

BEATRIZ RUGGIERO ATIHÉ

*Hospital Universitário São Francisco na
Providência de Deus, HUSF, Bragança
Paulista, SP, Brasil.*

KAREN ANTÔNIA GIROTTO TAKAZAKI

*Hospital Universitário São Francisco na
Providência de Deus, HUSF, Bragança
Paulista, SP, Brasil.*

RENATO RIBEIRO NOGUEIRA FERRAZ

*Universidade Nove de Julho, UNINOVE, São
Paulo, SP, Brasil.*

*Recebido em outubro de 2018.
Aprovado em março de 2019.*

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA ESCLEROSE MÚLTIPLA E DA DOENÇA DE DEVIC: RELATO DE CASO

RESUMO

A Esclerose Múltipla é uma doença desmielinizante do sistema nervoso central, decorrente da presença de um fator ambiental associado à predisposição genética, desencadeando um processo inflamatório. A ação auto lesiva é predominante em substância branca, com perda de mielina e oligodendrócitos, e sua substituição por fibrose ocasiona distúrbio na condução dos impulsos nervosos, dando origem a sintomatologia. Já a Doença de Devic, também uma doença inflamatória e desmielinizante, imunomediada, caracteriza-se pelo acometimento do nervo óptico e medula espinal. As alterações inflamatórias decorrem da formação de um autoanticorpo, que ataca a proteína aquaporina 4, localizada nas células astrocitárias da barreira hematoencefálica, responsáveis pela regulação do fluxo hídrico. O presente trabalho se trata de um relato de caso de notada significância, uma vez que o diagnóstico diferencial das doenças desmielinizantes, na prática, se torna um desafio, devido à variedade de apresentações e semelhança entre os quadros clínicos.

Palavras-Chave: Neurologia; Clínica Médica; Doenças Neurodegenerativas; Esclerose Múltipla; Doença de Devic.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS AND DEVIC'S DISEASE: A CASE REPORT

ABSTRACT

Multiple sclerosis is a demyelinating disease of the central nervous system, due to the presence of an environmental factor associated with genetic predisposition, triggering an inflammatory process. The self-injurious action is predominant in white matter, with loss of myelin of oligodendrocytes, and its replacement by fibrosis causes a disturbance in the conduction of nerve impulses, giving rise to symptomatology. Devic's disease, is also an immune-mediated inflammatory and demyelinating disease, characterized by involvement of the optic nerve and spinal cord. The inflammatory alterations result from the autoantibody formation, which attacks the aquaporin 4 protein, located in the blood-brain barrier astrocytic cells, responsible for regulating the flow of water. The present work is a significant case report, since the differential diagnosis of demyelinating diseases, in practice, becomes a challenge, due to the variety of presentations and similarity between the clinical manifestations.

Keywords: Neurology; Clinical Medicine; Neurodegenerative Diseases; Multiple Sclerosis; Devic's Disease.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla é uma doença neurológica crônica, que decorre da desmielinização do sistema nervoso central, principalmente da substância branca, provocando alteração na condução dos impulsos nervosos (DE OLIVEIRA; DE SOUZA, 1998). Sua patogênese ainda não é totalmente explicada, porém, sabe-se que depende da presença de uma predisposição genética associada a um fator ambiental como gatilho para desencadear o processo autoinflamatório (ABN, 2001; SILVA; SILVA, 2014; VECINO et al., 2004). A disfunção imunológica ocorreria com a manutenção de células T autorreativas após sua ativação, e com a passagem dessas pela barreira hematoencefálica. Essas células, quando expostas ao auto antígeno, dão início à propagação inflamatória (VECINO et al., 2004).

A doença possui distribuição mundial, sendo mais comum em indivíduos caucasianos, acometendo principalmente mulheres, na proporção de 2:1, e na faixa etária de 15-50 anos, sendo rara nos extremos de idade. Segundo a Associação Brasileira de Esclerose Múltipla, são encontrados 35 mil casos, distribuídos pelo mundo (ABEM, 2018).

Na maior parte dos casos a doença apresenta-se em surtos, marcada por períodos de exacerbação alternados com períodos de remissão. O quadro clínico é variável, sendo mais comum a presença de fadiga, alterações fonoaudiológicas, distúrbios visuais, disfunção de equilíbrio e coordenação, espasticidade e alteração cognitiva e emocional. Possui diferentes apresentações clínicas: (1) EM Remitente Recorrente, na qual os sintomas aparecem de forma súbita, com recuperação parcial ou total, evoluindo em surtos; (2) EM Primária Progressiva, sem surtos, com sintomatologia progressiva; (3) EM Secundária Progressiva, com sintomas lentos e progressivos, geralmente sem surtos (ARAÚJO, 2014; SILVA; SILVA, 2014).

O diagnóstico se faz pela clínica, e com o auxílio de exames como análise do líquido cefalorraquidiano e ressonância nuclear magnética (SILVA; SILVA, 2014, 2014). O tratamento tem como objetivo diminuir a atividade inflamatória, reduzir episódios, em número e intensidade, dos surtos. Comumente, usam-se corticosteroides na vigência dos surtos, em altas doses e por curto período de tempo, sendo o mais utilizado a metilprednisolona endovenosa. Podem ser instituídos os imunossuppressores, uma vez que estes têm papel importante no bloqueio da desregulação imunológica. As medicações mais novas são os Interferons, que conseguem atuar tanto na diminuição dos surtos, como na estabilização da doença (ALVES et al., 2015; SILVA; SILVA, 2014).

A doença de Devic, também conhecida como neuromielite óptica, trata-se de outra doença desmielinizante do sistema nervoso central, com acometimento de medula espinal e nervo óptico, tendo sido relatada pela primeira vez em 1894. O mecanismo etiopatogênico se baseia no estudo dos imunomediadores, que provocam modificações de origem inflamatória em decorrência da atividade de autoanticorpos anti-aquaporina 4, proteína de canal encontrada nos astrócitos, responsável pela regulação do fluxo de água dentro do sistema nervoso. Apresenta-se mais comumente no sexo feminino, de 3 a 8 vezes mais, geralmente após os 40 anos, e pode estar associada a outras doenças autoimunes (ADONI, 2010; NERI; MENDONÇA; ALVARENGA, 2010).

A doença possui diferentes espectros: (1) forma completa, na qual há neurite óptica e mielite; (2) formas limitadas, com mielite isolada ou neurite óptica bilateral ou recorrente isoladamente; (3) forma óptico-espinal da esclerose múltipla; (4) neurite óptica ou mielite longitudinalmente extensa associada a doença autoimune; e (5) neurite óptica ou mielite longitudinalmente extensa associada a lesão típica de neuromielite óptica. As formas da doença são raras na população caucasiana, e afetam de 3-5 vezes mais as em mulheres, especialmente a partir dos 40 anos. Apresentam-se com a associação de distúrbios visuais, síndrome medular e alterações esfínterianas.

Seu diagnóstico é feito por meio de critérios específicos. O tratamento instituído é a corticoterapia e a imunossupressão (ADONI, 2010; GASPARETTO; LOPES, 2012).

Os sintomas podem caracterizar-se pela associação ~~simultânea~~ ou sequencial de mielite transversa e neurite óptica uni ou bilateral. A síndrome medular apresenta-se com parestesias, paresias e paralisias, alterações esfínterianas e ataxia, geralmente com abertura do quadro com uma paraplegia crural, com nível de sensibilidade bem delimitado, de início flácida, com progressão para espástica. A acuidade visual se reduz de modo progressivo, na maioria das vezes bilateralmente, com escotoma em região central. As alterações visuais podem ser precedidas por dor ocular a movimentação (ADONI, 2010; NERI; MENDONÇA; ALVARENGA, 2010). O diagnóstico se faz pela clínica do paciente, associado a exame de imagem por ressonância magnética, que visualiza lesão medular extensa atípica para esclerose múltipla. A confirmação se faz pela detecção do anticorpo antiaquaporina-4, porém, se negativo, não exclui a presença da doença. O seu tratamento visa a redução da atividade inflamatória, assim como as demais doenças autoimunes (ADONI, 2010; NERI; MENDONÇA; ALVARENGA, 2010).

Em decorrência da raridade das doenças descritas, julgou-se importante apresentar o presente relato de caso, com o intuito de contribuir com informações que poderão ser utilizadas para facilitar o diagnóstico diferencial das doenças neurodegenerativas, fornecendo um material original e que poderá servir de base para a prática clínica.

OBJETIVO

Apresentar um relato de caso, desde a investigação, até diagnóstico e tratamento específico da Esclerose Múltipla e da Doença de Devic.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de caso único de paciente atendido no Serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus (HUSF), localizado na cidade de Bragança Paulista - SP. O paciente descrito autorizou a apresentação de seu caso por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Este trabalho respeitou as diretrizes previstas na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUSF (parecer consubstanciado número 2.691.447 de 05 de junho de 2018) por seguir as recomendações relacionadas às pesquisas envolvendo seres humanos.

RELATO DO CASO

Paciente, C.C., masculino, 39 anos, natural de Bragança Paulista - SP, dá entrada em nosso serviço em 29 de junho de 2016, com a queixa de paresia e parestesia em membros superiores, de início em membro superior direito, há 18 dias, com progressão para membro superior esquerdo há 3 dias, associada a náuseas e vômitos.

Ao exame inicial, em regular estado geral, descorado 1+/4+, afebril, eupneico, em Glasgow 15, pupilas isofotorreagentes, pares cranianos sem alterações; em membros superiores, força grau III, reflexo bicipital abolido com hipoestesia; e em membros inferiores, força grau IV à direita e III à esquerda, reflexo patelar grau III.

Após avaliação neurológica, solicitadas tomografias, sendo resultado do exame cervicotorácico, discreto abaulamento posterior de C5 e C6; e do crânio, sem alterações.

Evolui com dismetria à esquerda, disdeadococinesia, marcha ataxia e espasticidades dos movimentos das mãos, interrogando-se hipótese diagnóstica de acidente vascular cerebelar. Solicitada ressonância nuclear magnética.

Com a manutenção dos sintomas, e após avaliação da neurologia clínica, é proposta pulsoterapia com corticosteroides por diagnóstico clínico de doença desmielinizante. Paciente apresenta resposta positiva com o tratamento, com aumento da força dos quatro membros e recuperação quase total da coordenação dos movimentos finos em membros superiores. Programada alta hospitalar e acompanhamento ambulatorial.

Em consulta ambulatorial, um mês e meio após hospitalização, paciente volta a apresentar parestesia e paresia em MMSS e MMII, associado a reflexo cutaneoabdominal abolido à esquerda, sendo encaminhado novamente ao pronto socorro do HUSF, realizando mais um ciclo de pulsoterapia.

No dia 10 de outubro de 2016, paciente recebe resultado de ressonâncias, em consulta ambulatorial, as quais demonstravam, em crânio, lesões focais compatíveis com gliose e/ou desmielinização de substância branca supratentorial, porção inferior do bulbo e medula cervical proximal, sugestivo de doença desmielinizante primária ou esclerose múltipla. Já a ressonância de coluna cervical apresenta extensa lesão intramedular ativa e com focos de realce esparsos após administração de contraste endovenoso, com possibilidade de se tratar de processo inflamatório, e com diagnóstico diferencial de gliomatose infiltrativa. Orientado a iniciar Interferon B1A.

Após um mês, paciente evolui com força grau IV em MMSS associada à espasticidade e hipoestesia, marcha lentificada, atípica, reflexos presentes, roomberg negativo e ausência de alteração de pares cranianos. Encaminhado novamente para internação e realização de pulsoterapia com solumedrol por 5 dias. Recebe alta com orientação de iniciar tratamento com Interferon-beta, já prescrito anteriormente.

Devido a dificuldades, paciente não inicia o tratamento com imunomodulador, apresentando novo quadro de surto, quase 30 dias após última consulta. Ao exame, mostra-se parético em MSE e plégico em MIE, diminuição da acuidade visual à esquerda, pupilas isofotorreagentes. Indicada pulsoterapia com Solumedrol 1g/d por 5 dias. Ao fim do tratamento, apresenta restauração de força muscular, agora grau IV, em hemisfério à esquerda, sem alterações em membros à direita, pupilas isofotorreagentes, pares cranianos sem alterações. Recebe alta hospitalar com uso domiciliar de corticosteroides.

Passados 2 meses, paciente em uso de Interferon B1A 44mcg subcutâneo, 3 vezes na semana, retorna ao serviço, exibindo inapetência, odinofagia e vômitos, tendo como diagnóstico, intoxicação pela medicação. Optado pela suspensão do imunomodulador e prescrito corticosteroide para tratamento domiciliar. Alterada medicação de uso contínuo para Copaxon, paciente apresenta nova crise com alterações visuais em março de 2017. Em consulta ambulatorial seguinte, iniciado tratamento com Glatiramer, para tentativa de controle das crises, porém, com novos surtos 2 e 4 meses após sua introdução. Optado, então, pelo encaminhamento do paciente para avaliação em serviço de referência, para possível administração de natalizumabe.

Realizadas ressonâncias de crânio e colunas cervical e torácica de controle, com significativa lesão medular, caracterizada por hipersinal em T2, sugestivos de doença desmielinizante com sinais de atividade. Mantido o uso de Glatiramer, apresenta novo quadro de descompensação.

Em retorno no serviço de origem, após realizados diversos exames laboratoriais, feito diagnóstico de neuromielite óptica, com a positividade do anticorpo antiaquaporina 4 (1:10). A partir do novo diagnóstico, alterada medicação para azatioprina em fevereiro de 2018.

Dois meses depois, paciente ainda apresenta surto, com paresia de MIE e alterações visuais. Melhora novamente com pulsoterapia com corticoides, e mantido imunossupressor. Em acompanhamento ambulatorial, aguardando novas ressonâncias de controle.

DISCUSSÃO

Sabe-se que a Esclerose Múltipla pode ser definida pela história caracterizada com remissões e exacerbações, no mínimo dois episódios com um intervalo de pelo menos 30 dias ou evolução lenta e progressiva por 6 meses, lesões cerebrais em substância branca ou medulares documentadas, surgimento dos sintomas entre 10-50 anos, e nenhum outro diagnóstico neurológico (ABN, 2001; DE OLIVEIRA; DE SOUZA, 1998). Já a neuromielite óptica, também se apresenta em surtos e remissões, acometendo o nervo óptico e medula espinal, mais comumente em mulheres, na maioria dos casos após a quarta década de vida. Esta é uma doença rara, correspondendo por apenas 1% das doenças desmielinizantes, com maior incidência em asiáticos, africanos e sul-americanos (ADONI, 2010).

A maior recorrência de EM em mulheres pode começar a ser explicada com base em descobertas. Pesquisadores da Universidade de Medicina da Universidade de Washington descobriram que o cérebro feminino possui uma quantidade maior de uma proteína específica, a S1PR2. Esta tem papel regulador da permeabilidade da barreira hematoencefálica, de modo a permitir com que células imunológicas tenham maior facilidade de acesso. Isso é demonstrado pelo fato das áreas acometidas pela EM serem ricas nessa proteína (HALMER; WALTER; FA\S SBENDER, 2014). Sabe-se também que os homens transmitem a EM para seus filhos 2,2 vezes mais do que as mulheres, e que isso ocorreria porque os homens carregam uma carga genética maior, uma vez que seriam mais resistentes a doença, embora ainda são necessárias mais confirmações (DYMENT; EBERS; SADOVNICK, 2004).

Na NMO, as evidências sugerem que esta ocorra pelas alterações inflamatórias que proporcionam o ataque à proteína aquaporina-4, provocando desregulação do fluxo de água dentre as células do sistema nervoso. Como há a formação de uma imunoglobulina IgG, a sua dosagem sérica faz parte do diagnóstico da patologia, mostra sensibilidade de 73% e especificidade de 91%. Assim, além da sorologia positiva para NMO-IgG, fazem parte dos critérios diagnósticos a ressonância de medula com três ou mais segmentos vertebrais acometidos e ressonância de crânio não sugestiva de esclerose múltipla, além da clínica de neurite e mielite (NERI; MENDONÇA; ALVARENGA, 2010; SATO et al., 2012).

As formas de apresentação da doença de Devic são relacionadas a intensidade da atividade inflamatório e local, com variações nesses quesitos, porém, mantendo o mecanismo de ataque à aquaporina 4, por meio da imunoglobulina G. Pode associar-se a demais doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjogren, artrite reumatoide e hipotireoidismo (SATO et al., 2012).

O tratamento direcionado para a EM, assim como para NMO, tem como objetivo reduzir a atividade inflamatória e a agressão à mielina, diminuindo os surtos, sua intensidade e frequência, e o acúmulo de incapacidades que a doença gera. Os glicocorticoides são o tratamento de escolha na vigência do surto, sendo a metilprednisolona endovenosa a melhor opção (SATO et al., 2012; SILVA; SILVA, 2014). Já foi demonstrado que o uso de metilprednisolona EV associada à corticoterapia via oral foi superior ao uso de apenas glicocorticoide VO, de modo a reduzir a recidiva de neurite óptica e o risco de desenvolver EM nos dois anos após a neurite óptica desmielinizante, e que o uso do medicamento intravenoso tem efeito benéfico nos escores funcionais dos pacientes (DE ARAÚJO; FREITAS, 2008). O mecanismo dos glicocorticoides não é completamente conhecido, mas a maior parte de suas funções se originam da regulação da expressão gênica subsequente à ligação de receptores intracelulares específicos e translocação para o núcleo. O uso dessa medicação em NMO mostra uma menor taxa de recaídas quando comparado à ausência de corticoides. Outro estudo demonstrou que o uso precoce do corticoide em NMO, além de reduzir as recidivas, auxilia a preservar a espessura da camada nervosa da retina (SATO et al., 2012; SILVA; SILVA, 2014).

O uso de interferon beta 1b tem sido estudado na apresentação da EM remittente-recorrente, mostrando-se eficaz na redução da taxa anual de surtos, na diminuição do número de lesões cerebrais ativas e na taxa de progressão do EDSS. Esses benefícios também foram demonstrados quando utilizado na EM secundariamente progressiva (JACOBS et al., 1996).

No estudo CHAMPS, que utiliza o IFN beta-1^a como tratamento dos pacientes com alto risco de desenvolvimento de EM, foi visto que o uso dessa medicação após o tratamento com glicocorticoides, endovenoso no ataque e manutenção por via oral, diminuiu em 44% a evolução de um evento desmielinizante isolado em EM, clínica e radiologicamente (JACOBS et al., 2000).

O acetato de glatirâmer, também foi testado no controle da EM, mostrando-se eficaz na redução na frequência de surtos, das lesões e na estabilização ou mesmo diminuição da progressão do escore EDSS (JOHNSON et al., 1998).

E por fim, a Imunoglobulina humana intravenosa, ainda em fase de estudos preliminares, mostrou-se benéfica no aumento do intervalo entre os surtos, porém, sem diferença significativa em relação à progressão da doença da esclerose múltipla (SORENSEN et al., 1998).

Na neuromielite óptica, como terapia alternativa, está sendo utilizada a plasmáfereze, tendo em vista o sucesso desse método em doenças autoimunes. Porém, vale lembrar que na NMO há a mediação de autoanticorpos com ativação do sistema complemento, e a plasmáfereze tem o potencial de remover produtos imunológicos humorais da circulação (SATO et al., 2012). De acordo com as Diretrizes sobre uso de aférese terapêutica da Sociedade Americana de Aférese, com publicação em 2010 (ASFA, 2010), consideram como terapia de segunda linha, uma vez que não evitam recaídas, mas podem auxiliar na recuperação dos ataques agudos. Para que o método seja eficaz, este deve ser associado ao uso de imunossuppressores.

A utilização de azatioprina na NMO, em monoterapia, ainda não está estabelecida e carece de mais estudos. Porém, em associação com corticoterapia, mostra uma redução nas taxas de incapacidade e recaídas (MANDLER; AHMED; DENCOFF, 1998). O rituximabe, anticorpo monoclonal, demonstrou, em um estudo realizado nos EUA, redução significativa nas recidivas e recuperação neurológica. Em outro estudo, melhora das incapacidades e estabilização da doença. Entretanto, as amostras dos estudos são pequenas, não podendo extrapolar para uma população (CREE et al., 2005).

A mitoxantrona, uma antracenodiona, utilizada como antineoplásico, foi testada e aprovada em EM com base na evidência da redução da progressão da doença, sendo estudada em NMO. Porém, os resultados foram muito variáveis, não sendo aprovada (WEINSTOCK-GUTTMAN et al., 2006). O micofenolato mofetil, inibidor enzimático que inibe a síntese de novos nucleotídeos, foram testados em NMO, com melhora da incapacidade, estabilização da doença e redução das taxas de recaídas (JACOB et al., 2009). A ciclofosfamida, amplamente utilizada em doenças autoimunes, não apresenta estudos concretos em NMO. O interferon beta, usado em EM, não é recomendado para NMO, uma vez que as evidências mostram prejuízo e aumento das taxas de recidiva. A utilização de anticorpo IgG monoclonal, eculizumabe, altera o metabolismo do complemento, sendo testado em NMO em pacientes refratários aos demais tratamentos, mas não mostrou resposta adequada (SATO et al., 2012).

As doenças autoimunes, antiinflamatórias e desmielinizantes do sistema nervoso apresentam a dificuldade de diagnóstico precoce, uma vez que a apresentação inicial pode ter diversos espectros, com tênues diferenças. Mais importante do que isso, é a instituição do tratamento o mais precocemente, no intuito de controlar a doença, manter as capacidades do paciente, reduzir recidivas e garantir a melhor qualidade de vida do indivíduo afetado.

CONCLUSÃO

O caso relatado demonstra a história natural das doenças degenerativas, com evolução em crises, muitas vezes com dificuldade no diagnóstico baseado apenas na apresentação clínica, devido à semelhança entre elas. Mostra também uma particularidade, já que o caso apresentado ocorreu em um paciente do sexo masculino, jovem e branco. Buscou-se no presente relato expor a dificuldade do diagnóstico na prática do dia-a-dia, uma vez que as doenças neurodegenerativas possuem uma grande variedade de manifestações. Assim, vale lembrar a importância, durante uma investigação, de sempre considerar os diagnósticos diferenciais para que se possa chegar ao diagnóstico correto o mais precocemente, e assim instituir a terapêutica específica e adequada.

REFERÊNCIAS

- ABEM. Associação Brasileira de Esclerose Múltipla. Disponível em: <<http://abem.org.br/>>. Acesso em: 30 out. 2018.
- ABN. Academia Brasileira de Neurologia. Projeto Diretrizes: Diagnóstico e tratamento da esclerose múltipla, 2001.
- ADONI, T. Neuromielite óptica recorrente-aspectos clínicos, imunológicos e imagenológicos. Doutorado em Neurologia—São Paulo: Universidade de São Paulo, 2010.
- ALVES, B. et al. Esclerose múltipla: revisão dos principais tratamentos da doença. Saúde e meio ambiente: revista interdisciplinar, v. 3, n. 2, p. 19-34, 2015.
- ARAÚJO, F. DA C. H. DE. Esclerose múltipla maligna: fatores prognósticos clínicos e demográficos. Mestrado em Neurologia—Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2014.
- ASFA. American Society for Apheresis. Disponível em: <<https://www.apheresis.org/>>. Acesso em: 30 out. 2018.
- CREE, B. A. C. et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. Neurology, v. 64, n. 7, p. 1270-1272, 2005.
- DE ARAÚJO, E. A.; FREITAS, M. R. Benefit with methylprednisolone in continuous pulsetherapy in progressive primary form of multiple sclerosis: study of 11 cases in 11 years. Arquivos de neuro-psiquiatria, v. 66, n. 2B, p. 350-353, 2008.
- DE OLIVEIRA, E. M. L.; DE SOUZA, N. A. Esclerose múltipla. Neurociências, v. 6, n. 3, p. 114-118, 1998.
- DYMENT, D. A.; EBERS, G. C.; SADOVNICK, A. D. Genetics of multiple sclerosis. The Lancet Neurology, v. 3, n. 2, p. 104-110, 2004.
- GASPARETTO, E. L.; LOPES, F. C. R. Avanços em neuromielite óptica. Radiol. bras, v. 45, n. 6, p. ix-xii, 2012.
- HALMER, R.; WALTER, S.; FASSBENDER, K. Sphingolipids: important players in multiple sclerosis. Cellular Physiology and Biochemistry, v. 34, n. 1, p. 111-118, 2014.
- JACOB, A. et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. Archives of neurology, v. 66, n. 9, p. 1128-1133, 2009.
- JACOBS, L. D. et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, v. 39, n. 3, p. 285-294, 1996.

- JACOBS, L. D. et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, v. 343, n. 13, p. 898-904, 2000.
- JOHNSON, K. P. et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology*, v. 50, n. 3, p. 701-708, 1998.
- MANDLER, R. N.; AHMED, W.; DENCOFF, J. E. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology*, v. 51, n. 4, p. 1219-1220, 1998.
- NERI, V. C.; MENDONÇA, T. V. D.; ALVARENGA, R. M. P. Neuromielite Óptica (Doença de Devic): Relato de Caso e Revisão dos Critérios Diagnósticos. *Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos*, v. 5, n. 1, p. 15-24, 2010.
- SATO, D. et al. Treatment of neuromyelitis optica: an evidence based review. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 70, n. 1, p. 59-66, 2012.
- SILVA, V. M.; SILVA, D. F. Esclerose múltipla: imunopatologia, diagnóstico e tratamento-artigo de revisão. *Interfaces Científicas-Saúde e Ambiente*, v. 2, n. 3, p. 81-90, 2014.
- SORENSEN, P. S. et al. Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology*, v. 50, n. 5, p. 1273-1281, 1998.
- VECINO, M. C. A. DE et al. Prevalência de anticorpos antimicrosomais em pacientes com esclerose múltipla. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 62, n. 3A, p. 674-677, 2004.
- WEINSTOCK-GUTTMAN, B. et al. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Archives of Neurology*, v. 63, n. 7, p. 957-963, 2006.