mundial da Saúde e pelo International Committee of Medical Journal Editors. Na ausência de um registro latino-americano, o Jornal de Pediatria sugere que os autores utilizem o registro www.clinicaltrials.gov, dos National Institutes of Health (NIH). O número de identificação deve ser apresentado ao final do resumo.

Artigos especiais são textos não classificáveis nas demais categorias, que o Conselho Editorial julgue de especial relevância. Sua revisão admite critérios próprios, não havendo limite de tamanho ou exigências prévias quanto à bibliografia.

Cartas ao editor devem comentar, discutir ou criticar artigos publicados no Jornal de Pediatria. O tamanho máximo é de 1.000 palavras, incluindo no máximo seis referências bibliográficas. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada junto com a carta.

São publicados, mediante convite, editoriais, comentários e artigos de revisão. Autores não convidados podem também submeter ao Conselho Editorial uma proposta para publicação de artigos dessas classificações.

Editoriais e comentários, que geralmente se referem a artigos selecionados, são encomendados a autoridades em áreas específicas. O Conselho Editorial também analisa propostas de comentários submetidas espontaneamente.

Artigos de revisão são avaliações críticas e ordenadas da literatura em relação a temas de importância clínica, com ênfase em fatores como causas e prevenção de doenças, seu diagnóstico, tratamento e prognóstico - em geral são escritos, mediante convite, por profissionais de reconhecida experiência. Meta-análises são incluídas nesta categoria. Autores não convidados podem também submeter ao Conselho Editorial uma proposta de artigo de revisão, com um roteiro. Se aprovado, o autor pode desenvolver o roteiro e submetê-lo para publicação. Artigos de revisão devem limitar-se a 6.000 palavras, excluindo referências e tabelas. As referências bibliográficas devem ser atuais e em número mínimo de 30.

Orientações gerais

O arquivo original - incluindo tabelas, ilustrações e referências bibliográficas - deve estar em conformidade com os "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas", publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>).

Cada seção deve ser iniciada em nova página, na seguinte ordem: página de rosto, resumo em português, resumo em inglês, texto, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas (cada tabela completa, com título e notas de rodapé, em página separada), figuras (cada figura completa, com título e notas de rodapé, em página separada) e legendas das figuras.

A seguir, as principais orientações sobre cada seção:

Página de rosto

A página de rosto deve conter todas as seguintes informações:

a) título do artigo, conciso e informativo, evitando termos supérfluos e abreviaturas; evitar também a indicação do local e da cidade onde o estudo foi realizado;

Instruções aos autores

- b) título abreviado (para constar no topo das páginas), com máximo de 50 caracteres, contando os espaços;
- c) nome de cada um dos autores (primeiro nome e o último sobrenome; todos os demais nomes aparecem como iniciais);
- d) apenas a titulação mais importante de cada autor;
- e) endereço eletrônico de cada autor;
- f) informar se cada um dos autores possui currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq;
- g) a contribuição específica de cada autor para o estudo;
- h) declaração de conflito de interesse (escrever “nada a declarar” ou a revelação clara de quaisquer interesses econômicos ou de outra natureza que poderiam causar constrangimento se conhecidos depois da publicação do artigo);
- i) definição de instituição ou serviço oficial ao qual o trabalho está vinculado para fins de registro no banco de dados do Index Medicus/MEDLINE;
- j) nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pela correspondência;
- k) nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pelos contatos pré-publicação;
- l) fonte financiadora ou fornecedora de equipamento e materiais, quando for o caso;
- m) contagem total das palavras do texto, excluindo resumo, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas e legendas das figuras;
- n) contagem total das palavras do resumo;
- o) número de tabelas e figuras.

Resumo

O resumo deve ter no máximo 250 palavras ou 1.400 caracteres, evitando o uso de abreviaturas. Não se devem colocar no resumo palavras que identifiquem a instituição ou cidade onde foi feito o artigo, para facilitar a revisão cega. Todas as informações que aparecem no resumo devem aparecer também no artigo. O resumo deve ser estruturado conforme descrito a seguir:

Resumo de artigo original

Objetivo: informar por que o estudo foi iniciado e quais foram as hipóteses iniciais, se houve alguma. Definir precisamente qual foi o objetivo principal e informar somente os objetivos secundários mais relevantes.

Métodos: informar sobre o delineamento do estudo (definir, se pertinente, se o estudo é randomizado, cego, prospectivo, etc.), o contexto ou local (definir, se pertinente, o nível de atendimento, se primário, secundário ou terciário, clínica privada, institucional, etc.), os pacientes ou participantes (definir critérios de seleção, número de casos no início e fim do estudo, etc.), as intervenções (descrever as características essenciais, incluindo métodos e duração) e os critérios de mensuração do desfecho.

Resultados: informar os principais dados, intervalos de confiança e significância estatística dos achados.

Conclusões: apresentar apenas aquelas apoiadas pelos dados do estudo e que contemplem os objetivos, bem como sua aplicação prática, dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares.

Resumo de artigo de revisão

Objetivo: informar por que a revisão da literatura foi feita, indicando se enfatiza algum fator em especial, como causa, prevenção, diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

Fontes dos dados: descrever as fontes da pesquisa, definindo as bases de dados e os anos pesquisados. Informar sucintamente os critérios de seleção de artigos e os métodos de extração e avaliação da qualidade das informações.

Síntese dos dados: informar os principais resultados da pesquisa, sejam quantitativos ou qualitativos.

Conclusões: apresentar as conclusões e suas aplicações clínicas, limitando generalizações ao escopo do assunto em revisão.

Após o resumo, inclua de três a seis palavras-chave que serão usadas para indexação. Utilize termos do Medical Subject Headings (MeSH), disponíveis em <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>. Quando não estiverem disponíveis descritores adequados, é possível utilizar termos novos.

Abreviaturas

Devem ser evitadas, pois prejudicam a leitura confortável do texto. Quando usadas, devem ser definidas ao serem mencionadas pela primeira vez. Jamais devem aparecer no título e nos resumos.

Texto

O texto dos artigos originais deve conter as seguintes seções, cada uma com seu respectivo subtítulo:

a) Introdução: sucinta, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e justificar o trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos.

b) Métodos: descrever a população estudada, a amostra e os critérios de seleção; definir claramente as variáveis e detalhar a análise estatística; incluir referências padronizadas sobre os métodos estatísticos e informação de eventuais programas de computação. Procedimentos, produtos e equipamentos utilizados devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir a reprodução do estudo. É obrigatória a inclusão de declaração de que todos os procedimentos tenham sido aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da instituição a que se vinculam os autores ou, na falta deste, por outro comitê de ética em pesquisa indicado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde.

c) Resultados: devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto. Usar gráficos em vez de tabelas com um número muito grande de dados.

d) Discussão: deve interpretar os resultados e compará-los com os dados já descritos na literatura, enfatizando os aspectos novos e importantes do estudo. Discutir as implicações dos achados e suas limitações, bem como a necessidade de pesquisas adicionais. As conclusões devem ser apresentadas no final da discussão, levando em consideração os objetivos do trabalho. Relacionar as conclusões aos objetivos iniciais do estudo, evitando assertivas não apoiadas pelos achados e dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares. Incluir recomendações, quando pertinentes.

O texto de artigos de revisão não obedece a um esquema rígido de seções. Sugere-se uma introdução breve, em que os autores explicam qual a importância da revisão para a prática pediátrica, à luz da literatura médica. Não é necessário descrever os méto-

dos de seleção e extração dos dados, passando logo para a sua síntese, que, entretanto, deve apresentar todas as informações pertinentes em detalhe. A seção de conclusões deve correlacionar as ideias principais da revisão com as possíveis aplicações clínicas, limitando generalizações aos domínios da revisão.

Agradecimentos

Devem ser breves e objetivos, somente a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. Integrantes da lista de agradecimento devem dar sua autorização por escrito para a divulgação de seus nomes, uma vez que os leitores podem supor seu endosso às conclusões do estudo.

Referências bibliográficas

As referências devem ser formatadas no estilo Vancouver, também conhecido como o estilo Uniform Requirements, que é baseado em um dos estilos do American National Standards Institute, adaptado pela U.S. National Library of Medicine (NLM) para suas bases de dados. Os autores devem consultar Citing Medicine, The NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>) para informações sobre os formatos recomendados para uma variedade de tipos de referências. Podem também consultar o site "sample references" (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), que contém uma lista de exemplos extraídos ou baseados em Citing Medicine, para uso geral facilitado; essas amostras de referências são mantidas pela NLM.

As referências bibliográficas devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto, no qual devem ser identificadas pelos algarismos arábicos respectivos sobrescritos. Para listar as referências, não utilize o recurso de notas de fim ou notas de rodapé do Word.

Artigos aceitos para publicação, mas ainda não publicados, podem ser citados desde que indicando a revista e que estão "no prelo". Observações não publicadas e comunicações pessoais não podem ser citadas como referências; se for imprescindível a inclusão de informações dessa natureza no artigo, elas devem ser seguidas pela observação "observação não publicada" ou "comunicação pessoal" entre parênteses no corpo do artigo.

Os títulos dos periódicos devem ser abreviados conforme recomenda o Index Medicus; uma lista com suas respectivas abreviaturas pode ser obtida através da publicação da NLM "List of Serials Indexed for Online Users", disponível no endereço <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lsiou.html>. Para informações mais detalhadas, consulte os "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas". Este documento está disponível em <http://www.icmje.org/>.

Abaixo, apresentamos alguns exemplos do modelo adotado pelo Jornal de Pediatria:

Artigos em periódicos:

1. Até seis autores:

Araújo LA, Silva LR, Mendes FA. Digestive tract neural control and gastrointestinal disorders in cerebral palsy. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88:455-64.

2. Mais de seis autores:

Ribeiro MA, Silva MT, Ribeiro JD, Moreira MM, Almeida CC, Almeida-Junior AA, et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88:509-17.

3. Organização como autor:

Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF; Vermont Oxford Network ELBW Infant Follow-Up Study Group. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998-2003. *Neonatology*. 2010;97:329-38.

4. Sem autor:

Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. Committee on Bioethics, American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*. 1995;95:314-7.

5. Artigos com publicação eletrônica ainda sem publicação impressa:

Carvalho CG, Ribeiro MR, Bonilha MM, Fernandes Jr M, Prociandy RS, Silveira RC. Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. *J Pediatr (Rio J)*. 2012 Oct 30. [Epub ahead of print]

Livros:

Blumer JL, Reed MD. Principles of neonatal pharmacology. In: Yaffe SJ, Aranda JV, eds. *Neonatal and Pediatric Pharmacology*. 3rd ed. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. p. 146-58.

Trabalhos acadêmicos:

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant, MI: Central Michigan University; 2002.

CD-ROM:

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Homepage/website:

R Development Core Team [Internet]. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2003 [cited 2011 Oct 21]. Available from: <http://www.R-project.org>

Documentos do Ministério da Saúde:

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde: cuidados gerais. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. v. 1. 192p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

Apresentação de trabalho:

Bugni VM, Okamoto KY, Ozaki LS, Teles FM, Molina J, Bueno VC, et al. Development of a questionnaire for early detection of factors associated to the adherence to treatment of children and adolescents with chronic rheumatic diseases - "the Pediatric Rheumatology Adherence Questionnaire (PRAQ)". Paper presented at the ACR/ARHP Annual Meeting; November 5-9, 2011; Chicago, IL.

Tabelas

Cada tabela deve ser apresentada em folha separada, numerada na ordem de aparecimento no texto, e conter um título sucinto, porém explicativo. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé e não no título, identificadas com letras sobrescritas em ordem alfabética. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas e não usar espaços para separar colunas. Não usar espaço em qualquer lado do símbolo ±.

Instruções aos autores

Figuras (fotografias, desenhos, gráficos, etc.)

Todas as figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas, inclusive acerca das abreviaturas utilizadas. Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, assim como devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; tarjas cobrindo os olhos podem não constituir proteção adequada. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória a inclusão de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo.

As ilustrações são aceitas em cores para publicação no site. Contudo, todas as figuras serão vertidas para o preto e branco na versão impressa. Caso os autores julguem essencial que uma determinada imagem seja colorida mesmo na versão impressa, solicita-se um contato especial com os editores. Imagens geradas em computador, como gráficos, devem ser anexadas sob a forma de arquivos nos formatos .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi, para possibilitar uma impressão nítida; na versão eletrônica, a resolução será ajustada para 72 dpi. Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões, em qualquer circunstância. Desenhos, fotografias ou quaisquer ilustrações que tenham sido digitalizadas por escaneamento podem não apresentar grau de resolução adequado para a versão impressa da revista; assim, é preferível que sejam enviadas em versão impressa original (qualidade profissional, a nanquim ou impressora com resolução gráfica superior a 300 dpi). Nesses casos, no verso de cada figura deve ser colada uma etiqueta com o seu número, o nome do primeiro autor e uma seta indicando o lado para cima.

Legendas das figuras

Devem ser apresentadas em página própria, devidamente identificadas com os respectivos números.

Lista de verificação

Como parte do processo de submissão, os autores são solicitados a indicar sua concordância com todos os itens abaixo; a submissão pode ser devolvida aos autores que não aderirem a estas diretrizes.

1. Todos os autores concordam plenamente com a Nota de Copyright.
2. O arquivo de submissão foi salvo como um documento do Microsoft Word.
3. A página de rosto contém todas as informações requeridas, conforme especificado nas diretrizes aos autores.
4. O resumo e as palavras-chave estão na língua de submissão (inglês ou português), seguindo a página de rosto.
5. O texto é todo apresentado em espaço duplo, utiliza fonte tamanho 12 e itálico em vez de sublinhado para indicar ênfase (exceto em endereços da internet). Todas as tabelas, figuras e legendas estão numeradas na ordem em que aparecem no texto e foram colocadas cada uma em página separada, seguindo as referências, no fim do arquivo.
6. O texto segue as exigências de estilo e bibliografia descritas nas normas de publicação.
7. As referências estão apresentadas no chamado estilo de Vancouver e numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto.
8. Informações acerca da aprovação do estudo por um conselho de ética em pesquisa são claramente apresentadas no texto, na seção de métodos.
9. Todos os endereços da internet apresentados no texto (p.ex., <http://www.sbp.com.br>) estão ativos e prontos para serem clicados.