NORMATÉCNICA 02/2014

DOENÇA DO ESPECTRO DA NEUROMIELITE ÓPTICA

INTRODUÇÃO

A neuromielite óptica (NMO) é uma doença inflamatória e desmielinizante do sistema nervoso central (SNC), que acomete predominantemente os nervos ópticos e a medula espinhal. Originalmente descrita como doença de Devic, por muitos anos foi considerada uma forma grave de esclerose múltipla (EM). Atualmente, é reconhecida como entidade clínica distinta, com fisiopatologia, prognóstico e estratégias terapêuticas próprias.

O termo transtorno do espectro da neuromielite óptica (NMOSD) foi introduzido em 2007, com base na ampliação das manifestações clínicas e na atualização dos critérios diagnósticos. A NMOSD apresenta distribuição mundial, acometendo predominantemente mulheres (razão mulher:homen de 3 a 9:1), com idade média de início entre 33 e 45 anos, embora possa ocorrer em crianças e idosos (WINGERCHUK et al., 2015). Clinicamente, os pacientes podem apresentar neurite óptica (perda visual uni ou bilateral), mielite transversa (fraqueza, alterações sensitivas e disfunções esfincterianas) ou ambas de forma simultânea. O curso é tipicamente recidivante, com surtos agudos seguidos de recuperação parcial ou completa, sendo a recorrência frequente e responsável por acúmulo progressivo de incapacidade.

A etiologia da NMOSD é autoimune. Um marco fundamental na diferenciação em relação à EM foi a descoberta do autoanticorpo IgG anti-aquaporina-4 (AQP4-IgG) em 2004, dirigido à proteína de canal de água AQP4, altamente expressa nos astrócitos do SNC (LENNON et al., 2004). Aproximadamente 70% a 80% dos pacientes com NMOSD são soropositivos para AQP4-IgG, cuja presença apresenta elevada especificidade diagnóstica. Entre os pacientes soronegativos para AQP4, cerca de 42% apresentam anticorpos contra a glicoproteína de oligodendrócitos da mielina (MOG-IgG), caracterizando a doença do espectro da encefalomielite associada à MOG (MOGAD). Embora compartilhem características clínicas semelhantes, NMOSD e MOGAD apresentam diferenças na fisiopatologia, resposta ao tratamento e prognóstico, o que torna o diagnóstico diferencial fundamental para a conduta adequada (REINDL et al., 2013).

A NMOSD frequentemente associa-se a outras doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, miastenia gravis, artrite reumatoide, doenças autoimunes da tireoide, vitiligo, psoríase e diabetes mellitus tipo 1.

Diferentemente da esclerose múltipla, os imunomoduladores utilizados rotineiramente naquela doença, como interferon beta, fingolimode, natalizumabe e alemtuzumabe, não são eficazes em NMOSD. Pelo contrário, podem agravar o curso clínico, aumentando a frequência de recaídas (PALACE et al., 2019)

O manejo atual da NMOSD compreende três pilares:

- Tratamento dos surtos agudos, geralmente com corticosteroides intravenosos e/ou plasmaférese;
- Manejo dos sintomas neurológicos residuais;
- Prevenção de recaídas por meio de terapias imunossupressoras de manutenção.

As estratégias de prevenção têm sido historicamente baseadas em estudos observacionais e séries de casos, dada a escassez de ensaios clínicos randomizados. Contudo, evidências recentes têm consolidado o papel de agentes biológicos, como o rituximabe, que se mostrou eficaz na prevenção de recaídas em pacientes soropositivos para AQP4-IgG, com perfil de segurança aceitável, em ensaio clínico randomizado multicêntrico

conduzido no Japão (TAHARA et al., 2020). Além disso, revisões de tecnologias em saúde, como a realizada pela CADTH, apontam para a consistência da eficácia clínica observada em estudos de mundo real e sugerem que o rituximabe pode representar uma alternativa economicamente vantajosa em comparação a novas terapias biológicas de alto custo, apesar de seu uso off-label (CADTH, 2017).

CÓDIGO INTERNACIONAL DA DOENÇA (CID-10)

G36.0 Neuromielite Óptica (Disturbio do Espectro da Neuromielite Óptica)

DIAGNÓSTICO

O transtorno do espectro da neuromielite óptica (NMOSD) deve ser considerado no diagnóstico diferencial de pacientes com inflamação do sistema nervoso central (SNC) de provável etiologia autoimune, sobretudo quando há acometimento óptico, medular ou do tronco encefálico (Wingerchuk et al., 2015). A avaliação clínica deve ser conduzida independentemente de sexo, idade ou etnia.

Desde a identificação do anticorpo anti-aquaporina-4 (AQP4-IgG), os critérios diagnósticos de NMOSD foram ampliados, contemplando um espectro clínico mais diverso. O *International Panel for NMO Diagnosis (IPND)* estabeleceu em 2015 critérios que integram manifestações clínicas centrais, presença de AQP4-IgG e achados radiológicos, permitindo maior precisão diagnóstica.

1. Sorologia e subgrupos clínicos

A presença de AQP4-IgG é altamente específica para NMOSD e define um subgrupo com curso recidivante mais agressivo e maior risco de incapacidade cumulativa. Em indivíduos AQP4-IgG positivos em idade fértil, a razão mulher:homem pode ultrapassar 20:1. Por outro lado, na doença associada a anticorpos contra a glicoproteína de oligodendrócitos da mielina (MOGAD), a distribuição entre os sexos é mais equilibrada (Waters et al., 2015).

2. Manifestações clínicas cardinais

As apresentações mais comuns são:

- Mielite transversa longitudinalmente extensa, com déficits motores e sensitivos, alterações respiratórias, disfunções esfincterianas e sexuais. A dor neuropática é frequente, manifestando-se como espasmos tônicos dolorosos, disestesia, alodinia, hiperalgesia, prurido neuropático e espasticidade dolorosa (Hudak et al., 2019).
- Neurite óptica, caracterizada por perda visual subaguda, dor retrobulbar, cefaleia à movimentação ocular, papiledema, alterações no campo visual e dessaturação de cores. Pode ser unilateral, bilateral ou subclínica (Jacob et al., 2022).

3. Manifestações adicionais

- Síndrome da área postrema (SAP): náuseas, vômitos e soluços persistentes, mais comum em AQP4-IgG positivos e rara em MOGAD (Wingerchuk et al., 2015).
- Síndromes diencefálicas: hipersonolência, narcolepsia e secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH).

- Sintomas associados: fadiga, depressão, comprometimento cognitivo e cefaleia. Crises epilépticas são incomuns em NMOSD AQP4-IgG positivo, mas mais prevalentes em MOGAD (Waters et al., 2015).

4. Curso clínico e prognóstico

A NMOSD apresenta tipicamente curso recidivante em pacientes AQP4-IgG positivos. Nos soronegativos, formas monofásicas são possíveis, mas o intervalo entre surtos pode variar de semanas a décadas, exigindo acompanhamento prolongado (Wingerchuk et al., 2015). A gravidade dos surtos agudos é o principal determinante de incapacidade, que pode variar de déficits leves (parestesias, baixa acuidade visual) a graves (cegueira, tetraparesia, insuficiência respiratória).

Sem tratamento adequado, a doença pode evoluir para incapacidade funcional grave e aumento da mortalidade, sobretudo por insuficiência respiratória, infecções graves e complicações neurológicas. Entretanto, avanços diagnósticos e maior acesso a terapias imunossupressoras eficazes reduziram significativamente as taxas de mortalidade nas últimas décadas (Hudak et al., 2019).

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Atualmente, não há cura conhecida para a NMOSD. Assim, os objetivos terapêuticos concentram-se em controlar as recidivas, prevenir novos surtos e minimizar incapacidade, deficiência e mortalidade (Wingerchuk et al., 2015). Sem tratamento adequado, os pacientes podem evoluir para incapacidade funcional significativa em decorrência da recorrência de surtos e da recuperação incompleta das sequelas (Mealy et al., 2012).

A fisiopatologia da doença está fortemente associada à presença do anticorpo anti-aquaporina-4 (AQP4-IgG), detectado em mais de 80% dos pacientes (Jarius et al., 2018). A ligação do anticorpo ao canal de água AQP4 desencadeia citotoxicidade mediada por complemento e inflamação perivascular, resultando em dano astrocitário e lesão secundária de oligodendrócitos e neurônios (Lucchinetti et al., 2002; Lennon et al., 2005; Pittock et al., 2006).

1. Tratamento dos surtos agudos

Os surtos agudos devem ser tratados precocemente com metilprednisolona intravenosa (1.000 mg/dia por 3 a 5 dias). Em casos de resposta insuficiente, recomenda-se a associação de plasmaférese ou imunoadsorção, que devem ser iniciadas precocemente, isoladamente ou em combinação (Wingerchuk et al., 2015).

Após a fase aguda, é indicada terapia oral com glicocorticoides em esquema decrescente, usualmente com prednisona 1 mg/kg/dia, reduzida gradualmente em 2 a 3 semanas, podendo-se manter doses baixas por 3 a 6 meses como estratégia de transição para terapia de manutenção (Bachmeyer; Derenne, 2019).

O uso de Imunoglobulina intravenosa (IVIG) já está previsto em alguns protocolos como opção terapêutica complementar em diferentes fases do manejo da NMOSD. No contexto agudo, pode ser considerada como alternativa em casos de surtos refratários ou em que haja contraindicação ao uso de corticosteroides ou à plasmaférese.

2. Terapias de manutenção

A prevenção de surtos é crucial, uma vez que a incapacidade acumulada decorre principalmente da recuperação incompleta dos episódios agudos (Pittock et al., 2013). As opções incluem imunossupressores convencionais e terapias biológicas:

- Azatioprina: reduz a frequência de surtos, mas com eficácia inferior à do rituximabe. Atua como análogo da purina, inibindo proliferação linfocitária. Seu efeito é lento, razão pela qual deve ser associada a glicocorticoides nas primeiras semanas de uso (Pittock et al., 2013).
- Rituximabe: anticorpo monoclonal anti-CD20, promove depleção seletiva de células B. Consolida-se como terapia de primeira linha em vários centros, sobretudo em pacientes AQP4-IgG positivos (Kim et al., 2011; Cree et al., 2019).

O ensaio clínico randomizado RIN-1, conduzido no Japão, demonstrou que o rituximabe preveniu recaídas durante 72 semanas em pacientes AQP4-IgG positivos: não houve recaídas no grupo rituximabe versus sete recaídas (37%) no grupo placebo (Tahara et al., 2020). O estudo confirmou a eficácia do rituximabe na redução de surtos e corroborou seu perfil de segurança. Com base nesses achados, o medicamento foi aprovado para NMOSD no Japão em 2022.

Entretanto, em alguns países o rituximabe permanece off-label, ainda que amplamente recomendado na prática clínica e por diretrizes internacionais (Mealy et al., 2014; Wingerchuk et al., 2015).O relatório de avaliação de tecnologias em saúde da CADTH concluiu que, apesar da ausência inicial de ECRs robustos, as evidências observacionais já indicavam redução consistente da taxa anualizada de surtos, estabilização da incapacidade e aceitável perfil de segurança. Além disso, sugeriu que o rituximabe poderia ser uma alternativa custo-efetiva frente a novos agentes biológicos de maior custo, reforçando seu papel na prática clínica (CADTH, 2021).

Imunoglobulina intravenosa (IVIG) pode ser indicada como terapia de reposição em pacientes que desenvolvem hipogamaglobulinemia secundária ao uso prolongado de rituximabe, especialmente quando associada a infecções recorrentes. Em situações selecionadas, a IVIG também pode ser empregada como terapia de manutenção para prevenção de surtos, principalmente em pacientes que apresentem contraindicações formais ao uso de imunossupressores clássicos ou biológicos, como durante a gestação, em idosos com fragilidade clínica ou na presença de comorbidades relevantes (Viswanathan et al., 2015; Elsone et al., 2014; Magraner et al., 2013). Embora não represente tratamento de primeira linha, seu perfil de segurança e imunomodulação sustentada a tornam uma alternativa viável em contextos específicos e deve ser considerada na individualização terapêutica.

3. Troca de terapias

A substituição ou escalonamento da imunoterapia deve ser considerado em casos de:

- Surtos recorrentes apesar do tratamento adequado;
- Eventos adversos graves ou intolerância;
- Coexistência de comorbidades que contraindiquem determinado fármaco. A decisão deve ser individualizada, com análise do risco-benefício clínico e prognóstico de cada paciente.

MEDICAMENTOS

- Azatioprina 50mg comprimido
- Rituximabe solução Injetável 10mg/ml frasco ampola com 10 ml
- Rituximabe solução Injetável 10mg/ml frasco ampola com 50 ml
- Imunoglobulina Humana 100mg/ml frasco ampola com 50 ml

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Ser atendido em estabelecimentos de saúde vinculados às unidades pública e credenciados pelo SUS;
- Residir no estado de Pernambuco;
- Diagnóstico realizado por médico especialista e confirmado pelos exames obrigatórios;
- Positividade de anticorpo AQP4-IgG e ≥ 1 manifestação clínica central (neurite óptica, mielite aguda, sindrome da área postrema, sindrome diencefálica, sindrome do tronco cerebral, sindrome cerebral);

  Ou
- AQP4-IgG negativo ou sem testagem e ≥ 2 manifestações clínicas centrais, sendo pelo menos uma neurite óptica, mielite aguda ou síndrome da área postrema, com achados de RM compatíveis.

Adicionalmente para imunoglobulina

- Apresentar hipogamaglobulinemia;

  Ou
- Intolerância ou efeitos adversos graves com imunossupressores. Toxicidade significativa, como: Pancitopenia ou supressão medular grave, Infecções oportunistas recorrentes;

  Ou
- Contraindicação clínica formal ao uso de imunossupressores: gravidez ou lactação, idade igual ou superior a 65 anos, insuficiência hepática moderada a grave, insuficiência renal crônica com clearance de creatinina < 30 mL/min, histórico recente ou atual de neoplasia, doenças autoimunes sistêmicas associadas com risco aumentado de toxicidade imunossupressora, Imunodeficiência primária ou secundária, com histórico de infecções graves ou recorrentes.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Não atendimento aos critérios de inclusão;
- Hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a excipientes;
- Esclerose múltipla com neuroimagem típica e preenchendo critérios de McDonald (2017/2021) para disseminação no tempo e no espaço;
- Hipersensibilidade conhecida ou intolerância aos componentes do medicamento;
- Histórico de úlceras orais e genitais dolorosas compatíveis com Doença de Behçet;
- Diagnósticos diferenciais de mielopatia: mielopatia compressiva, malformações arteriovenosas medulares, mielopatia por radiação, deficiência de vitamina B12, isquemia da artéria espinal anterior.

CONTRAINDICAÇÕES/RECOMENDAÇÕES

- Infecção ativa grave (viral, bacteriana, fúngica ou parasitária), incluindo parasitoses sistêmicas ativas (ex.: cisticercose/ esquistossomose) não tratadas;
- Hepatite B: HBsAg+ ou anti-HBc+ sem plano de profilaxia antiviral/monitorização. Adiar até instituir profilaxia e seguimento;

- Tuberculose ativa; TB latente sem tratamento. Tratar antes de iniciar biológico;
- Vacinas de vírus vivos administradas nas últimas 4 semanas (adiar início) ou indicadas durante tratamento (contraindicado);
- Gravidez e lactação: avaliar risco-benefício e preferir adiar biológicos quando possível; exigir contracepção eficaz durante e por período pós-tratamento (conforme cada fármaco);
- Insuficiência cardíaca grave (NYHA IV) ou condição clínica descompensada que aumente risco de reações infusionais (especial atenção com rituximabe);
- Evitar associação concomitante de rituximabe com outros biológicos ou anti-complemento, devido ao risco de infecções/hipoimunoglobulinemia.
- Associação crônica entre azatioprina e rituximabe não é recomendada. Podendo haver sobreposição curta apenas na transição do tratamento, com plano de desmame e monitorização.

CRITÉRIOS DE SUSPENSÃO DO TRATAMENTO

Para todos os medicamentos:

- Reações adversas graves e potencialmente fatais, como anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson, reação de hipersensibilidade sistêmica;
- Infecção grave ou oportunista ativa**.** O tratamento deve ser suspenso temporariamente até resolução clínica.
- Hipogamaglobulinemia grave sintomática (< 600 mg/dL) ou níveis persistentemente baixos de IgG com infecções recorrentes.
- Doença desmielinizante ou neoplásica secundária atribuída à imunossupressão**;**
- Diagnóstico ou suspeita de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)**;**

Para rituximabe

- Reações infusionais graves recorrentes, não controláveis com pré-medicação;
- Citopenias graves persistentes (neutropenia < 500/mm³ **ou** plaquetopenia < 25.000/mm³);
- Reativação de hepatite B (suspender definitivamente).

Para azatioprina:

- Leucopenia < 3.000/mm³ **ou** neutropenia < 1.500/mm³ persistente;
- Elevação persistente de transaminases > 5x o limite superior da normalidade;
- Pancreatite aguda.

Para Imunoglobulina Intravenosa (IVIg):

- Suspeita ou confirmação de trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio ou AVC atribuíveis à IVIg;
- Reações adversas graves: insuficiência renal aguda, hemólise clinicamente significativa;
- Anafilaxia em pacientes com deficiência de IgA.

ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Azatioprina: 2,5 a 3 mg/kg/dia

Rituximabe: 1.000 mg separadas por 2 semanas repetir dose única a cada 6 meses **ou** 375 mg/m² administrado por via intravenosa semanalmente durante 4 semanas, seguido de doses com intervalos de 6 meses (1000 mg a cada 2 semanas).
Imunoglobulina Humana : Dose de ataque 400mg/kg/dia por 5 dias. Dose de manutenção 200mg/kg/dia por 1 a 3 dias/mês. Para casos de hipogamaglobulinemia apresentado após utilização do Rituximabe a dose recomendada é de 200 a 800 mg/Kg de peso corporal numa média de 400 mg/Kg de peso corporal a cada três ou quatro semana

MONITORAMENTO

O monitoramento dos pacientes com transtorno do espectro da neuromielite óptica (NMOSD) é essencial para garantir a segurança do tratamento, identificar precocemente complicações e avaliar a efetividade clínica da terapêutica instituída. Considerando que a maioria das estratégias disponíveis envolve imunossupressão prolongada, o seguimento sistemático deve contemplar tanto a vigilância de eventos adversos quanto a mensuração de parâmetros de resposta clínica.

No acompanhamento clínico, recomenda-se avaliação periódica por especialista em neurologia, com atenção à ocorrência de novos surtos, progressão de déficits neurológicos e manifestações associadas, como dor neuropática, fadiga, disfunção esfincteriana e comprometimento cognitivo. A incapacidade acumulada em NMOSD decorre principalmente da recuperação incompleta após episódios agudos, de modo que a prevenção de recaídas deve ser considerada o principal marcador indireto de eficácia terapêutica. Além disso, escalas de avaliação funcional, como a Expanded Disability Status Scale (EDSS), devem ser aplicadas regularmente, com expectativa de estabilização ou melhora da pontuação ao longo do acompanhamento.

O monitoramento laboratorial deve ser realizado em consonância com as potenciais toxicidades de cada fármaco. Para imunossupressores convencionais, como a azatioprina, são necessários controles seriados de hemograma e enzimas hepáticas, especialmente nos primeiros meses de uso, a fim de detectar precocemente citopenias ou hepatotoxicidade. No caso do rituximabe, deve-se incluir sorologias basais para hepatites B e C, HIV e tuberculose, além de dosagem periódica de imunoglobulinas séricas, considerando o risco de hipogamaglobulinemia e infecções de repetição. Em pacientes tratados com imunoglobulina intravenosa, recomenda-se avaliar função renal e sinais clínicos de eventos tromboembólicos, que configuram indicação de suspensão terapêutica.

A investigação por imagem, particularmente a ressonância magnética de encéfalo e medula, deve ser utilizada para complementar a avaliação clínica, permitindo a identificação de lesões inflamatórias novas ou em atividade. Exames oftalmológicos, como a tomografia de coerência óptica (OCT) e o campo visual, também são úteis no acompanhamento de pacientes com neurite óptica recorrente.

A necessidade de interrupção ou substituição do tratamento deve ser considerada diante da ocorrência de eventos adversos graves, como reações infusionais potencialmente fatais, infecções oportunistas, pancreatite ou hepatotoxicidade relevantes, trombose associada ao uso de imunoglobulina, além de sinais de leucoencefalopatia multifocal progressiva. Nesses casos, a decisão terapêutica deve equilibrar o risco imediato da continuidade do fármaco com o risco de recidiva da doença.

Portanto, o monitoramento no NMOSD deve ser contínuo, estruturado e individualizado, visando não apenas a segurança do uso de imunossupressores e biológicos, mas também a mensuração da resposta clínica esperada, especialmente pela prevenção de recaídas e pela estabilização ou melhora da incapacidade neurológica mensurada por instrumentos padronizados, como a EDSS.

Revisões

Data	Rev.	Atualização	Revisores
09/2025	02	Atualização da Norma	CEFT e CAFT
08/2018	01	Atualização layout	CEFT e CAFT
04/2014	00	Aprovação da Norma	CEFTe CAFT
03/2014	00	Criação da Norma	CEFTe CAFT

REFERÊNCIAS

BACHMEYER, C. et al. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: focus on acute relapses and prevention. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, v. 12, 2019. DOI: 10.1177/1756286419851425.

CASALLAS-VANEGAS, A. et al. Rituximab efficacy at different initial and maintenance doses in neuromyelitis optica spectrum disorder: Experience from a national health institute in México. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 419, p. 117204, 15 dez. 2020. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117204.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). *Rituximab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder: rapid review with expert input*. Ottawa: CADTH, 2021. v. 1, n. 2. Disponível em: https://www.cadth.ca/rituximab-treatment-nmosd. Acesso em: 29 ago. 2025.

CREE, B. A. C. et al. Long-term rituximab treatment for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*, v. 93, n. 16, p. e1709–e1717, 2019. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008352.

ELSONE, L. Et al. *Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients*. Multiple Sclerosis, v. 20, n. 4, p. 501–504, abr. 2014. DOI: 10.1177/1352458513495938

HAYES, Michael T. G**.** et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Multiple Sclerosis Journal – Experimental, Translational and Clinical*, v. 10, n. 2, p. 1–8, abr./jun. 2024. DOI: 10.1177/20552173241257876.

JARIUS, S. et al. Neuromyelitis optica. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 7, n. 1, 2021. DOI: 10.1038/s41572-021-00261-8.

KIM, S. H. et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica: a multicenter retrospective study. *Neurology*, v. 76, n. 12, p. 1139-1144, 2011. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318211c507.

KIM, S. et al. A 5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurology*, v. 70, n. 9, p. 1110–1117, 2013. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.3071

LENNON, V. A. et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet*, v. 364, n. 9451, p. 2106-2112, 2004. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X.

LUCCHINETTI, C. F. et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*, v. 125, n. 7, p. 1450-1461, 2002. DOI: 10.1093/brain/awf151.

MAGRANER, M. J. et al. *Estudio del efecto del tratamiento con inmunoglobulinas por vía intravenosa en la neuromielitis óptica*. Neurología, v. 28, n. 2, p. 65–72, 2013. DOI: 10.1016/j.nrl.2012.03.014.

MEALY, M. A. et al. Comparative efficacy of immunosuppressive therapies in neuromyelitis optica. *Neurology*, v. 82, n. 3, p. 210-217, 2014. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000054.

MEALY, M. A. et al. Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, v. 2, n. 4, e125, 2015. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000125.

NAGANUMA, M. et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: A randomized controlled trial (RIN-1). *Neurology*, v. 98, n. 6, p. e602-e612, 2022. DOI: 10.1212/WNL.0000000000200089.

PITTOCK, S. J. et al. Immunosuppressive treatment of neuromyelitis optica: retrospective analysis of 29 patients. *Archives of Neurology*, v. 63, n. 5, p. 677-682, 2006. DOI: 10.1001/archneur.63.5.677.

PITTOCK, S. J. et al. Long-term relapse prevention in neuromyelitis optica: comparison of rituximab and azathioprine. *Neurology*, v. 80, n. 16, p. 1474-1481, 2013. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828c2f61.

TAHARA, Masayuki et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, v. 19, p. 298–306, 2020. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30037-3.

VISWANATHAN, S. et al. *Intravenous immunoglobulin may reduce relapse frequency in neuromyelitis optica*. Journal of Neuroimmunology, v. 282, p. 92–96, maio 2015. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.03.021

WINGERCHUK, D. M. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, v. 85, n. 2, p. 177-189, 2015. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001729.

WONG, Ericka et al. Rituximab in neuromyelitis optica: A review of literature. *World Journal of Neurology*, v. 5, n. 1, p. 39–46, 28 mar. 2015. DOI: 10.5316/wjn.v5.i1.39.

ANEXO I

Laudo Padrão para Tratamento de Neuromielite Óptica (NMOSD)

Identificação do paciente:

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: _____

1. Informações clínicas

Paciente apresenta diagnóstico de transtorno do espectro da neuromielite óptica (NMOSD), confirmado segundo critérios internacionais vigentes: ☐ Sim ☐ Não

História de neurite óptica: ☐ Sim ☐ Não

História de mielite aguda: ☐ Sim ☐ Não

História de síndrome da área postrema (náuseas/vômitos/soluços persistentes): ☐ Sim ☐ Não

História de manifestações diencefálicas ou do tronco cerebral: ☐ Sim ☐ Não

História de úlceras orais ou genitais recorrentes: ☐ Sim ☐ Não

História prévia de radiação de coluna: ☐ Sim ☐ Não

História prévia de eventos tromboembólicos: ☐ Sim ☐ Não

2. Achados laboratoriais

Sorologia anti-AQP4-IgG: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizado

Sorologia anti-MOG-IgG (quando disponível): ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizado

Sorologia HIV: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizado

Sorologia hepatite B (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs): ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizado

Sorologia hepatite C (anti-HCV): ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizado

Pesquisa de tuberculose latente (PPD ou IGRA): ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizado

Vitamina B12 sérica: ☐ Dentro da normalidade ☐ Deficiente ☐ Não realizado

3. Achados de imagem

RM encéfalo: ☐ Lesões compatíveis com NMOSD ☐ Lesões sugestivas de esclerose múltipla ☐ Normal ☐ Não realizado

RM medula espinhal: ☐ Lesões compatíveis com NMOSD ☐ Evidência de mielopatia compressiva/malformação vascular/radiação ☐ Normal ☐ Não realizado

Assinatura e carimbo do médico:

ANEXO II

Formulário de Justificativa para Solicitação de Imunoglobulina Intravenosa (IVIg)

Identificação do paciente:

Nome: _____
CPF/Cartão SUS: _____
Idade: _____ Sexo: _____

1. Critérios clínicos de indicação de IVIg

Marcar os itens aplicáveis e justificar, quando necessário:

( ) Apresenta hipogamaglobulinemia
Resultado laboratorial: _____
( ) Intolerância ou efeitos adversos graves relacionados a imunossupressores
Descrever toxicidade (ex.: pancitopenia, supressão medular grave, infecções oportunistas recorrentes):
_____
_____

( ) Contraindicação clínica formal ao uso de imunossupressores
( ) Gravidez ou lactação (anexar BhCg ou ultrassonografia)
( ) Insuficiência hepática moderada a grave (anexar exames)
( ) Insuficiência renal crônica (clearance < 30 mL/min) (anexar exames)
( ) Histórico recente ou atual de neoplasia:
Descrição: _____
( ) Doença autoimune sistêmica associada a risco aumentado de toxicidade imunossupressora:
Descrição: _____
( ) Imunodeficiência primária ou secundária, com histórico de infecções graves ou recorrentes:
Descrição: _____

2. Relato médico
_____
_____
_____

Assinatura e carimbo do médico: _____

ANEXO III

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE PARA TRATAMENTO DA NEUROMIELITE ÓPTICA

1. ESCLARECIMENTO

Informamos que o tratamento a ser administrado, é classificado como **uso off-label**, ou seja, é uma medicamento que, embora aprovada pelas autoridades sanitárias, não possui indicação formal registrada para o tratamento da neuromielite óptica.
Entretanto, há evidências científicas e clínicas que sustentam sua eficácia e segurança nessa condição, com base em estudos e consensos médicos atuais.
Ressaltamos ainda que, conforme o Parecer CFM nº 02/2016, a prescrição de tratamentos off-label é permitida, sendo de responsabilidade do(a) médico(a) assistente. Assim, os profissionais envolvidos estão plenamente cientes das implicações éticas, técnicas e legais da indicação, e assumem a responsabilidade por essa conduta.

2. RISCOS E BENEFÍCIOS:

O(a) médico(a) responsável, Dr(a). _____, esclareceu de forma detalhada os potenciais **benefícios e riscos** do tratamento proposto.

POTENCIAIS BENEFÍCIOS:

- **Redução da Inflamação**: O tratamento visa atenuar a inflamação que acomete os nervos ópticos e a medula espinhal, o que pode levar à redução da dor e à preservação das estruturas neurológicas. Essa ação é essencial para prevenir danos que resultam em déficits como perda visual, fraqueza muscular e distúrbios de coordenação.
- **Prevenção de Recorrências**: Pode haver uma diminuição na frequência e intensidade dos episódios agudos da doença, reduzindo o risco de danos neurológicos permanentes, a necessidade de internações hospitalares e a progressão dos sintomas incapacitantes.
- **Melhora dos Sintomas**: O tratamento pode contribuir para o alívio de manifestações clínicas como dor, alterações sensoriais (ex.: dormência, formigamento), fraqueza muscular, dificuldades motoras, distúrbios visuais, problemas de coordenação, e alterações da função urinária e intestinal.
- **Melhora da Qualidade de Vida**: O controle adequado da doença e a redução de surtos podem refletir em uma melhora global da qualidade de vida, funcionalidade e autonomia do paciente.
- **Preservação Cognitiva**: O tratamento pode ajudar a manter o funcionamento cognitivo, permitindo uma maior participação nas atividades cotidianas e menor impacto psicológico da doença.

POSSÍVEIS RISCOS E EFEITOS COLATERAIS:

Azatioprina

Imunossupressão: A azatioprina pode aumentar o risco de infecções, uma vez que suprime o sistema imunológico.
Efeitos Gastrointestinais: Náuseas, vômitos e diarreia são efeitos colaterais comuns.
Alterações Sanguíneas:

- **Leucopenia**: Diminuição do número de glóbulos brancos, aumentando o risco de infecções.
- **Trombocitopenia**: Diminuição das plaquetas, o que pode levar a problemas de coagulação.
- **Anemia**: Diminuição dos glóbulos vermelhos, resultando em fadiga e fraqueza.

Efeitos Hepáticos: Pode ocorrer elevação das enzimas hepáticas, indicando estresse no fígado.
Efeitos Dermatológicos: Aumento do risco de câncer de pele e erupções cutâneas.
Reações Alérgicas: Algumas pessoas podem desenvolver reações alérgicas, incluindo rash cutâneo ou febre.
Pancreatite: Embora raro, a azatioprina pode causar inflamação do pâncreas.

Rituximabe

Reações Infusionais: Durante a infusão do medicamento, algumas pessoas podem experimentar reações como febre, calafrios, erupções cutâneas, dor de cabeça e dificuldades respiratórias. Essas reações tendem a ocorrer mais frequentemente na primeira infusão.
Imunossupressão: O rituximabe pode reduzir o número de linfócitos B, aumentando o risco de infecções, incluindo infecções respiratórias e urinárias.
Infeções Graves: Existe um risco aumentado de infecções graves, como pneumonia e infecções por vírus, como o vírus da hepatite B.
Efeitos Gastrointestinais: Náuseas, vômitos e diarreia podem ocorrer em alguns pacientes.

Efeitos Neurológicos: Embora raros, podem ocorrer sintomas neurológicos, como alterações de humor ou confusão.
Efeitos Cardiovasculares: O rituximabe pode causar alterações na pressão arterial e, em casos raros, problemas cardíacos.
Problemas Hematológicos: Diminuição das células sanguíneas, como leucopenia (diminuição dos glóbulos brancos) e trombocitopenia (diminuição das plaquetas), pode ocorrer.
Reações Alérgicas: Algumas pessoas podem apresentar reações alérgicas graves, como anafilaxia, embora isso seja raro.
Imunoglobulina Humana
Reações Infusionais: Durante ou após a infusão, podem ocorrer reações como febre, calafrios, dor de cabeça, náuseas, erupções cutâneas e, em casos mais raros, reações anafiláticas.
Aumento da Viscosidade Sanguínea: A IVIg pode aumentar a viscosidade do sangue, especialmente em pacientes com risco de doenças cardiovasculares, podendo levar a complicações como trombose.
Alterações Renais: Em alguns casos, pode ocorrer insuficiência renal aguda, especialmente em pacientes com desidratação ou problemas renais preexistentes.
Efeitos Gastrointestinais: Náuseas, vômitos e diarreia são possíveis, embora não sejam muito comuns.
Reações Alérgicas: Algumas pessoas podem desenvolver reações alérgicas, que podem variar de leves a graves.
Cefaleia: Dores de cabeça são comuns após a infusão, podendo ser severas em alguns casos.
Aumento da Pressão Arterial: A IVIg pode causar aumento da pressão arterial em alguns pacientes

3. CONSENTIMENTO:
Declaro que fui devidamente informado(a) sobre o tratamento proposto, incluindo sua natureza off-label, seus potenciais benefícios, riscos e limitações. Tive a oportunidade de fazer perguntas, que foram esclarecidas de forma satisfatória, e compreendi que não há garantias de eficácia associadas ao uso do medicamento nesta indicação específica.
A decisão de prosseguir com o tratamento é livre, consciente e voluntária, sem qualquer tipo de coação ou obrigação.

4. RESPONSABILIDADE:
Declaro que recebi todas as informações necessárias sobre o tratamento proposto, compreendi que se trata de um medicamento utilizado fora das indicações aprovadas em bula (uso off-label), e que essa conduta foi indicada pelo(a) médico(a) responsável com base em avaliação clínica individualizada.
Reconheço que o(a) profissional de saúde é o responsável técnico pela prescrição e condução do tratamento, conforme previsto em normativas do Conselho Federal de Medicina.
Declaro, ainda, estar ciente de que a Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco não é responsável direta pela indicação do tratamento, atuando apenas como viabilizadora do acesso à medicação, quando aplicável.

Local:	Data:
Nome do Paciente:	
Cartão Nacional de Saúde:	
Nomedo responsável legal:	
Documento de identificação do responsável legal:	
_____ **Assinatura do paciente ou responsável legal**	
Nome do Médico: UF:	CRM:
_____ **Assinatura e carimbo médico** Data:	

ANEXO IV

FORMULÁRIO DE NOTIFICAÇÃO DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTOS PARA TRATAMENTO DA NEUROMIELITE ÓPTICA

1. INFORMAÇÕES DO NOTIFICANTE:
Nome: _____
Cargo/Função: _____
Instituição: _____
Telefone: _____
E-mail: _____

2. INFORMAÇÕES DO PACIENTE:
Nome: _____
Idade: _____ Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino
Data de Nascimento: _____
Endereço: _____
Telefone: _____
Número do Prontuário: _____
Cartão SUS: _____

3. INFORMAÇÕES SOBRE A REAÇÃO ADVERSA:
Data do início da reação: _____
Data da notificação: _____
Gravidade do Evento: ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Grave ☐ Fatal
Duração do Evento: _____
Tratamento do Evento Adverso: _____
_____

Descrição da reação adversa:

4. INFORMAÇÕES SOBRE O MEDICAMENTO:
Nome do medicamento: _____
Concentração/Dosagem: _____
Forma farmacêutica: _____
Laboratório fabricante: _____

Lote: _____
Fabricação: _____
Validade:_____
Via de administração: _____
Posologia: _____
Data de início do uso: _____
Data de interrupção do uso (se aplicável): _____

5. ANTECEDENTES CLÍNICOS:
História de alergias a medicamentos: ( ) Sim ( ) Não
Se sim, quais? _____
Condições médicas pré-existentes:
_____
_____
_____
_____

6. OUTRAS INFORMAÇÕES RELEVANTES:

7. CONSENTIMENTO:

Eu, _____, autorizo a notificação deste evento adverso para fins de monitoramento e segurança de medicamentos.

_____
Assinatura do Paciente/Representante Legal:

Data:_____

8. NOTIFICANTE:

Local e Data: _____

_____

Carimbo e assinatura do Notificante

ANEXO V

ESCALA DE EDSS – SISTEMAS FUNCIONAIS (SF) PARA A ESCALA EDSS

FUNÇÕES PIRAMIDAIS:	
Normal.	0
Sinais anormais sem incapacidade.	1
Incapacidade mínima.	2
Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave.	3
Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia	4
Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia.	5
Quadriplegia.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES CEREBELARES:	
Normal.	0
Sinais anormais, mas sem incapacidade.	1
Ataxia discreta em qualquer membro.	2
Ataxia moderada de tronco ou de membros.	3
Incapaz de realizar movimentos coordenados devido à ataxia.	4
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES DO TRONCO CEREBRAL:	
Normal.	0
Somente sinais anormais	1
Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve	2
Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros cranianos	3
Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada	4
Incapacidade de deglutir ou falar.	5
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES SENSITIVAS:	
Normal.	0
Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1-2 membros.	1
Diminuição discreta de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional ou diminuição moderada da vibratória ou estereognosia em 1-2 membros; ou diminuição somente da vibratória em 3-4 membros.	2
Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, ou perda da vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta de tato ou dor ou diminuição moderada de toda propriocepção em 3-4 membros.	3
Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção em 1-2 membros; ou diminuição moderada de tato ou dor ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros.	4
Perda da sensibilidade de -2 membros; ou moderada diminuição de tato ou dor ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça.	5
Anestesia da cabeça para baixo.	6
Desconhecido.	(*)

FUNÇÕES VESICAIS:	
Normal.	0
Sintomas urinários sem incontinência.	1
Incontinência menor ou igual uma vez por semana.	2
Incontinência maior ou igual uma vez por semana.	3
Incontinência diária ou mais que uma vez por dia.	4
Caracterização contínua.	5
Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES INTESTINAIS:	
Normal.	0
Obstipação menos que diárias sem incontinência.	1
Obstipação diária sem incontinência.	2
Incontinência menos de uma vez por semana.	3
Incontinência mais de uma vez por semana, mas não diária.	4
Sem controle de esfíncter retal.	5
Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES VISUAIS:	
Normal.	0
Escotoma com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30.	1
Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59.	2
Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99.	3
Pior olho com diminuição acentuada dos campos a AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60.	4
Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60.	5
Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60.	6
Desconhecido.	(*)
FUNÇÕES MENTAIS:	
Normal.	0
Alteração apenas do humor.	1
Diminuição discreta da mentação.	2
Diminuição normal da mentação.	3
Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebelar crônica).	4
Demência ou grave síndrome cerebral crônica.	5
Desconhecido.	(*)
OUTRAS FUNÇÕES:	
Nenhuma.	0
Qualquer outro achado devido à EM.	1
Desconhecido.	(*)

INTERPRETAÇÃO DOS SISTEMAS FUNCIONAIS E ESCALA DE EDSS	**EDSS**
Exame neurológico normal (todos SF grau 0; Grau 1 SF mental é aceitável).	0
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em 1 SF. (por ex.: sinal de Babinski ou diminuição da sensibilidade vibratória).	1
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais de 1 SF.	1,5
Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros 0 ou 1).	2,0
Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros 0 ou 1).	2,5
Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros 0 ou 1), ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3 ou 4 SF grau 2, outros 0 ou 1).	3,0
Pode caminhar a distância que quiser. Incapacidade moderada em 1 SF (grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2 SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1).	3,5
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 500 m. Auto-suficiente. (1 SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou vários graus 3 ou menores).	4,0
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 300 m. Hábil para trabalhar todo o dia, podendo apresentar alguma limitação ou requerer mínima assistência. (1 SF grau 4 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam limites de estágios anteriores).	4,5
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 200 m. Apresenta incapacidade que compromete as atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4).	5,0
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 100 m. Incapacidade grave suficiente para impedir a realização das atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4).	5,5
Auxílio intermitente ou unilateral constante (bengalas, muletas) para caminhar cerca de 100 m com ou sem descanso. (Combinações de SF com mais de 2 com grau 3.)	6,0
Auxílio bilateral constante para caminhar 20 m sem descanso. (Combinações de SF com mais de 2 com grau 3.)	6,5
Incapacidade para caminhar mais de 5 m, mesmo com auxílio; uso de cadeira de rodas; capaz de entrar e sair da cadeira sem ajuda. (Combinações com mais de 1 SF grau 4; mais raramente, SF piramidal grau 5 isolado.)	7,0
Não consegue dar mais do que alguns poucos passos, essencialmente restrito à cadeira de rodas; pode precisar de ajuda para entrar e sair da cadeira; não consegue permanecer na cadeira de rodas comum o dia inteiro (somente na motorizada). Combinações com mais de 1 SF grau 4.	7,5
Essencialmente confinado à cadeira de rodas ou à cama. Consegue se locomover com a cadeira de rodas, porém não consegue ficar fora da cama por muito tempo. Consegue realizar algumas funções de sua higiene e mantém o uso dos braços. (Combinações, geralmente grau 4 em várias funções.)	8,0
Permanece na cama a maior parte do dia; consegue realizar algumas funções para cuidar de sua própria higiene e mantém algum uso dos braços. (Combinações, geralmente grau 4 em várias funções.)	8,5
Acamado e incapacitado; consegue se comunicar e comer. Não realiza higiene própria (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	9,0
Totalmente incapacitado; não consegue se comunicar efetivamente ou de comer/engolir. (Combinações, geralmente grau 4 em várias funções.)	9,5
Morte devido envolvimento tronco ou falência respiratória; ou morte consequentemente longo tempo acamado no leito com pneumonia, sepse, uremia ou falência respiratória.	10

A soma dos escores é expressa como (*) quando a informação é desconhecida e, portanto, não soma valor.

Fonte: ChavesMLF, FinkelsztejnA, StefaniMA. Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia. Porto Alegre.Artmed,2008. Capítulo “Escalas em Neurologia”.