



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MORFOFUNCIONAIS

ANTÔNIO MIGUEL FURTADO LEITÃO

ESTUDO DA EVOLUÇÃO DOS AGRAVOS NEUROLÓGICOS EM UMA
COORTE BRASILEIRA DE PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA
INTESTINAL

FORTALEZA

2023

ANTÔNIO MIGUEL FURTADO LEITÃO

**ESTUDO DA EVOLUÇÃO DOS AGRAVOS NEUROLÓGICOS EM UMA
COORTE BRASILEIRA DE PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA
INTESTINAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Morfofuncionais, do Departamento de Morfologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Ciências Morfofuncionais.

Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim

FORTALEZA

2023

ANTÔNIO MIGUEL FURTADO LEITÃO

**ESTUDO DA EVOLUÇÃO DOS AGRAVOS NEUROLÓGICOS EM UMA
COORTE BRASILEIRA DE PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA
INTESTINAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Morfofuncionais, do Departamento de Morfologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Ciências Morfofuncionais.

Defesa em: 31 / 07 / 2023

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim (Orientador)
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Emmanuel Prata de Souza
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Acary Souza Bulle Oliveira
Universidade Federal de São Paulo

Aos que não têm fé, na esperança de que as pedras da estrada apontem o caminho ensinado
pelo PAI.

Aos que têm fé, pois só ELE é “o caminho, a verdade e a vida. Ninguém vem ao PAI senão
por MIM”.

Os sonhos acabam onde a fé permanece.

Sem fé não há esperança, sem sonhos não há ilusão.

Abençoados são aqueles que possuem fé nos seus sonhos.

Abençoados são os que mesmo sem sonhos possuem a fé.

Ita Portugal

Aos meus Pais, RAYMUNDO FROTA LEITÃO e NELSA FURTADO LEITÃO, cuja vida de sacrifícios para criar e educar nove filhos com poucos recursos materiais só fortaleceu a fé e a obediência aos mandamentos do PAI...

...e a essa frondosa e bela árvore genealógica que deles brotaram, orgulho de minha vida:

Meus Irmãos, PAULO CAETANO FURTADO LEITÃO, GLÁUCIA MARIA FURTADO LEITÃO, NELSA MARIA FURTADO LEITÃO, RAIMUNDO NONATO FURTADO LEITÃO, ANA RITA FURTADO LEITÃO, MARIA DE FÁTIMA FURTADO LEITÃO, MARIA DO LIVRAMENTO FURTADO LEITÃO E FRANCISCO DE ASSIS FURTADO LEITÃO;

Meus Filhos, MÁRCIO MUSY LEITÃO, SARAH MUSY LEITÃO e GABRIELA MUSY LEITÃO,

e Meu Neto: SAMUEL LEITÃO CAVALCANTE

Ao Senhor GUTEMBERG TIMBÓ CASTRO e à Senhora CIANA NUNES TIMBÓ
CASTRO, Pais que cultivaram os princípios cristãos de honestidade, justiça e amor ao
próximo consolidados na personalidade de
ANA LUÍSA NUNES TIMBÓ CASTRO, minha mulher, incentivadora e co-partícipe
essencial para a construção do presente trabalho.

Ao Senhor WILCAR CAVALCANTE GONDIM e à Senhora MARIA LAYSE DE AQUINO GONDIM, Pais do Professor FRANCISCO DE ASSIS AQUINO GONDIM, cujo refinamento cultural, educação cristã e herança genética privilegiada são a eles creditados.

Ao Senhor ROBERTO DE CARVALHO ROCHA e à Senhora MARIA LÚCIA DE CARVAHO ROCHA, Pais do Professor JOSÉ LIMA DE CARVALHO ROCHA, Médico e Reitor da UNICHRISTUS, que deles herdou, em um ambiente de sólida formação cristã, uma convergência de vocações de educador, gestor e pesquisador, qualidades que inspiram e ensinam a todos que lidam com a Medicina e a Educação.

AGRADECIMENTOS

Ao meu Orientador, Professor Francisco de Assis Aquino Gondim e, na pessoa dele, a todos os pacientes por ele atendidos que, assim como eu, são testemunhas da sua qualidade profissional e formação humanística.

Ao Howard Lopes Ribeiro Junior, juventude e talento juntos para ajudar o próximo. Gratidão por todo o apoio, ensinamentos e sugestões para a construção deste trabalho.

Ao Professor Reinaldo Barreto Oriá por, mais uma vez, disponibilizar todo seu vasto conhecimento e experiência para prover correções e melhorias para consolidar a qualidade desta tese.

Ao Professor Francisco Hélio Rola, cujas palavras de incentivo e apoio para o aperfeiçoamento desta obra se rivalizam com a beleza e originalidade da sua elogiada produção artística.

Aos Colegas Professores e Funcionários do Departamento de Morfologia, a quem humildemente agradeço, citando os Professores Gilberto Santos Cerqueira e Emmanuel Prata de Souza, exemplos incansáveis de incentivo à qualificação do nosso quadro docente.

Aos Professores Emmanuel Prata de Souza, Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza, Renan Magalhães Montenegro Junior e Acary Souza Bulle Oliveira, Colegas que abdicaram de boa parte do seu trabalho profissional para contribuir com observações pertinentes e preciosas para o aperfeiçoamento do presente trabalho.

RESUMO

Pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) podem padecer de inúmeras formas de manifestações extra-intestinais. Entre elas, diversos agravos neurológicos foram observados, têm prevalência imprecisa, são em parte desconhecidos ou não reconhecidos, o que os torna objeto crescente de atenção nos ensaios clínicos e na literatura. Nesta pesquisa, estudamos o surgimento e evolução de agravos neurológicos ao longo de 10 anos em uma coorte de pacientes com DII conduzida no Hospital Universitário Walter Cantídio. Avaliamos 248 pacientes com DII, 114 com doença de Crohn (DC) e 134 com retocolite ulcerativa (RCU). Diferenças significativas ($p < 0.001$) entre o início e o final da coorte foram encontradas nas seguintes condições: qualquer agravo neurológico, qualquer agravo neurológico sem cefaleia, qualquer agravo neurológico sem cefaleia/síncope/hipoacusia, neuropatia periférica (NP), neuropatia de fibras finas (NFF), neuropatia de fibras grossas (NFG), polineuropatia e mononeuropatia. Diferenças foram também observadas em síndrome de pernas inquietas (SPI) ($p = 0,001$), mieloneuropatia ($p = 0,003$) e radiculopatia ($p = 0,032$). No início do estudo nenhum paciente trazia diagnóstico de qualquer tipo de NP, neuralgia do trigêmeo, SPI, mieloneuropatia, mielopatia, miopatia, miastenia gravis, coreia, Alzheimer, radiculopatia e trombose venosa central, todas descobertas no decorrer da coorte. Os agravos neurológicos identificados com maior frequência foram cefaleia tensional, enxaqueca, NP, NFF, NFG, polineuropatia e mononeuropatia. A análise univariada destes agravos identificou seus fatores de risco e foi seguida da regressão multivariada. Os agravos neurológicos que mostraram associação com o grupo DII em comparação com o controle foram epilepsia ($p = 0,049$), NFG ($p = 0,0009$), NFF ($p = 0,004$) e qualquer desordem neuromuscular ($p < 0,0001$). Associações semelhantes foram observadas com o grupo DC. Em análises de regressão logística uni e multivariada para verificar a probabilidade dos grupos DII, DC e RCU manifestarem concomitantemente algum tipo de NP com algum tipo de cefaleia, 25 das 27 análises não apresentaram associação estatística significativa e duas mostraram que, respectivamente, no grupo DII, NP é fator protetor para cefaleia (OR ajustado=0,59; IC95% 0,35-0,98; $p = 0,012$) e no grupo DC, NP é fator protetor para enxaqueca (OR ajustado=0,36; IC95% 0,12-0,94; $P = 0,045$). Em linha com o acompanhamento da avaliação dos pacientes, foram produzidos os seguintes estudos que abordaram entidades neurológicas específicas: paralisia periódica hipocalêmica secundária, miastenia gravis e doença de Parkinson. Realizamos também um inquérito investigativo para aferir o nível de consciência do próprio paciente acerca dos agravos neurológicos que o acometem. Em resumo, pacientes com DII manifestam uma grande diversidade de agravos neurológicos, por vezes subdimensionados, que sugerem ser necessária estreita interação entre os especialistas. Cefaleia e NP afetam diferentes grupos de pacientes com DII.

Palavras-chave: Cefaleia. Doença de Crohn. Doença de Parkinson. Doença inflamatória intestinal. Enxaqueca. Miastenia gravis. Neuropatia periférica. Paralisia periódica secundária. Retocolite ulcerativa.

ABSTRACT

Patients with inflammatory bowel disease (IBD) may suffer from numerous forms of extra-intestinal manifestations. Among them, several neurological disorders were observed, have imprecise prevalence, are partly unknown or unrecognized, which makes them the object of increasing attention in clinical trials and in the literature. In this research, we studied the onset and evolution of neurological disorders over 10 years in a cohort of patients with IBD conducted at the Hospital Universitário Walter Cantídio. We evaluated 248 patients with IBD, 114 with Crohn's disease (CD) and 134 with ulcerative colitis (UC). Significant differences ($p<0.001$) between the beginning and end of the cohort were found in the following conditions: any neurological impairment, any neurological impairment without headache, any neurological impairment without headache/syncope/hypoacusis, peripheral neuropathy (PN), small fiber neuropathy (SFN), large fiber neuropathy (LFN), polyneuropathy and mononeuropathy. Differences were also observed in restless legs syndrome (RLS) ($p=0.001$), myeloneuropathy ($p=0.003$) and radiculopathy ($p=0.032$). Earlier, no patient was diagnosed with any type of PN, trigeminal neuralgia, RLS, myeloneuropathy, myelopathy, myopathy, myasthenia gravis, chorea, Alzheimer's, radiculopathy and central venous thrombosis, all discovered during the cohort. Most frequently identified neurological disorders were tension headache, migraine, NP, SFN, LFN, polyneuropathy and mononeuropathy. Univariate analysis of these conditions identified their risk factors and was followed by multivariate regression. The neurological disorders that showed association with the IBD group compared with the control were epilepsy ($p=0.049$), LFN ($p=0.0009$), SFN ($p=0.004$) and any neuromuscular disorder ($p<0.0001$). Similar associations were seen with the DC group. In univariate and multivariate logistic regression analysis to verify the probability of the IBD, CD and UC groups concomitantly manifesting some type of PN with some type of headache, 25 of the 27 analysis did not show a statistically significant association and two showed that, respectively, in the IBD group, PN is a protective factor for headache (adjusted OR=0.59; 95%CI 0.35-0.98; $p=0.012$) and in the CD group, PN is a protective factor for migraine (adjusted OR=0.36; CI95% 0.12-0.94; $P=0.045$). The following studies were produced that addressed specific neurological entities: secondary hypokalemic periodic paralysis, myasthenia gravis and Parkinson's disease. We also carried out an investigative survey to assess the patient's level of awareness about the neurological disorders that affect him. In summary, patients with IBD manifest a wide variety of neurological disorders, sometimes undersized, which suggest the need for close interaction between specialists. Headache and PN affect different groups of patients with IBD.

Keywords: Headache. Crohn's disease. Parkinson's disease. Inflammatory bowel disease. Migraine. Myasthenia gravis. Peripheral neuropathy. Secondary periodic paralysis. Ulcerative colitis.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-------------------|---|----|
| Figura 1. | Representação esquemática dos mecanismos da patogênese da DII. | 24 |
| Figura 2. | Microfotografia de espécime de biópsia de cólon. | 26 |
| Figura 3. | Foto do Dr. Burrill Bernard Crohn. | 28 |
| Figura 4. | Representação esquemática dos tipos de fibras nervosas em um nervo periférico e respectivos exames para diagnóstico de neuropatias. | 40 |
| Figura 5. | Junção neuromuscular: função normal e fisiopatologia da Miastenia Gravis. | 41 |
| Figura 6. | Incidência (A) e Prevalência acumulada (B) por ano dos pacientes com DII. | 51 |
| Figura 7. | Incidência (A) e Prevalência acumulada (B) por ano dos pacientes com DC. | 51 |
| Figura 8. | Incidência (A) e Prevalência acumulada (B) por ano dos pacientes com RCU. | 51 |
| Figura 9. | Sexo dos pacientes com DII, DC e RCU. | 54 |
| Figura 10. | Mortalidade proporcional dos pacientes com DII, DC e RCU. | 59 |
| Figura 11. | Curva comparativa da taxa de sobrevida dos pacientes com DC e RCU ao longo de 11 anos (Kaplan-Meier survival curve). | 59 |
| Figura 12. | Prevalência acumulada por ano no ponto zero e no ano da 1ª avaliação neurológica dos pacientes com DII. | 63 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-------------------|---|----|
| Tabela 1. | Aspectos clínicos e histopatológicos em pacientes com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa. | 25 |
| Tabela 2. | Principais manifestações extra-intestinais da DII, sua frequência e relação com a atividade da DII. | 33 |
| Tabela 3. | Principais manifestações neurológicas periféricas em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal, classificadas de acordo com o sítio de comprometimento. | 42 |
| Tabela 4. | Principais manifestações neurológicas centrais em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal, classificadas de acordo com o sítio de envolvimento. | 43 |
| Tabela 5. | Descrição clínico-demográfica dos pacientes com doença inflamatória intestinal. | 53 |
| Tabela 6. | Descrição das terapias modificadoras da doença inflamatória intestinal. | 55 |
| Tabela 7. | Descrição das comorbidades e condições correlatas dos pacientes com doença inflamatória intestinal. | 56 |
| Tabela 8. | Descrição das complicações e de óbitos nos pacientes com doença inflamatória intestinal. | 58 |
| Tabela 9. | Descrição da gravidade do paciente com doença inflamatória intestinal. | 60 |
| Tabela 10. | Manifestações extra-intestinais (MEI) não neurológicas em pacientes com DII, DC e RCU. | 61 |
| Tabela 11. | Descrição das condições autoimunes (manifestações extra-intestinais e doenças associadas) no paciente com doença inflamatória intestinal. | 62 |
| Tabela 12. | Agravos neurológicos em pacientes com DII, DC e RCU no início e no final da coorte. | 65 |
| Tabela 13. | Tipos de neuropatia periférica e mieloneuropatia em pacientes com DII, DC e RCU. | 66 |
| Tabela 14. | Tipos de neuropatia periférica e mieloneuropatia nos intervalos 2004-2009 e 2010-2014 em pacientes com DII, DC e RCU. | 67 |
| Tabela 15. | Interação entre a pior concentração de vitamina B12 e tipos de neuropatia periférica, mieloneuropatia e síndrome das pernas inquietas em pacientes com DII, DC e RCU. | 68 |
| Tabela 16. | Fatores de proteção e de risco para cefaleia tensional e enxaqueca nos pacientes com DII. | 69 |

| | | |
|-------------------|--|----|
| Tabela 17. | Fatores de proteção e de risco para neuropatia periférica e neuropatia de fibras finas nos pacientes com DII. | 70 |
| Tabela 18. | Fatores de proteção e de risco para neuropatias de fibras grossas e polineuropatias nos pacientes com DII. | 71 |
| Tabela 19. | Fatores de proteção e de risco para cefaleia tensional e enxaqueca nos pacientes com DC. | 72 |
| Tabela 20. | Fatores de proteção e de risco para neuropatia periférica e neuropatia de fibras finas nos pacientes com DC. | 73 |
| Tabela 21. | Fatores de proteção e de risco para neuropatias de fibras grossas e polineuropatias nos pacientes com DC. | 74 |
| Tabela 22. | Fatores de proteção e de risco para cefaleia tensional e enxaqueca nos pacientes com RCU. | 75 |
| Tabela 23. | Fatores de proteção e de risco para neuropatia periférica e neuropatia de fibras finas nos pacientes com RCU. | 75 |
| Tabela 24. | Fatores de proteção e de risco para neuropatias de fibras grossas e polineuropatias nos pacientes com RCU. | 76 |
| Tabela 25. | Caracterização de agravos neurológicos entre os pacientes com DII, DC e RCU associados aos controles. | 77 |
| Tabela 26. | Caracterização do Teste do Enrugamento Cutâneo (TEC) em pacientes com DII, DC e RCU associados aos controles. | 79 |
| Tabela 27. | Caracterização das cefaleias e seus subtipos (cefaleia tensional e enxaqueca) em pacientes com DII, DC e RCU associados ao grupo controle (acompanhantes). | 79 |
| Tabela 28. | Interação entre neuropatias e cefaleias, com seus respectivos subtipos, no grupo DII. | 80 |
| Tabela 29. | Interação entre neuropatias e cefaleias, com seus respectivos subtipos, no grupo DC. | 81 |
| Tabela 30. | Interação entre neuropatias e cefaleias, com seus respectivos subtipos, no grupo RCU. | 81 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|---------|---|
| AGT16L1 | <i>Proteína 16 like 1 relacionada à autofagia (Autophagy related 16 like 1 Protein)</i> |
| AINES | <i>Anti-inflamatórios não esteroides</i> |
| AIT | <i>Ataque Isquêmico Transitório</i> |
| ASCA | <i>Anticorpos Anti-Saccharomices cervisiae (Anti-Saccharomyces Cervisiae Antibodies)</i> |
| AVE | <i>Acidente vascular encefálico</i> |
| CA | <i>Câncer</i> |
| CEP | <i>Colangite Esclerosante Primária</i> |
| CX3CR1 | <i>Receptor da quimiocina CX3CL1 produzida por monócitos e endotélio</i> |
| DC | <i>Doença de Crohn</i> |
| DII | <i>Doença Inflamatória Intestinal</i> |
| dL | <i>Decilitro</i> |
| EM | <i>Esclerose Múltipla</i> |
| ENMG | <i>Eletroneuromiografia</i> |
| GWAS | <i>Estudo de Associação Ampla do Genoma (Genome-Wide Association Study)</i> |
| HAS | <i>Hipertensão Arterial Sistêmica</i> |
| IL | <i>Interleucina</i> |
| IMC | <i>Índice de Massa Corpórea</i> |
| JAMA | <i>Journal of the American Medical Association</i> |
| LES | <i>Lupus Eritematoso Sistêmico</i> |
| MEI | <i>Manifestações Extra-Intestinais</i> |
| NOD2 | <i>Proteína 2 do Domínio de Oligomerização de Nucleotídeos (Nucleotide Oligomerization Domain Protein 2)</i> |
| NP | <i>Neuropatia Periférica</i> |
| pANCA | <i>Anticorpo perinuclear Anticitoplasma Neutrofílico (perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies)</i> |
| PCR | <i>Proteína C Reativa</i> |
| RCU | <i>Retocolite Ulcerativa</i> |
| RNS | <i>Estimulação Nervosa Repetitiva (Repetitive Nerve Stimulation)</i> |
| SNC | <i>Sistema Nervoso Central</i> |
| SNP | <i>Sistema Nervoso Periférico</i> |

| | |
|---------------|--|
| SUS | <i>Sistema Único de Saúde</i> |
| TAG | <i>Transtorno de Ansiedade Generalizada</i> |
| TEC | <i>Teste do Enrugamento Cutâneo</i> |
| TEV | <i>Tromboembolismo Venoso</i> |
| TGF- β | <i>Fator de Crescimento Tumoral Beta (Tumoral Growth Factor)</i> |
| TGI | <i>Trato Gastrointestinal</i> |
| TNF- α | <i>Fator de Crescimento Tumoral Alfa (Tumoral Necrosis Factor)</i> |
| VHS | <i>Velocidade de Hemossedimentação</i> |
| WCE | <i>Cápsula Endoscópica sem Fio (Wireless Capsule Endoscopy)</i> |

SUMÁRIO

| | |
|---|--------|
| 1 INTRODUÇÃO | 20 |
| 1.1 Doença Inflamatória Intestinal: Definição e Aspectos Gerais | 20 |
| 1.2 Doença de Crohn: Aspectos Gerais | 26 |
| 1.3 Retocolite Ulcerativa: Aspectos Gerais | 30 |
| 1.4 Manifestações Extraintestinais da Doença Inflamatória Intestinal | 32 |
| 1.5 Agravos Neurológicos da Doença Inflamatória Intestinal | 37 |
| 2 OBJETIVOS | 46 |
| 2.1 Objetivo geral | 46 |
| 2.2 Objetivos específicos | 46 |
| 3 DESENVOLVIMENTO | 47 |
| 3.1 Artigo 1 | 48 |
| 3.1.1 Pacientes e Métodos | 48 |
| 3.1.2 Aspectos Éticos | 49 |
| 3.1.3 Análise Estatística | 49 |
| 3.1.4 Resultados | 50 |
| 3.1.4.1 Histórico do Recrutamento ao Longo de 10 anos dos Pacientes com DII, DC e RCU | 50 |
| 3.1.4.2 Avaliação das Variáveis Demográficas e Clínicas dos Pacientes com DII, DC e RCU | 52 |
| 3.1.4.3 Avaliação das Terapias Modificadoras da DII, DC e RCU | 54 |
| 3.1.4.4 Avaliação das Comorbidades dos Pacientes com DII, DC e RCU | 55 |
| 3.1.4.5 Avaliação das Complicações e de Óbitos nos Pacientes com DII, DC e RCU | 57 |
| 3.1.4.6 Avaliação do Nível de Gravidade dos Pacientes com DII, DC e RCU | 60 |
| 3.1.4.7 Avaliação das MEI Não Neurológicas em Pacientes com DII, DC e RCU | 60 |
| 3.1.4.8 Avaliação das Condições Autoimunes nos Pacientes com DII, DC e RCU | 61 |
| 3.1.4.9 Histórico da Primeira Avaliação e Seguimento Neurológico dos Pacientes com DII | 63 |
| 3.1.4.10 Avaliação dos Agravos Neurológicos em Pacientes com DII, DC e RCU no início e no final da Coorte | 63 |
| 3.1.4.11 Avaliação dos Subtipos de Neuropatias Periféricas e de Mieloneuropatias Associados com DII, DC e RCU | 66 |
| 3.1.4.12 Análise dos Tipos de Neuropatia Periférica e de Mieloneuropatia entre os Quinquênios 2004-2009 e 2010-2014 nos Pacientes com DII, DC e RCU | 66 |
| 3.1.4.13 Avaliação da Interação entre a Concentração Plasmática de Vitamina B12 com a Ocorrência de Neuropatia Periférica, Mieloneuropatia e Síndrome das Pernas Inquietas em Pacientes com DII, DC e RCU | 68 |
| 3.1.4.14 Análise Univariada em Pacientes com DII | 69 |

| | |
|---|---------|
| 3.1.4.15 Análise Univariada em Pacientes com DC | 72 |
| 3.1.4.16 Análise Univariada em Pacientes com RCU | 74 |
| 3.1.4.17 Avaliação da Presença de Agravos Neurológicos em Pacientes com DII, DC e RCU Associados ao Grupo Controle | 77 |
| 3.1.4.18 Avaliação do Resultado do Teste do Enrugamento Cutâneo (TEC) em Pacientes com DII, DC e RCU Associados ao Grupo Controle | 78 |
| 3.1.4.19 Avaliação das Cefaleias e seus Subtipos em Pacientes com DII, DC e RCU Associados ao Grupo Controle (acompanhantes) | 79 |
| 3.1.4.20 Avaliação da Interação entre Neuropatias Periféricas e Cefaleias e seus Respectivos Subtipos nos Grupos DII, DC e RCU | 80 |
| 3.2 Artigo 2 | 82 |
| 3.3 Artigo 3 | 85 |
| 3.4 Artigo 4 | 106 |
| 3.5 Artigo 5 | 125 |
| 4 CONCLUSÕES GERAIS | 134 |
| 5 REFERÊNCIAS | 135 |
| APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido | 143 |
| APÊNDICE B – Artigo publicado na revista <i>Arquivos Médicos</i> | 145 |
| APÊNDICE C – Artigo publicado na revista <i>Neurociências UNIFESP</i> | 153 |
| APÊNDICE D – Artigo publicado na revista <i>Brazilian Journal of Psychiatry</i> | 161 |
| APÊNDICE E – Artigo submetido à revista <i>Arquivos de Neuro-psiquiatria</i> | 163 |
| APÊNDICE F – Artigo publicado na revista <i>Neurological Sciences</i> | 175 |
| APÊNDICE G – LIVRO PUBLICADO: A Neurologia da Doença Inflamatória Intestinal. | 183 |
| APÊNDICE H – Protocolo I (Projeto NEURODII – Formulário de Avaliação) | 184 |
| APÊNDICE I – Protocolo II (Projeto NEURODII – Protocolo de Avaliação) | 185 |
| APÊNDICE J – Protocolo III (Projeto NEURODII – Questionário – Pares Cranianos) | 188 |
| APÊNDICE K – Protocolo IV (Projeto NEURODII – Escala de Hamilton – Ansiedade) | 189 |
| APÊNDICE L – Protocolo V (Projeto NEURODII – Escala de Hamilton – Depressão) | 190 |
| APÊNDICE M – Protocolo VI (Projeto NEURODII – Protocolo de Cefaleia) | 192 |
| ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP | 195 |
| ANEXO B – Fator de Impacto da revista <i>European Journal of Neurology</i> | 199 |
| ANEXO C – Fator de Impacto da revista <i>Brain Communications</i> | 200 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença inflamatória intestinal: definição e aspectos gerais

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é um grupo de enfermidades de etiologia multifatorial e patogênese controversa, caracterizadas por desordens inflamatórias crônicas e disfunção imunológica, que podem apresentar períodos de agudização e quiescência ou remissão e que afetam primariamente o sistema digestório.

A localização, extensão, progressão e o padrão do processo inflamatório são variáveis e dependentes dos dois principais fenótipos desse conjunto – a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU), bem como de seus respectivos subtipos. Quando em atividade, o quadro clínico da DII pode ser leve, moderado ou grave e depende do segmento do sistema digestório e dos seus subtipos (BERNSTEIN et al., 2009; KAPLAN; NG, 2021).

Há relatos históricos sugestivos de DII desde a Antiguidade. No entanto, somente no final do século XIX (1888) e na primeira metade do século XX (1932) que a RCU e a DC, respectivamente, foram caracterizadas como entidades clínicas distintas. Por óbvio, até a metade do século XX, os estudos de incidência e prevalência, tanto da RCU como da DC, são escassos e duvidosos, tanto pela falta ou precariedade de registros na maioria dos países, como pela dificuldade de se estabelecer um diagnóstico confiável. Nesta época, os achados epidemiológicos levaram alguns pesquisadores a apoiar a hipótese de uma condição nosológica segregada em grupos étnicos específicos, como os judeus Asquenazim. Após a Segunda Guerra Mundial, com o melhor conhecimento da doença, o avanço dos métodos de diagnóstico, além de um estudo publicado em 1960 por Lockhart-Mummery et al., que eliminou diversas controvérsias entre a RCU e a DC no cólon, a análise epidemiológica pode ser realizada com mais precisão e detalhe. Ela mostrou que a DII afetava principalmente pessoas de países industrializados e que, por motivos a esclarecer, estava aumentando em incidência (GARLAND et al., 1981). Estudos epidemiológicos mais recentes validam essa constatação de aumento da incidência e/ou melhor condição para o seu diagnóstico (AGRAWAL, 2022).

As regiões que apresentam as maiores taxas de prevalência e incidência são a Europa e a América do Norte, sendo que nessa última houve um aumento da incidência de 1960 a 1980, chegando ao platô atual (LOFTUS, 2004). A maior taxa de incidência atual ocorre no Canadá, com 19,2 para 100.000 habitantes para RCU e 20,2 para 100.000 habitantes pra DC. No Canadá, 0,6% da população tem DII. Nos EUA, em torno de 1,6 milhão de pessoas têm DII, 785.000

com DC e 910.000 com RCU (ANIWAN et al., 2017). Na França, a prevalência da DII é em torno de 1 a 2/1000, comparável ao restante da Europa Ocidental e da América do Norte (LOFTUS, 2004; COSNES et al., 2011; MOISSET et al., 2017).

O registro nos últimos anos do aumento do número de pacientes com DII em países como Coreia do Sul, Índia, China e Tailândia, demonstra o impacto dos fatores ambientais na etiopatogenia dessas afecções. Nesses países, a atividade agrícola e rural tem sido rapidamente modificada para uma atividade industrial e urbana, agregada a uma profunda mudança de hábitos de vida. Isso fica mais evidente quando se verifica que a taxa de prevalência de DII em imigrantes do Sudeste Asiático que migraram para o Reino Unido é maior que na população local (NG et al., 2017).

Os dados da epidemiologia, embora imprecisos, mostram que na América Latina e no Brasil a frequência da DII está aumentando (PARENTE et al., 2015). Um estudo realizado no Centro-Oeste do Estado de São Paulo mostrou uma incidência de 4,48 casos por 100.000 habitantes/ano para RCU e 3,5 casos por 100.000 habitantes/ano para DC. O mesmo estudo registrou uma prevalência de 14,8/100.000 para RCU e 5,65/100.000 para DC (VICTORIA et al., 2009).

O pico de incidência acontece entre a segunda e a quarta década de vida, mas pode acometer qualquer idade. 10% dos casos, aproximadamente, afetam menores de 18 anos. Tanto na RCU como na DC parece haver uma distribuição etária bimodal – um segundo pico menor entre 50 e 70 anos (STEPHEN; HANAUER, 2006). A maioria das séries mostra que a DII é semelhante em ambos os sexos (RODRIGO QUERA; RENATO PALMA, 2008).

A incidência é maior em caucasianos e em judeus, principalmente da etnia Asquenazim (RODRIGO QUERA; RENATO PALMA, 2008) e sua prevalência é maior em populações urbanas e de maior nível socioeconômico. Porém, as rápidas alterações que se tem verificado na mobilidade econômica, social e migratória da humanidade nas últimas décadas têm repercutido na dinâmica da distribuição da DII nos vários grupos humanos. É o caso do aumento da incidência em afroamericanos e em imigrantes sulasiáticos para os países desenvolvidos (CARR; MAYBERRY, 1999; NG et al, 2013).

Crianças que receberam antibióticos no primeiro ano de vida têm 2,9 vezes mais chances de desenvolverem DII. Em gêmeos monozigóticos, a concordância para DC é de 30 a 58%, e para RCU é de 10 a 15%. Em gêmeos dizigóticos, a concordância para DC é de 4% e, para

RCU, é de 0 a 2%. Para 5 a 10% dos pacientes que têm DII, a doença é familiar (RAMOS et al., 2019).

O aumento do número de casos em conjunção com o maior empoderamento para o diagnóstico da DII despertou maior interesse na diversidade das suas manifestações clínicas, nos seus desdobramentos e complicações, bem como nos variados aspectos que têm influência no curso da doença e na resposta terapêutica. As complicações podem assumir importância crucial na saúde do paciente ou mesmo ser a queixa inicial da enfermidade (FINE, 2022).

O sistema digestório tem a sua anatomia e a sua histofisiologia ajustada para controlar a exposição contínua a inúmeros antígenos bacterianos e de outros micro-organismos contidos nos alimentos ingeridos. A homeostase intestinal é mantida pela supressão da resposta imune excessiva a esses antígenos exógenos. A Doença Inflamatória Intestinal (DII) surge em consequência da perda dessa homeostase, caracterizada por um processo inflamatório crônico do trato gastrointestinal com ciclos de recidivas e remissões, consequente a uma resposta imunológica desregulada. Embora ela se manifeste em diferentes apresentações clínicas, os fatores de risco para sua patogênese, entretanto, são os mesmos (KAPLAN; NG, 2021; MOTA et al., 2007).

A despeito dos inúmeros ensaios realizados até o presente, os mecanismos precisos da etiopatogenia da DII continuam a exigir novas pesquisas e análises (SINGH et al, 2022).

O sistema digestório humano recebe e contém uma quantidade significativa de diversos tipos de micro-organismos (protozoários, bactérias, fungos e vírus) que abrangem espécies benéficas, comensais e patogênicas. Mudanças na composição dessa microbiota intestinal, denominada disbiose, parecem ser relevantes no surgimento da DII (MAZMANIAN et al., 2008).

É possível que algum fator ambiental relacionado ao processo de industrialização possa, de alguma forma, exercer impacto sobre a microbiota intestinal. Entretanto, para que alterações da microbiota possam resultar em inflamação contínua e inapropriada, a integridade da barreira intestinal deverá também estar afetada (XAVIER; PODOLSKY, 2007; SINGH et al, 2022).

Outrossim, mudanças da microbiota e quebra da barreira intestinal podem levar à ativação do sistema imune, o que poderá influenciar nos fenótipos vistos na prática clínica. Referida ativação depende da resposta imunológica balanceada entre as células reguladoras e as células efectoras presentes na mucosa intestinal, a qual também tem sido registrada como uma

resposta desregulada nessa população de pacientes (CADER; KASER, 2013; SINGH et al, 2022).

A diversidade de formas de manifestação clínica e variações na prevalência e incidência de pessoas de diferentes regiões, etnias e famílias apontam para a importância dos fatores genéticos na etiopatogenia da DII. O componente hereditário em pacientes com DC parece ser mais relevante que em pacientes com RCU: em gêmeos monozigóticos, a concordância é de 30-58% em DC e de 10-15% em RCU (XAVIER; PODOLSKY, 2007). O risco relativo para o surgimento em parentes de primeiro grau de pacientes com DII pode ser até 5 vezes maior que em pessoas saudáveis sem DII (TYSK et al., 1988).

Existem pacientes que manifestam DII logo nos primeiros anos de vida e geralmente apresentam quadro clínico severo e história familiar de DII. O estudo desses casos tem ajudado a identificar variantes genéticas raras que podem interferir em caminhos que levam a inflamação intestinal (RUEMMELE et al., 2006). É o caso de uma criança de 15 meses de vida com DII refratária ao tratamento, portadora de mutação no gene que regula NOD2, uma proteína que é expressa no citoplasma de macrófagos e de outras células de defesa, que detecta padrões moleculares associados a micro-organismos, como o peptidoglicano bacteriano. A proteína NOD2, portanto, é um sensor bacteriano intracelular que reconhece componentes moleculares conservados desses micróbios, mais precisamente o dipeptídeo muramil do peptidoglicano bacteriano. NOD2 é reconhecida como um importante mediador da inflamação.

O início de DII na infância, no entanto, ocorre em apenas 10-25% dos casos. Em cerca de 75% ou mais dos casos não estão associados a esses tipos de mutações genéticas e o consenso é que, do ponto de vista genético, a DII geralmente é uma afecção poligênica complexa. Daí porque a maior parte das informações obtidas resultaram de Estudos de Associação Genômica Ampla (GWAS – *Genome-wide association study*). Portanto, doenças como a DII são poligênicas, sendo geradas por múltiplos polimorfismos genéticos comuns (RAMOS et al., 2019).

Por meio de GWAS foram identificados 201 *loci* relacionados com DII, sendo 41 específicos para DC e 30 específicos para RCU, o que pode ajudar a explicar algumas diferenças entre esses dois fenótipos clínicos. Entretanto, 137 dos 201 *loci* (68%) são comuns a ambas as formas de DII e 70% dos *loci* de DII são compartilhados com outras doenças autoimunes ou resultantes de imunodeficiências. Quase metade dos *loci* específicos de DII está associada com outras doenças imunomediadas, como esclerose múltipla, irite, colangite esclerosante primária, psoríase e espondilite anquilosante, algumas das quais são frequentemente manifestações

extraintestinais de RCU e DC. Genes relacionados à sobreposição entre DII e imunodeficiências primárias estão associados à redução dos níveis de células T circulantes ou de subtipos de células T, tais como células Th ou células Treg, sugerindo que um desequilíbrio entre células reguladoras e efectoras na mucosa intestinal deve ter relevância na gênese da DII (JOSTINS et al., 2012).

A identificação de genes associados à DII é fundamental para compreender os mecanismos cruciais para o desenvolvimento da inflamação intestinal. Os processos biológicos relacionados aos *loci* específicos da DII são vários e se referem principalmente às seguintes funções: função de barreira, regeneração epitelial, defesa microbiana, regulação da imunidade inata, produção de espécies reativas de oxigênio (radicais livres), autofagia, regulação da imunidade adaptativa, estresse do retículo endoplasmático e vias metabólicas associadas com a homeostasia celular (RAMOS et al., 2019).

Exemplo clássico já citado é o da mutação no gene que codifica NOD2, proteína que reconhece o dipeptídeo muramil (produto do peptidoglicano) que modula a resposta das imunidades inata e adaptativa. Outro exemplo é o de mutações no gene AGT16L1, sugerindo que a autofagia é um processo patogênico importante na DII (RAMOS et al., 2019). Estudos mostraram que as mutações nos genes da NOD2 e no gene ATG16L1 estão implicadas na DC, porém não na RCU (CHO, 2008). No entanto, variações no gene que codifica uma subunidade do receptor da IL-23, bem como em porções dos genes que codificam IL-12B, STAT3 e NKX2-3 têm associação com RCU e DC (CHO, 2008).

O estudo da DII em gêmeos monozigóticos mostra a importância dos fatores genéticos e, ao mesmo tempo, a forte participação de agentes ambientais na manifestação da doença (NG et al., 2018).

Em síntese, os achados clínicos, endoscópicos e laboratoriais encontrados nos pacientes com DII são o resultado da interação de susceptibilidade genética e impacto de fatores ambientais sobre a microbiota intestinal que, através de uma barreira intestinal fragilizada, levam a uma ativação imune inapropriada.

Portanto, a completa etiopatogenia da DII compreende mecanismos ainda não totalmente elucidados que abrangem os cinco seguintes componentes que devem atuar de múltiplas formas para que a doença possa se tornar clinicamente evidente: fatores genéticos, fatores ambientais (com ênfase na microbiota), o epitélio da mucosa intestinal (barreira

intestinal), a imunidade inata da mucosa intestinal (barreira intestinal) e a imunidade adaptativa (Figura 1).

Figura 1. Representação esquemática dos mecanismos da patogênese da DII.



Fonte: Adaptado de Ramos; Papadakis, 2019.

O diagnóstico da DII pode ser consolidado a partir de uma detalhada anamnese em que constam informações relativas ao início dos sintomas, crises prévias, dores abdominais, diarreia, sangramento retal, perda de peso, lesões perianais, presença de sintomas extraintestinais etc. O registro de possíveis casos de DII na família, viagens recentes, uso de drogas anti-inflamatórias, infecções recentes, incluindo tuberculose, devem igualmente ser avaliadas (FAUCI et al., 2011).

Pela inexistência de um exame “padrão-ouro” específico, a confirmação do diagnóstico, após análise minuciosa do quadro clínico, deve ser embasada em avaliação endoscópica, laboratorial, radiográfica e histopatológica. Entre os exames laboratoriais, a doença ativa pode provocar alterações na contagem de plaquetas, na velocidade de hemossedimentação (VHS), na elevação dos níveis de proteína C reativa (PCR) e de calprotectina nas fezes (indicador de inflamação da mucosa) (CABRAL et al., 2012). A calprotectina é uma proteína de ação antimicrobiana que se liga aos íons zinco e manganês e, ao ser liberada pelos neutrófilos, evita o crescimento bacteriano, além de ativar o sistema imunológico (JUKIC et al., 2021).

O diagnóstico é consolidado pela história do paciente, pelo exame físico, pelo exame de fezes negativo para bactérias (incluindo *Clostridium difficile*), protozoários e parasitas, exame de sigmoidoscopia/colonoscopia e achados de biópsia do reto/cólon (FAUCI et al., 2011; KAPLAN; NG, 2021).

A confirmação diagnóstica, bem como outros aspectos como gravidade, extensão da DII e suas complicações, foram bastante favorecidas pelos modernos exames de imagem. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética nuclear permitiram agilizar o diagnóstico de espessamento segmentar da parede intestinal, dilatações pré-estenóticas, estenoses, fístulas, abscessos e lesões extraluminais (RIMOLA et al, 2022).

A partir da suspeita clínica, deve-se proceder à investigação endoscópica do cólon em todos os pacientes, desde que não apresentem contraindicação ao procedimento. Nos pacientes com DC, a investigação poderá incluir a endoscopia digestiva alta, o que permitirá uma melhor avaliação acerca da extensão da afecção. Pode também ser necessário investigar o intestino delgado, uma vez que nem a endoscopia alta nem a colonoscopia o fazem adequadamente. Essa investigação poderá ser realizada com o uso de cápsula sem fio (WCE – *Wireless Capsule Endoscopy*), desde que não exista suspeita de estenose luminal (FAUCI et al., 2011).

No cólon, o achado macroscópico mais precoce de DC são úlceras. Elas são geralmente pequenas, múltiplas e separadas por mucosa normal e, à proporção que a doença progride, tendem a se fundir, constituindo úlceras serpiginosas ou estreladas (FAUCI et al., 2011).

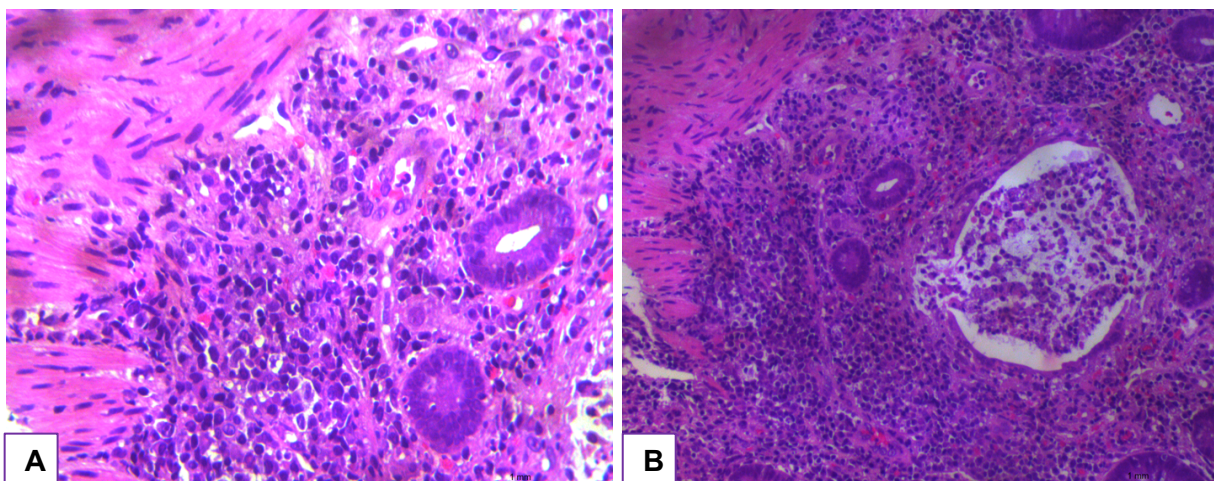
Tabela 1. Aspectos clínicos e histopatológicos em pacientes com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa.

| Aspectos clínicos | Doença de Crohn | Retocolite Ulcerativa |
|--------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Diarreia | Comum | Característica |
| Sangramento GI | Ocasional | Característica |
| Dor abdominal | Característica | Difusa |
| Massa palpável | Característica | Ausente |
| Abscessos nas criptas | Rara | Comum |
| Granulomas | Característica | Ausente |
| Fístulas perineais | Característica | Ausente |
| Fissuras | Característica | Ausente |
| Morfologia das lesões | GI por inteiro, segmentar | Reto e/ou cólon, contínua |
| Profundidade das lesões | Profunda, com úlceras | Superficial, com erosões |

Fonte: Adaptado de Gondim, 2008.

Uma vez confirmado o diagnóstico de DII, estabelecer a diferença entre DC e RCU às vezes não é possível em torno de 15% dos casos (colite indeterminada). Entretanto, no transcorrer da doença, geralmente o diagnóstico acaba sendo definido. Os dados obtidos por histologia (biópsia) geralmente confirmam o subtipo de DII, tal como mostrado na figura 2.

Figura 2. Microfotografia de espécime de biópsia de cólon.



Legenda: **A:** A imagem mostra infiltração predominantemente mononuclear plasmocitária no espaço entre a base das criptas colônicas com arquitetura distorcida e a camada muscular da mucosa, característica mais precoce e com maior valor preditivo positivo para o diagnóstico de RCU. Ampliação: 200x. Coloração: HE. **B:** Revela a presença de cripta com abscesso e ausência de granulomas, achados que fortalecem o diagnóstico de RCU. Coloração: HE. Ampliação: 100x. (Cortesia do Dr. Dalgimar Beserra de Menezes, Laboratório Biopse, Fortaleza, Brasil)

1.2 Doença de Crohn: Aspectos Gerais

Definição

A DC é um dos principais subtipos da DII, caracterizado como uma afecção crônica, recorrente, que provoca inflamação transmural e pode acometer qualquer órgão do sistema digestório, desde a boca até o ânus (KAPLAN; NG, 2021). Em 50% dos casos a inflamação afeta o intestino delgado e o cólon, atingindo com maior frequência o íleo terminal, ceco e cólon ascendente proximal. Em aproximadamente 30% dos pacientes, somente o intestino delgado é afetado e nele, com maior frequência, o íleo terminal (KAPLAN; NG, 2021). 20% dos pacientes têm envolvimento somente do cólon. O acometimento do segmento superior do sistema digestório (boca, faringe, esôfago e estômago) ocorre em poucos casos (KAPLAN; NG, 2021). A tabela 1 condensa os aspectos clínicos e patológicos mais relevantes das biópsias que permitem a identificação e a diferenciação da DC com a RCU.

Breve História

Entre os vários registros médicos da Idade Antiga, talvez o que mais se assemelha à doença de Crohn foi a afecção crônica de que padecia o Rei Alfredo da Inglaterra (849-899), descrita por um quadro de dor abdominal pós-prandial e fistulas perianais (CAMPOS et al, 2013). Falava-se na época que seria um castigo por conta dos pecados do Rei (CAMPOS et al, 2013; AUFES JR., 2001).

Na Idade Moderna, diversos relatos são típicos de DC, como o descrito por WILHELM FABRI, em 1612, de um garoto que faleceu com o “ceco ulcerado” e invaginado dentro do íleo após dor e diarreia persistentes. Outro caso, registrado por GIOVANNI BATTISTA MORGAGNI (1682-1771), cita a história de um jovem de 20 anos com febre e diarreia sanguinolenta por 14 dias seguidos, cuja autópsia revelou inflamação transmural íleo-colônica e perfuração do íleo (KIRSNER, 2001).

Ao longo dos séculos XIX e XX, a literatura registrou inúmeros casos similares, acompanhados ou não de fistulas, aderências, estenoses e obstruções. Entre elas, destaque para a descrição minuciosa de 9 casos publicados no British Medical Journal por Thomas Kennedy Dalzie em 1930. A maioria apresentava lesões no intestino delgado, porém Dalzie também registrou casos com acometimento do cólon – detalhe importante não percebido por Crohn no seu manuscrito seminal. Dalzie sugeriu o nome de “Enterite Hiperplásica” para os 9 casos, embora houvesse na época grande polêmica, pois relatos parecidos foram associados como sendo um quadro de “Tuberculose Hiperplásica Intestinal” (KIRSNER, 1997; 2001).

Em 1932, coube ao trio de médicos formados por Burrill Crohn, Leon Ginzburg e Gordon D. Oppenheimer, com a publicação no JAMA (Journal of the American Medical Association) do manuscrito intitulado “Regional Ileitis: a pathologic and chronic entity” (CROHN et al, 1932), a divulgação de um trabalho seminal e impactante por demonstrar que essa enfermidade se tratava de uma entidade nosológica única e distinta da tuberculose intestinal (MULDER, 2014).

Figura 3. Dr. Burrill Bernard Crohn.



Fonte: Google Image

Entre os anos 1930 e 1950, verificou-se que a “Ileíte Regional” na realidade não se restringia ao íleo, pois foram observadas lesões em todos os órgãos do sistema digestório, da boca ao ânus. Os termos sugeridos de “Enterite Regional” e “Ileíte Regional” se tornaram inadequados e, como a norma do JAMA era citar o nome dos autores por ordem alfabética, o nome do primeiro médico citado (Crohn) passou a identificar a doença recém individualizada (KIRSNER, 2001), apesar da insatisfação demonstrada por Burrill Crohn em diversos relatos (CAMPOS et al., 2013).

A doença de Crohn tornou-se popular devido à notícia da cirurgia de urgência por obstrução intestinal sofrida pelo presidente norteamericano Dwight David Eisenhower em 1956 (HUGHES et al, 1971).

Em linha com os avanços da medicina nas últimas décadas, critérios foram propostos e acordados para distinguir o diagnóstico entre DC e RCU. Destaque para o estudo desenvolvido por Lockhart-Mummery et al., publicado em 1960, que arrefeceu a polêmica acerca do tema. Consensos médicos recentes têm realçado melhor esses critérios, amparados pela genética, imunologia e maior acurácia dos exames.

Testes Laboratoriais

Alguns testes laboratoriais podem auxiliar tanto no diagnóstico da DII, como para distinguir a DC da RCU. Trata-se dos testes denominados ASCA (anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae*) e pANCA (anticorpo perinuclear anticitoplasma neutrofílico). Eles

apresentam especificidade alta (84-95%) e sensibilidade baixa (55-78%). Eles permitem, portanto, separar a DII de outras enfermidades, mas se forem negativos, não excluem a DII. Outrossim, se o resultado for ASCA+/pANCA-, indica DC; se for ASCA-, pANCA+, é sugestivo de RCU (KAPLAN; NG, 2021).

Quadro Clínico

Tal como na RCU, a DC é uma enfermidade identificada por um curso crônico que alterna períodos de atividade com períodos de remissão. Durante as recidivas, a severidade dos sintomas varia de leve a grave e durante as remissões muitos desses sintomas podem desaparecer ou diminuir (BERNSTEIN et al., 2009). Em geral, o quadro da DC depende do segmento do sistema digestório comprometido, da intensidade da inflamação e da ocorrência ou não de complicações intestinais e extraintestinais. Portanto, sua apresentação clínica é bastante variável (KAPLAN; NG, 2021). Entre os sintomas mais frequentes estão diarreia, febre, dor espasmódica no abdome, perda ponderal e fadiga. Pode haver febre moderada, principalmente na doença ativa. O sintoma predominante é a diarreia e tem causa multifatorial: distúrbios na absorção, secreção de fluidos e na permeabilidade da mucosa (KAPLAN; NG, 2021). Vômitos, náuseas, receio de dor abdominal e anorexia são fatores que geram má nutrição e perda de peso. A anemia pode afetar um terço ou mais dos casos e, igualmente, tem natureza multifatorial: deficiência de ferro, deficiência de vitamina B12 devido à inflamação/ressecção ileal ou à baixa liberação de fator intrínseco antianêmico, deficiência de folato, produção aumentada de citocinas inflamatórias que inibem a liberação de eritropoetina (FINE, 2022; COLOMBEL et al., 2007).

As possíveis complicações são tão variáveis quanto a apresentação clínica. Os abscessos são uma complicação bastante comum, cursam com prostração, febre e leucocitose e constituem urgência médica. Outras complicações que representam situação de urgência são a obstrução intestinal secundária à estenose crônica ou à inflamação e a hemorragia, que é incomum. Dada a sua característica de inflamação transmural, o surgimento de fístulas é uma complicação comum. A doença perianal é outra complicação frequente e pode se manifestar sob formas diversas (fissuras, fístulas e abscessos). As estenoses geralmente surgem em consequência de inflamação crônica, em geral são assintomáticas, mas podem progredir para obstrução. A má absorção, a depender do grau, extensão e localização das lesões, pode se tornar uma complicação importante. O carcinoma de cólon é outra complicação possível e que exige o acompanhamento do paciente com colonoscopias periódicas.

1.3 Retocolite Ulcerativa: Aspectos Gerais

Definição

A RCU é uma enfermidade de natureza inflamatória crônica, recidivante e debilitante que afeta a mucosa do cólon. Tem elevada prevalência na Europa Ocidental e América do Norte e afeta igualmente homens e mulheres (KAPLAN; NG, 2021). Seu caráter recidivante é marcante, juntamente com a presença de dor em cólica no abdome e diarreia com sangue (KAPLAN; NG, 2021; CHO, 2008).

A RCU pode acometer o cólon em qualquer dos seus segmentos. Entretanto, o lado esquerdo é mais frequentemente afetado, além do acometimento retal, quase sempre existente (KAPLAN; NG, 2021). Em 30% dos casos, todo o lado esquerdo até a flexura esplênica é afetado. Colite extensa que ultrapassa os limites da flexura esplênica acomete 15% dos pacientes (KAPLAN; NG, 2021). Em 35% dos pacientes com proctite ou colite distal a inflamação da mucosa pode progredir para segmentos proximais. A mucosa é caracteristicamente friável e sangra com facilidade (KAPLAN; NG, 2021).

Breve História (“de Hipócrates aos anticorpos monoclonais”)

Registros de casos de diarreias crônicas não infecciosas existem desde a Idade Antiga, como os de autoria de Hipócrates (460 – 370aC) na Grécia e de Aretaeus da Capadócia (300dC), e que foram acrescidos com diversos outros relatos ao longo das Idades Média e Moderna. No entanto, todos são de natureza puramente especulativa, visto que várias enfermidades como tuberculose, doença celíaca, parasitoses, entre outras, fazem parte do espectro do diagnóstico diferencial da DII.

A partir das últimas décadas do Século XVIII a medicina teve um impulso significativo com avanço da microscopia, da anatomia e da patologia, com ênfase na compreensão do fenômeno da inflamação, que foi associada ao mecanismo de diversas enfermidades. Isso é constatado nos registros do livro “Morbidity Anatomy of the Most Important Parts of the Human Body” de Mathew Baillie, escrito em 1793, nos quais há descrição de casos de óbitos em consequência de condições similares às da RCU, ou seja, diarreia sanguinolenta, dor abdominal e tenesmo devido à inflamação do intestino grosso (KIRSNER, 2001). A associação entre doenças febris e inflamação do sistema gastrointestinal foi defendida por John Brown e François Joseph Victor Broussais, médicos expoentes da primeira metade do Século XIX (MULDER et al, 2014).

Na segunda metade do Século XIX, dois relatos do médico londrino Samuel Wilks (1824-1911) foram marcos importantes para o avanço da compreensão desse grupo de doenças. Na descrição do primeiro caso, em 1859, a doença foi descrita com o termo “colite ulcerativa simples”, que passou a designar o nome da doença a partir de então, embora, paradoxalmente, o resultado da autópsia, frente aos critérios atuais de diagnóstico, fosse indicativo de doença de Crohn. O segundo caso, de 1875, foi bastante consistente com a RCU: falecimento de uma mulher jovem por quadro grave de diarreia com sangue, sem causa infecciosa conhecida, resultante da ulceração de toda a mucosa do cólon (KIRSNER, 2001). Em 1888, Sir William Hale White relatou, sob o nome de “colite ulcerosa”, uma série de casos semelhantes, novo termo que passou a ser utilizado para identificar a RCU (MULDER et al, 2014).

Ao longo do Século XX, com a convergência da atuação de várias especialidades médicas, os avanços no diagnóstico (p.e.: sigmoidoscopia, colonoscopia), epidemiologia (e.g.: predisposição familiar e casos em crianças) e relação com outras doenças (e.g.: câncer, artrites) foram acompanhados de tratamentos mais eficazes (novas técnicas cirúrgicas, salicilatos) a partir dos anos 1950, e que culminaram com a produção e uso de anticorpos monoclonais no início deste Século XXI.

Testes Laboratoriais

Embora não existam exames laboratoriais definitivos para distinguir a RCU da DC, alguns exames podem auxiliar o estabelecimento do diagnóstico. Se o teste ASCA (anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae*) for negativo e o teste pANCA (anticorpo perinuclear anticitoplasma neutrofílico) for positivo, isso é indicativo, embora não conclusivo, de RCU.

Quadro Clínico

A doença tem um quadro inicial variável e pode se manifestar de forma aguda ou crônica. Quando a RCU é severa, o paciente elimina fezes líquidas com sangue e pus. Diarreia com sangue é a manifestação mais frequente (FAUCI et al, 2011; KAPLAN; NG, 2021).) e é comum ser pós-prandial ou noturna. A diarreia é multifatorial, com predomínio de distúrbios no mecanismo de absorção hidrossalina. Pacientes com proctosigmoidite podem apresentar constipação, ao invés de diarreia. São sintomas comuns dor abdominal, tenesmo, contração espasmódica do reto, urgência fecal e sangramento retal. Na progressão da doença podem surgir náuseas, vômitos, anorexia, febre, perda de peso, anemia ferropriva, desidratação, candidíase

oral e baqueteamento digital. Nos casos severos com muitos episódios de diarreia com sangue, anemia grave, hipovolemia e desnutrição, a cirurgia pode ser necessária e pode resultar em cura (RAO et al, 1987). Entretanto, na maioria dos casos, a doença é leve ou moderada e o controle terapêutico dos pacientes é alcançado sem necessidade de intervenção cirúrgica. Existe uma correlação direta entre a extensão da RCU e a gravidade do quadro clínico.

Por seu caráter sistêmico, tal como ocorre com a DC, mais da metade dos pacientes desenvolvem uma ou mais manifestações extraintestinais que podem surgir antes, durante ou depois da RCU e impactar a qualidade de vida.

Uma das complicações possíveis da RCU é o surgimento de câncer do cólon, principalmente em pacientes com mais de 10 anos de RCU e cujo risco aumenta aproximadamente 0,5-1% ao ano (JEWEL, 2002). Os estreitamentos do intestino ocorrem em 5-10% dos pacientes e implicam na possibilidade de neoplasia (MINORDI et al, 2022; WANG et al, 2022). Perfurações intestinais, hemorragia maciça e megacólon tóxico podem também surgir, mormente nos casos mais severos.

1.4 Manifestações extraintestinais da Doença Inflamatória Intestinal

As Manifestações Extra-Intestinais (MEI) são mais um fator a se somar aos enigmas existentes em torno da DII – etiopatogenia e fisiopatologia incompletamente elucidadas, além do fato de poderem surgir antes, durante ou após a manifestação do quadro clínico intestinal e de ter ou não interseção com a intensidade desse quadro intestinal (FERRO; SANTOS, 2021).

As MEI podem acometer uma variedade de órgãos e estruturas, sendo as mais frequentes as manifestações neurológicas, articulares, hematológicas, cutâneas, oculares, hepatobiliares e vasculares. Por sua frequência e por seu impacto na morbidade da DII, seu diagnóstico e prognóstico são de grande relevância, o que torna seu tratamento um desafio constante para a Medicina (GONDIM; LEITÃO, 2016). A Tabela 2 contém algumas das principais manifestações extraintestinais não neurológicas em pacientes com DII divulgadas pelo primeiro Consenso Brasileiro sobre Doenças Inflamatórias Intestinais (BRAZILIAN STUDY GROUP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, 2010).

Tabela 2. Principais manifestações extra-intestinais da DII, sua frequência e relação com a atividade da DII.

| Manifestações | RCU | DC | Relação com a atividade da doença |
|--------------------------|-----------|---------------|-----------------------------------|
| Reumatológicas | | | |
| Artralgia/artrite | 6-30% | 15-35% | + |
| Sacroileíte | 5-15% | 5-15% | – |
| Espondilite anquilosante | 1-6% | 1-6% | – |
| Dermatológicas | | | |
| Aftas orais | 4-25% | 10-30% | + |
| Eritema nodoso | 2-5% | Maior que 15% | + |
| Pioderma gangrenoso | 1-5% | 1-2% | + ou – |
| Oftalmológicas | | | |
| Episclerite | 2-4% | 2-4% | + |
| Uveíte | 0,5-3,5% | 0,5-3,5% | + ou – |
| Hepatobiliares | | | |
| CEP | 2-8% | 1-2% | + ou – |
| Colelitíase | — | 15-30% | – |
| Nefrológicas | | | |
| Nefrolitíase | 2-5% | 5-20% | – |
| Amiloidose | Rara (1%) | Rara (1%) | – |

Legenda: Principais Manifestações extra-intestinais da DII, sua frequência e relação com a atividade da DII. DC.: Doença de Crohn; RCU.: Retocolite Ulcerativa; CEP.: Colangite Esclerosante Primária. **Fonte:** Adaptado de Brazilian study group of inflammatory bowel diseases, 2010.

Estudo realizado em 1.145 pacientes, evidenciou prevalência cumulativa de 16,9% da primeira MEI após 10 anos de DII (ISENE et al., 2015). Outros estudos mostraram que as manifestações autoimunes (principalmente artrites) são mais comuns em pacientes com DC do que em pacientes com RCU e que, nos pacientes com RCU, aqueles que manifestam proctite têm menor risco para MEI que os que manifestam pancolite (ISENE et al., 2015).

Um estudo brasileiro de 2007 mostrou uma prevalência de 62,7% de MEI em pacientes com DII e especulou que essa porcentagem elevada era consequente ao maior número de MEI estudadas e ao maior tempo médio de seguimento. Por razão desconhecida, esse estudo mostrou maior incidência de MEI em pacientes com maior comprometimento do cólon (MOTA, 2007). É importante lembrar que as MEI podem apresentar uma variação significativa na sua incidência e na sua prevalência, seja em função de diferenças geográficas (fatores ambientais diferentes), seja devido a diferença étnica (fatores genéticos diferentes), seja porque várias podem regredir, aparecer ou recrudesce, além da escassez ou inconsistência de pesquisas para diversas MEI, fatos que explicam estas discrepâncias (GONDIM; LEITÃO, 2016).

As MEI não neurológicas mais frequentes são analisadas a seguir.

Manifestações Articulares: Dados extraídos de trabalhos recentemente publicados mostram que as artrites se encontram entre as mais frequentes MEI das DII, variando de 2,8 a 62% (LANNA, 2006), sendo mais frequentes em mulheres e na DC (ISENE et al., 2015). A artrite pode acometer tanto o esqueleto axial como o apendicular, pode ser mono ou poliarticular e, ainda, pode-se apresentar de forma simétrica ou assimétrica. Entretanto, o evento mais frequente é uma artrite no esqueleto apendicular, que se manifesta em 15-20% dos pacientes com DII, sendo mais comum na DC e que acompanha a exacerbação da manifestação gastrointestinal da doença. Trata-se de uma artrite geralmente assimétrica, migratória e poliarticular, em grandes juntas. Frequentemente, a colectomia cura a artrite na RCU.

Em pacientes com DII, as artrites axiais e apendiculares são acometimentos clínicos diferentes porque as primeiras podem anteceder o início da DII em anos, diferentemente das periféricas cuja manifestação é curta e sem destruição articular e se encontra em compasso com a atividade inflamatória intestinal (HOLDEN et al., 2003; ROTHFUSS et al., 2006; VAVRICKA et al., 2015). Entre as artrites axiais, a Espondilite Anquilosante é uma doença inflamatória crônica que ocorre em cerca de 10% das pessoas com DII, sendo mais frequente na DC, afetando principalmente a coluna vertebral e a pelve, com caráter progressivo, sem correlação com as manifestações intestinais (ATZENI, 2014).

Manifestações Dermatológicas: São relativamente frequentes e ocorrem em 15-20% dos pacientes com DC e em 10% dos pacientes com RCU (KÁROLYI et al., 2000; VAVRICKA et al., 2015). As lesões mucocutâneas da DII podem ser classificadas em quatro grupos: lesões reativas (eritema nodoso e pioderma gangrenoso), lesões específicas da DII (Doença de Crohn metastática e fissuras anais), doenças associadas ao tratamento e má-absorção intestinal e dermatoses (epidermólise bolhosa e acne fulminante).

O eritema nodoso parece ser a lesão dermatológica mais frequente, ocorrendo em até 15% nos pacientes com DC e em 10% nos pacientes com RCU e geralmente surge concomitantemente com as manifestações intestinais e artrite periférica (MOTA, 2007; VAVRICKA et al., 2015). O pioderma gangrenoso é bem menos comum (1,12% dos acometidos por RCU e menos ainda nos acometidos por DC) e em geral se associa a doença severa. Em um estudo brasileiro com 1.000 pessoas com DII, 68 (36 com RCU e 32 com DC) apresentavam lesões dermatológicas, sendo o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso as mais frequentes, tanto nos casos de DC como nos de RCU, além de seis pessoas com psoríase (três com DC e três com RCU) (MOTA, 2007).

Manifestações Hepatobiliares: São diversas, sendo que as mais frequentes incluem a esteatose hepática, pericolangite, hepatite crônica ativa, colelitíase, trombose de veia porta e de veias hepáticas, carcinoma de vesícula e ducto biliar, cirrose (YARUR et al., 2014). A esteatose hepática é observada em pelo menos metade das pessoas com RCU e DC e a hepatomegalia é comum. A justificativa fisiológica para o acúmulo de gordura hepática é a convergência de doença debilitante crônica e má nutrição associadas com corticoterapia. Em pessoas com DC e ileíte e ressecção ileal, a colelitíase acomete 10-35% e, nesses casos, os cálculos são consequência da má absorção dos sais biliares que leva à perda das reservas desses sais seguida de secreção de bile litogênica. (JEWELL, 2002; NAVANEETHAN et al., 2010).

A colangite esclerosante primária (CEP) é mais frequente na RCU, mas pode surgir nos afetados por DC, em especial naquelas com acometimento colônico (JEWELL, 2002; NAVANEETHAN et al., 2010). Aproximadamente 2,4% a 7,5% dos pacientes com RCU têm CEP, porém 75% das pessoas com CEP têm DII (VAVRICKA et al., 2015). Demais manifestações hepatobiliares, como hepatite crônica ativa, cirrose e carcinoma das vias biliares, são mais raras (FINE, 2022; YARUR et al., 2014).

Manifestações Vasculares: Estão relacionadas fundamentalmente à hipercoagulabilidade do sangue verificada nos pacientes com DII. Esse estado resulta de várias alterações observadas na doença inflamatória ativa: aumento dos níveis de fibrinogênio, trombocitose, deficiência do fator VIII, da antitrombina III e da proteína S (JACKSON et al., 1997). Referidas alterações provocam distúrbios na cascata de coagulação, na interação endotélio-plaqueta e fibrinólise precária.

Em consequência do estado de hipercoagulabilidade, a incidência de eventos tromboembólicos na DII é três a quatro vezes maior que na população em geral. O tromboembolismo venoso é mais comum que o tromboembolismo arterial (FINE, 2022; JACKSON et al., 1997). Em um grande estudo de coorte realizado na Espanha com 991.546 participantes, o risco de doença cardiovascular para pacientes com DII foi de 1,18 (OR=1,18, 95%IC=1,06-1,32), o qual foi similar para o risco encontrado no estudo epidemiológico para DII baseado nos dados da *University of Manitoba IBD Epidemiology Database* (UMIBDED) no Canadá (BERNSTEIN et al., 2019). Este último estudo mostrou, ainda, o risco aumentado de trombose venosa profunda e embolia pulmonar, prioritariamente em pacientes DII com menos de 40 anos de idade (BERNSTEIN et al., 2019).

Manifestações Renais e Genitourinárias: As mais frequentes são nefrolitíase, obstrução ureteral e fístulas vesicais, sendo mais comuns em pacientes com DC grave e de longa duração e naqueles submetidos a ileostomia ou a ressecções intestinais (ISENE et al., 2015).

Os cálculos renais atingem sua maior frequência (10-20%) em pessoas com DC que se submeteram a ressecção ileal. Isso ocorre porque cálculos de oxalato de cálcio surgem em consequência da maior concentração de oxalato na urina resultante da sua maior absorção na dieta. Em situação de normalidade fisiológica, o cálcio dos alimentos se combina com o oxalato na luz intestinal formando o oxalato de cálcio que é insolúvel e excretado junto com as fezes. Na existência de ressecção e/ou disfunção ileal, ácidos graxos não absorvidos competem pelo cálcio e deixam livre o oxalato, que é de pronto absorvido, inclusive devido à inflamação da mucosa. Complicações mais raras são a nefropatia membranosa, amiloidose renal e glomerulonefrite (DANZI, 1988; FAGAGNINI et al., 2017).

Manifestações Hematológicas: Estudos mostram que a mais comum das alterações hematológicas nos pacientes com DII é a anemia ferropriva que é causada tanto por perda crônica de sangue pelas úlceras da mucosa, quanto pela má absorção resultante da inflamação intestinal e da nutrição deficiente. Em alguns estudos, ela chega a afetar 90% dos pacientes com DII. As manifestações hematológicas incluem uma variedade de outros tipos de anemia, tais como anemia por deficiência de vitaminas (B12 e ácido fólico), anemia hemolítica (FINE, 2022; DIGNASS et al., 2015) e anemia da doença crônica resultante de alterações nos níveis de hepcidina que se liga à ferroportina, o que leva ao bloqueio da exportação de ferro para fora da célula (NEMETH; GANZ, 2021).

Um estudo prospectivo realizado por dez anos na Noruega mostrou o desenvolvimento de anemia em 48,8% dos portadores de DC e em 20,2% dos pacientes com RCU (HøIVIK et al., 2014). O tratamento farmacológico é outro fator relevante que pode contribuir para o surgimento de anemia – drogas como a mesalazina e a azatioprina podem interferir na eritropoiese (DIGNASS et al., 2015).

Manifestações de desordens metabólicas do tecido ósseo: diversos fatores inerentes à DII, tais como a má absorção intestinal, a inflamação crônica, o tratamento com corticoides, ciclosporina, metotrexato e a nutrição parenteral total, interferem no metabolismo ósseo dos pacientes. Isso se reflete na baixa densidade óssea que acomete 3-30% dos pacientes, bem como em uma maior incidência de fraturas (costelas, espinhas das vértebras, quadril, punhos): 36% em DC e 45% em RCU. Quanto maior a dose de corticoide e quanto maior a severidade da

doença, maior o risco. Estudo canadense recente mostrou um risco 40% maior de fraturas em pacientes com DII do que em pessoas da mesma faixa etária sem DII (BERNSTEIN et al., 2019).

Manifestações oftalmológicas: a relação entre as doenças oculares e as DII ficou estabelecida em 1925 quando Crohn demonstrou a associação entre uveíte e conjuntivite com colite ulcerativa (HOPKINS et al., 1974). Os pacientes com DC são acometidos com maior frequência que os acometidos por RCU (VAVRICKA et al., 2015) e a incidência das manifestações oculares em pessoas com DII varia de 3,5 a 12% (GHANCHI et al., 2003). As mais encontradas são conjuntivites, episclerites, esclerites, ceratites marginais, uveítes anteriores, retinites, blefarites, doença vascular oclusiva retiniana, neurite óptica e doença inflamatória orbital (FINE, 2022; KNOX et al., 1984).

Outras manifestações: São mais raras e decorrentes diretamente da própria doença, da má nutrição ou da terapêutica farmacológica. A pancreatite pode surgir em consequência da DC ampular, de fístulas duodenais, de cálculo biliar, de CEP ou de DC primária do pâncreas, ou ainda devido ao uso de azatioprina. (YARUR et al., 2014). A cardiomiopatia pode aparecer como consequência de hipovitaminose provocada por uma significativa má absorção. Amiloidose secundária ou reativa pode se manifestar, especialmente em paciente com DC de longa duração (VAVRICKA et al., 2015).

1.5 Agravos Neurológicos da Doença Inflamatória Intestinal

Como se tem verificado, o conceito de Doença Inflamatória Intestinal, instituído nas últimas décadas, sofreu significativas mudanças em função da constatação do seu caráter inflamatório sistêmico evidenciado pela possibilidade do surgimento de uma vasta gama de manifestações extraintestinais (MEI). Entre as razões para essa mudança de paradigma estão o diagnóstico mais precoce e preciso, o envolvimento de outros especialistas na abordagem do paciente com DII, o aumento da sobrevida, a melhoria do arsenal terapêutico e da qualidade de vida e a consequente redução da morbimortalidade observada nas últimas décadas.

Sabe-se que, até o presente, a etiopatogenia da DII é muito controversa, de natureza multifatorial (fatores genéticos, imunológicos, microbianos, ambientais, psicológicos), caracterizada por uma resposta imunológica agressiva a bactérias da microbiota intestinal em hospedeiro com susceptibilidade genética, com a participação de fatores ambientais na ativação e reativação da doença. Da mesma forma, os mecanismos das manifestações extraintestinais

são diversos e podem ou não estar associados com a atividade da doença intestinal (DIMITROVA et al, 2015; FERRO; SANTOS, 2021).

Entre as MEI, os agravos neurológicos, em particular, podem comprometer de forma significativa a qualidade de vida dos portadores de DII devido a sua alta prevalência observada em vários estudos (OLIVEIRA et al., 2008; GONDIM et al., 2015). Existe na literatura, entretanto, bastante divergência quanto a esse assunto dada a escassez de trabalhos prospectivos (OLIVEIRA et al., 2008; GONDIM et al., 2015).

É sensato inferir que essas divergências nas porcentagens dos estudos são decorrentes de diferenças nos desenhos experimentais (prospectivos x retrospectivos), na metodologia de *screening* neurológico e dos profissionais envolvidos (neurologista x gastroenterologista x clínico), em diferenças nos critérios de inclusão e exclusão etc. Dado que diversas manifestações neurológicas podem se apresentar, pelo menos por algum tempo, com um fenótipo leve ou brando, ou ainda que sejam mascaradas por outras manifestações intestinais ou MEI da DII, pode-se arguir que, como regra geral, referidas entidades são frequentemente subnotificadas ou pouco ou não reconhecidas (GONDIM et al., 2005; OLIVEIRA et al., 2008; GONDIM et al., 2015).

A complexidade da fisiopatologia das manifestações extra-intestinais da DII é igualmente aplicada aos distúrbios neurológicos que afetam tanto o SNC quanto o SNP, com destaque para a disfunção imunomediada e a inflamação. Além desses mecanismos, pelo menos seis outros podem atuar, de forma isolada ou combinada entre si ou ao distúrbio imune/inflamação: 1) doença por carência nutricional, incluindo deficiência de vitaminas e desnutrição; 2) produtos metabólitos tóxicos diversos; 3) infecções consequentes à supressão da imunidade; 4) efeitos colaterais dos fármacos; 5) tromboembolismo; 6) alterações no eixo cérebro-intestinal (GONDIM et al., 2015; MASANETZ et al., 2022).

Os agravos neurológicos na DII podem envolver tanto o SNC quanto o SNP. As principais manifestações neurológicas periféricas incluem diversos tipos de neuropatias periféricas (NP), doenças da junção neuromuscular (Miastenia Gravis), miopatias, e neuropatias de nervos cranianos (ZEZOS et al, 2007; GONDIM; LEITÃO, 2016).

Devido, às vezes, ao seu fenótipo brando, os agravos neurológicos da DII no SNP, embora bastante diversos, são frequentemente despercebidas ou não notificadas (OLIVEIRA et al., 2008). Não raro, as NP (principalmente de fibras finas) são consideradas inerentes à fibromialgia e à artrite (OLIVEIRA et al, 2008). Considera-se que, após as cefaleias, as NP

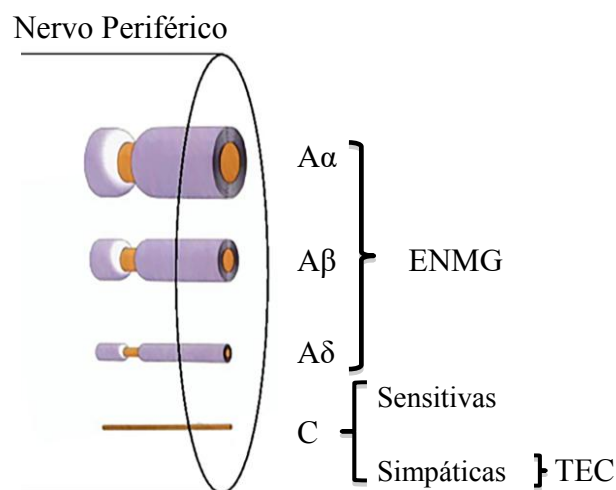
sejam a principal manifestação neurológica observada tanto na DC como na RCU (OLIVEIRA, 2008; SIDDARTH, 2013).

O uso de imunomoduladores e imunossupressores no paciente pode mascarar a gravidade de doenças como neuropatias imunomediadas e Miastenia Gravis, com prejuízo para o diagnóstico preciso. A própria atividade da DII e outras manifestações extraintestinais podem, algumas vezes, mascarar os agravos neurológicos. A tabela 3 mostra uma síntese das principais afecções do SNP decorrentes da DII (GONDIM; LEITÃO, 2016).

Em um estudo prospectivo para investigar complicações neurológicas da DII, mostrou-se que as manifestações neuromusculares (como grupo) eram três a sete vezes mais prevalentes em pacientes com DII que em pacientes com gastrite/dispepsia (grupo controle) (GONDIM et al., 2015). Fora as cefaleias primárias, as NPs são os agravos neurológicos mais comuns em pessoas com DII (GONDIM et al., 2015; OLIVEIRA et al., 2008), e apresentam subtipos bastante variados (conforme observado na tabela 3), com predominância de neuropatias de fibras finas, e neuropatias de fibras grossas sensitivas ou sensitivo-motoras axonais (GONDIM et al., 2015; GONDIM; LEITÃO, 2016). A figura 3 mostra tipos e características de fibras grossas e finas do SNP, bem como exames empregados para aferir sua fisiologia e auxiliar no diagnóstico de neuropatias periféricas.

Diversos estudos demonstram a frequência das neuropatias de fibras finas com sintomas sensitivos em portadores de DII (GONDIM et al., 2005; DE SOUZA et al., 2006; DEVIGILI et al., 2008). Propõe-se que tais neuropatias integrem um *continuum* de afecções de fibras sensitivas que, tudo indica, além de se relacionar com autoimunidade, são mantidas ou exacerbadas por várias comorbidades (deficiência de vitamina B12 e outras vitaminas, hipotireoidismo, intolerância à glicose/diabetes) frequentes em pacientes com DII (OLIVEIRA et al., 2008; GONDIM et al., 2015). As neuropatias de fibras grossas sensitivas ou sensitivo-motoras axonais, distais simétricas, ocorrem com frequência similar às neuropatias de fibras finas nos pacientes com DII; tais entidades parecem fazer parte integrante de um *continuum* de disfunção de fibras sensitivas como aspecto predominante de NP nos pacientes com DII, como se observam em vários estudos (OLIVEIRA et al., 2008; TORRE et al., 2012).

Figura 4. Representação esquemática dos tipos de fibras nervosas em um nervo periférico e respectivos exames para diagnóstico de neuropatias.



Legenda: Aα e Aβ são fibras mielinizadas grossas que conduzem o impulso nervoso a grande velocidade. Podem ser motoras (músculos esqueléticos) ou sensitivas (pressão plantar, tato epicrítico, vibração, propriocepção). Fibras Aδ são fibras finas levemente mielinizadas que conduzem impulsos sensitivos a baixa velocidade relacionados à temperatura. Neuropatias dessas fibras são diagnosticadas por meio da ENMG em desmielinizantes ou axonais. Fibras C são finas, amielínicas, podendo ser somáticas sensitivas (conduzem impulsos relacionados à sensibilidade térmica, dolorosa e ao tato protopático) ou autonômicas (pós-ganglionares simpáticas). Neuropatias de fibras finas pós-ganglionares simpáticas podem ser diagnosticadas pelo TEC.

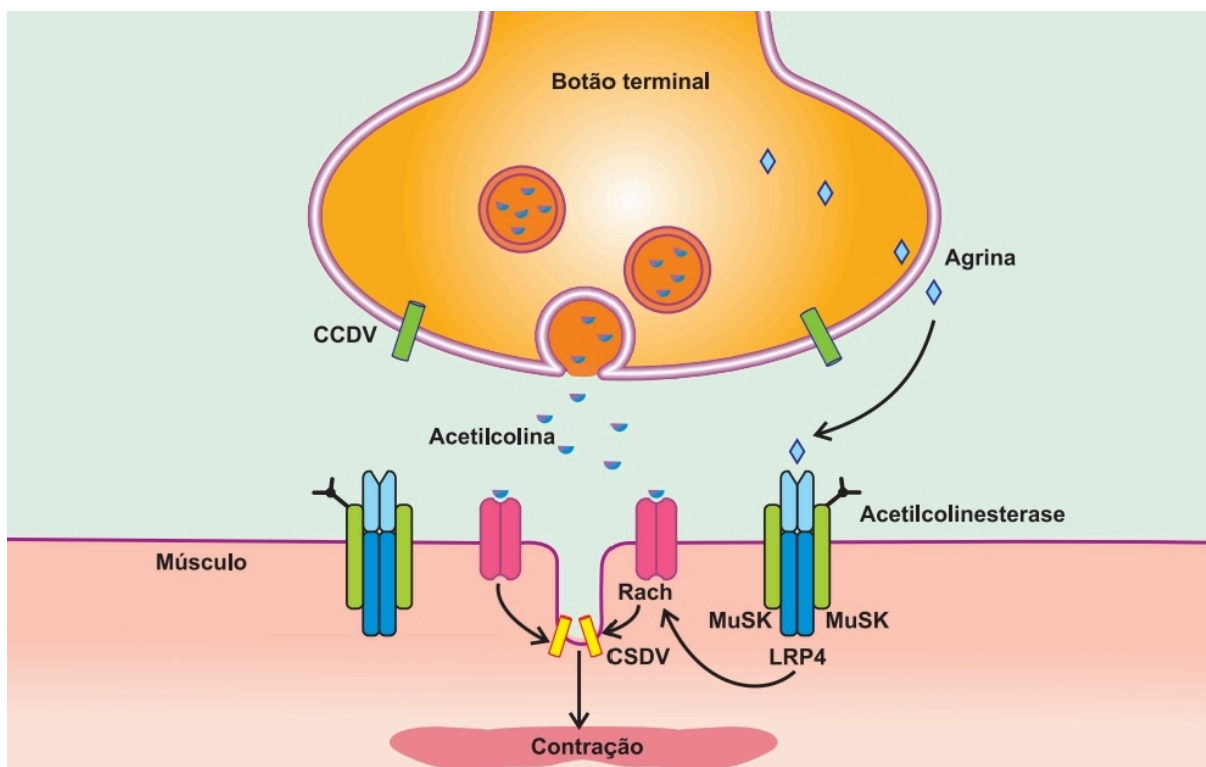
Fonte: <https://dokumen.tips/documents/neuropatias-perifericas-aspectos-clinicos-basicos-neuropatias-perifericas-aspectos-clinicos-basicos-anamarli-nucci-fcm-unicamp-2003-unicampunicamp.html>, modificada pelo autor.

Algumas neuropatias periféricas associadas com DII são menos comuns, porém apresentam um mecanismo fisiopatológico mais claramente associado com a autoimunidade. Acerca delas, observam-se relatos abundantes na literatura (em casos isolados ou pequenas séries), com fenótipos muito variados. São exemplos as neuropatias multifocais mistas (com elementos desmielinizantes), mononeuropatias múltiplas, polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica e polineuropatia desmielinizante aguda (Síndrome de Guillain-Barré).

Diversos estudos mostram que doenças autoimunes podem se manifestar em pacientes com DII. O primeiro relato de paciente com Miastenia Gravis que, *a posteriori*, desenvolveu RCU e LES, deveu-se a Galbraith e colaboradores (GALBRAITH et al., 1964). Recentemente, no Ceará, foram relatados dois pacientes, um com DC, outro com RCU, que posteriormente desenvolveram Miastenia Gravis (GONDIM et al., 2014). A revisão da literatura mostrou que a Miastenia Gravis geralmente foi detectada após vários anos de tratamento da DII, que muitos pacientes manifestaram outras doenças imunes associadas, que os sintomas oculares foram os mais comuns inicialmente e que a timectomia, em geral, mostrou bons resultados para a Miastenia, para a DII e para os distúrbios autoimunes associados. A figura 5 mostra aspectos da

fisiologia da junção neuromuscular, com ênfase nas estruturas moleculares afetadas pelos principais tipos de anticorpos autoimunes responsáveis pelos mecanismos fisiopatológicos que causam a Miastenia Gravis.

Figura 5. Junção neuromuscular: função normal e fisiopatologia da Miastenia Gravis.



Legenda: CCDV: Canal de cálcio dependente de voltagem; CSDV: Canal de sódio dependente de voltagem; LRP4: Proteína 4 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade; MG: Miastenia gravis; MuSK: Quinase específica do músculo; Rach: Receptor de acetilcolina. O potencial de ação que chega ao botão terminal pré-sináptico gera abertura dos canais de cálcio (CCDV) que provoca a saída de acetilcolina e agrina na fenda sináptica. A acetilcolina se encaixa no seu receptor (Rach) e causa abertura dos canais de sódio (CSDV) na membrana pós-sináptica, o que desencadeia a contração da fibra muscular. Em seguida, a acetilcolina é metabolizada pela acetilcolinesterase. Por sua vez, a agrina liberada se liga ao conjunto LRP4/MuSK que, por sua vez, promove tanto o agrupamento dos Rach, como a formação de dobras do sarcolema e a integridade dos componentes funcionais da membrana pós-sináptica. Na MG os anticorpos anti-Rach bloqueiam a ligação da acetilcolina ao Rach, bem como ativam o sistema complemento e provocam a eliminação das dobras do sarcolema. Os anticorpos anti-MuSK e anti-LRP4 bloqueiam a função destes complexos, o que gera a desorganização dos componentes funcionais do sarcolema.

Fonte: Arquivo do Autor.

As miopatias são manifestações infrequentes na DII, entretanto, já foram relatadas no estudo retrospectivo de Lossos et al. como um dos mais comuns agravos neurológicos (N=3; correspondendo a 15,8% dos pacientes com manifestações neurológicas nesse estudo). Em outras séries, foram registrados casos de miopatias inflamatórias (MENEGHEL, 2009; SZABO, 2009; BATADUWAARACHCHI, 2014). Há diversas situações em que as miopatias em pacientes com DII são assintomáticas e relacionadas com a significativa perda de peso, com a

observação de padrões de fraqueza e atrofia (GONDIM et al., 2015). A tabela 3 destaca os principais tipos de miopatias observados em pacientes com DII.

Os nervos cranianos também podem ser afetados em pacientes com DII (COATES et al., 2022). Em estudo brasileiro foram identificadas cinco pessoas com paralisia de Bell, correspondendo a 4,1% dos pacientes (GONDIM et al., 2015), alguns casos de redução/perda auditiva crônica, nenhum caso de neurite óptica ou de síndrome de Melkersson-Rosenthal. A paralisia de Bell é a causa mais comum de paralisia facial periférica, tem geralmente início abrupto, pode acometer qualquer idade, é idiopática (resposta autoimune?) e geralmente unilateral. A síndrome de Melkersson-Rosenthal é uma condição rara, de cauda incerta, caracterizada por paralisia facial periférica episódica e recorrente, língua plicata (fissurada) e edema orofacial recidivante. A tabela 3 contém as principais afecções dos nervos cranianos.

Tabela 3. Principais manifestações neurológicas periféricas em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal, classificadas de acordo com o sítio de comprometimento.

Neuropatias periféricas

Neuropatias de fibras finas (somáticas e/ou autonômicas)
 Neuropatias sensitivas de fibras grossas (distais simétricas)
 Neuropatias sensitivo-motoras axonais (distais simétricas)
 Neuropatias multifocais mistas (com elementos desmielinizantes)
 Mononeuropatias múltiplas
 Polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica
 Polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda (S. De Guillain-Barré)
 Radículo-plexo-neuropatias
 Neuropatia multifocal motora

Doenças da Junção Neuromuscular

Miastenia Gravis

Miopatias

Miopatia nutricional (por caquexia)
 Inflamatórias (dermato e polimiosite)
 Miosite granulomatosa
 Miopatias iatrogênicas (induzidas por fármacos)
 Miopatia vacuolar “com aros” (“*rimmed vacuolar myopathy*”)
 Miosites focais (Miosite orbital e outros tipos)
 Paralisia hipocalêmica secundária

Neuropatia dos nervos cranianos

Paralisia de Bell
 Síndrome de Melkersson-Rosenthal
 Perda auditiva crônica
 Neurite óptica

Fonte: Adaptado de Gondim; Leitão, 2016.

As manifestações neurológicas da DII que afetam o SNC são, em geral, bem mais evidentes e prontamente diagnosticadas que as manifestações do SNP, mas igualmente, bastante variadas. No entanto, elas também podem ser mascaradas pela intensidade das outras MEI ou pela gravidade da própria DII (GONDIM et al., 2015). Como se pode verificar na tabela 4, podemos classificar as manifestações neurológicas centrais da DII em: a) doenças tromboembólicas e cerebrovasculares; b) doenças desmielinizantes; c) mielopatias; d) cefaleias/enxaquecas e e) outras manifestações (GONDIM et al., 2015).

Tabela 4. Principais manifestações neurológicas centrais em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal, classificadas de acordo com o sítio de envolvimento.

Doenças cerebrovasculares

- Acidentes Vasculares Encefálicos Isquêmicos (AVEi)
 - Doença dos grandes vasos cerebrais
 - Doença dos pequenos vasos
 - Cardioembolismo
 - Vasculites cerebrais
 - Doença associada à farmacoterapia da DII (e.g. anti-TNF- α)
- Trombose venosa cerebral

Doenças desmielinizantes

- Esclerose múltipla
- Neurite óptica
- Síndrome clinicamente isolada
- Encefalomielite disseminada aguda
- Associada à farmacoterapia da DII (e.g. anti-TNF- α)

Mielopatias

- Mielopatias nutricionais
- Mielite transversa
- Empiema epidural

Cefaleias

- Enxaqueca
- Cefaleia tensional
- Cefaleia em salvas (trigêmino-autônômica)

Outras manifestações

- Epilepsia
 - Encefalopatias metabólicas
 - Síndrome das pernas inquietas (localização incerta)
 - Pseudotumor cerebri* (hipertensão intracraniana benigna)
 - Demências (Alzheimer)
 - Doença de Parkinson(?)
 - Transtornos neuropsiquiátricos (depressão, TAG, etc.)
-

Fonte: Adaptado de Gondim; Leitão, 2016.

A relação entre inflamação e tromboembolismo já é bem estabelecida e duas meta-análises mostraram um aumento no risco de tromboembolismo venoso (TEV) de duas vezes em pacientes com DII (ZEZOS et al., 2014). Pacientes com RCU do sexo masculino e doença extensa apresentam maior risco de TEV (VEGH et al., 2015) e maior episódio de embolia pulmonar.

Aumento de risco de tromboembolismo arterial é verificado em pessoas com DII. Os eventos cerebrovasculares isquêmicos podem ocorrer no encéfalo, retina, artérias esplâncnicas, coronárias, renais, aorta e artérias distais dos membros (ZEZOS et al., 2014). Pequenas séries clínicas e relatos de casos de AVE isquêmicos em pacientes com DII são abundantes na literatura (LOSSOS et al., 1995; BENAVENTE; MORÍS, 2014; COGNAT, et al., 2011), mas uma coorte histórica de 3309 pacientes com DC e 13.236 controles firmou uma correlação definitiva entre AVE isquêmico e DC a partir dos 40 anos de idade (KELLER et al., 2015).

Os tipos de AVE isquêmicos observados em pacientes com DII podem variar desde infartos lacunares até os de grandes artérias da circulação anterior ou posterior. Podem ainda se apresentar como vasculites ou como trombose cerebral venosa, que pode surgir tanto com isquemia como com hemorragia intracraniana (ZEZOS et al., 2014).

Segundo a literatura, diversos fatores parecem estar envolvidos na tendência a tromboembolismo na DII. Esse aumento de risco parece envolver tanto a presença de fatores adquiridos (inflamação, imobilização, desidratação), como hereditários. Pode haver trombocitose, ativação e agregação plaquetária, bem como aumento de produtos de trombina e formação de fibrina. Essa tendência está presente mesmo em pacientes com formas inativas da doença (FINE, 2022; VAN BODEGRAVEN et al., 2002).

Entre as doenças desmielinizantes do SNC que podem acometer pessoas com DII, a Esclerose Múltipla (EM) parece ser a mais comum, tanto na DC quanto na RCU (DOBSON, 2013; MARRIE, 2015). A EM pode surgir antes ou após a confirmação de DII e aparentemente tem um fenótipo mais leve que nas pessoas sem DII em virtude, talvez, de mudanças na microbiota intestinal dos pacientes com DII (ZÉPHIR et al., 2014). Persiste a dúvida se o uso de fármacos do tipo anti-TNF- α pode ou não precipitar processos desmielinizantes, tais como neurite óptica ou mielite transversa em paciente com EM e DII. Estudos diversos também evidenciam a dificuldade de discernir e julgar lesões de substância branca em pacientes com DII-EM x síndrome radiologicamente isolada (ALKHAWAJAH et al., 2013).

Entre as mielopatias, já foram relatadas mielites, provavelmente imunomediadas (LOSSOS et al., 1995), além de abscessos e empiemas epidurais na medula espinhal (SMITH; KAVAR, 2010; FUJIKAWA; TAKAYAMA, 2015; MORRISON et al., 2014).

Além das manifestações citadas, uma variada gama de outras afecções do SNC pode se manifestar em pacientes com DII. Na série retrospectiva de Elsehety & Bertorini, epilepsia acometeu 5,9% das pessoas com DC (ELSEHETY; BERTORINI, 1997). Em um estudo brasileiro prospectivo, a epilepsia foi diagnosticada em 3,9% dos pacientes com DII (GONDIM et al., 2015). Embora se desconheça uma relação precisa entre epilepsia e DII, é razoável inferir que as possíveis alterações estruturais provocadas no SNC pela doença e suas comorbidades, além da neurotoxicidade de alguns fármacos usados no tratamento, justifiquem epilepsia e convulsões como complicações possíveis.

Casos de hipertensão intracraniana benigna (*pseudotumor cerebri*), caracterizados por cefaleia, escurecimento da visão e papiledema, foram relatados em pacientes com DII após retirada de corticoide ou em consequência de trombose venosa cerebral (VILLAIN et al., 2002; ROSA et al., 2003; CHEBLI et al., 2004; MAHMOUD REZA et al., 2013). As encefalopatias são outras manifestações possíveis por deficiência de vitaminas (B1, B12) ou intoxicação por selênio. O uso de sulfassalazina pode induzir encefalopatia em pacientes com DII (MUT et al., 2008). Distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo a depressão e o transtorno de ansiedade generalizada são mais comuns em pacientes com DII que na população em geral (FULLER-THOMSON; SULMAN, 2006; MOULTON et al., 2019)

Os pacientes de DC têm um risco maior de manifestar a Síndrome das Pernas Inquietas (uma afecção de causa desconhecida, provavelmente relacionada a distúrbio do SNC associada a alteração na sensibilidade) que na população em geral (WEINSTOCK et al., 2010; FERRO; SANTOS, 2021).

Os estudos publicados na literatura médica e aqui condensados demonstraram que a DII representa uma condição complexa, emergente e preocupante de saúde pública, com taxas crescentes de incidência e prevalência no Brasil e no mundo. Ela é agravada por diversas MEI, das quais as neurológicas são um complicador maior por seu alto impacto na morbimortalidade, apesar de frequentemente negligenciadas ou subnotificadas. Percebeu-se ainda a escassez de estudos prospectivos para melhor investigar os tipos, a frequência e a importância dessas manifestações neurológicas. A NEURODII é uma coorte prospectiva de pacientes com DII, pioneira no Brasil, desenhada com essa finalidade.

Feitas estas considerações e configurada a importância e a atualidade do tema, efetuou-se esta investigação com o objetivo de avaliar as características epidemiológicas e clínicas dos agravos neurológicos em pacientes com DII.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o espectro dos agravos neurológicos e sua correlação com o curso da DII e suas complicações em uma coorte brasileira de pacientes acompanhados no ambulatório de doença inflamatória intestinal do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever a prevalência e evolução dos agravos extraintestinais neurológicos em pacientes com DII ao longo dos 10 primeiros anos de estudo.
- Descrever a prevalência e evolução das manifestações extraintestinais não neurológicas em pacientes com DII ao longo dos 10 primeiros anos de estudo.
- Descrever o curso, progressão e tratamento da DII ao longo dos 10 primeiros anos de estudo.
- Analisar as possíveis interrelações entre as MEI neurológicas, as MEI não neurológicas e o curso, progressão e tratamento da DII ao longo dos 10 primeiros anos de estudo.
- Descrever e avaliar pacientes com DII que desenvolveram paralisia periódica hipocalêmica secundária (artigo 2, publicado em revista Qualis A)
- Descrever e avaliar pacientes com DII que desenvolveram Miastenia Gravis (artigo 3, submetido a revista Qualis A).
- Descrever e avaliar pacientes com DII que desenvolveram Doença de Parkinson (artigo 4, em fase final de revisão)
- Avaliar o nível de percepção do próprio paciente com DII acerca dos agravos neurológicos que o acometem (artigo 5, em fase inicial de preparação)

3 DESENVOLVIMENTO

Por se tratar de pesquisa envolvendo pacientes humanos, a coorte prospectiva NEURODII, acrônimo para Manifestações Neurológicas em Pacientes com Doença Inflamatória Intestinal, da qual os estudos que geraram a presente tese são parte inerente, foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Walter Cantídio. Número do CAAE: 62248416.7.0000.5045. (Anexo A).

Esta tese de Doutorado baseia-se no Artigo 37º do Regimento Interno do Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais da Universidade Federal do Ceará (disponível em <https://pcmf.ufc.br/wp-content/uploads/2022/04/regimento2019.pdf>), que regulamenta o formato alternativo para dissertações de Mestrado e teses de Doutorado, e cujos parágrafos 7º e 8º são transcritos a seguir.

§ 7º. A escrita e a apresentação do trabalho de conclusão do mestrado e do doutorado deverão ser na língua oficial do país, o Português, seja ele em formato tradicional ou alternativo em formato de artigo (em língua portuguesa) de acordo com a indicação do orientador e aprovação do colegiado.

§ 8º. Para defesa de Mestrado é necessário ter 1 artigo enviado para revista indexada com qualis maior ou igual a B1 na área de Ciências Biológicas II. Para defesa de Doutorado é necessário ter 1 artigo aceito em revista indexada com qualis maior ou igual a B1 na área de ciências biológicas II.

Este capítulo consta de uma cópia dos artigos científicos de autoria do candidato, redigidos de acordo com as normas de cada uma das revistas científicas escolhidas para publicação e listados a seguir. Precedendo os artigos, são apresentados os resultados da síntese do conjunto de dados coletados ao longo dos 10 primeiros anos da coorte de pacientes com DII, cujos resultados definitivos serão publicados posteriormente e que, para fins de melhor compreensão, serão agrupados como sendo o Artigo 1.

Artigo 1 (Tópico 3.1): Estudo da evolução dos agravos neurológicos ao longo de dez anos em uma coorte brasileira de pacientes com doença inflamatória intestinal (resultados).

Artigo 2 (Tópico 3.2): “Secondary Hypokalemic Periodic Paralysis in Crohn’s disease: two case reports” (**publicado**) – *European Journal of Neurology (EAN)*. Impact Factor (2022-2023 = 6.288) Anexo B

Artigo 3 (Tópico 3.3): “Increased Prevalence of Myasthenia Gravis in a Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease” (**submetido**) – *Brain Communications*. Impact Factor (2021 = 4.4) Anexo C

Artigo 4 (Tópico 3.4): “On the Prevalence of Parkinson’s Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease” (**em fase final de revisão para publicação**)

Artigo 5 (Tópico 3.5): “A medical Management Survey in a Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease” (**em fase inicial de preparação**)

3.1 Artigo 1: Estudo da evolução dos agravos neurológicos ao longo de dez anos em uma coorte de pacientes com doença inflamatória intestinal (resultados)

3.1.1 Pacientes e Métodos

Este estudo é parte integrante de um trabalho prospectivo, observacional e clínico, iniciado em dezembro de 2004, denominado de NEURODII, acrônimo de **Manifestações Neurológicas da Doença Inflamatória Intestinal** e que buscou avaliar as afecções neurológicas de uma coorte de pacientes com DC e RCU acompanhados no ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará. A inclusão de pacientes nesta coorte foi concluída em dezembro de 2014, seguida de acompanhamento posterior mínimo de um ano de observação. Foram incluídos todos os pacientes maiores de 18 anos e com diagnóstico definitivo de DII e seu respectivo subtipo (DC ou RCU). Foram excluídos os pacientes menores de idade, bem como aqueles sem diagnóstico definitivo de DC ou RCU.

Esta pesquisa abrangeu 248 pacientes portadores de DII, sendo 114 com DC e 134 com RCU. Todos os pacientes com DC e RCU foram diagnosticados de acordo com os critérios da *European Crohn’s and Colitis Organization (ECCO-2010)* (VAN DER WOUDE et al., 2010) e suas versões anteriores, de acordo com ano de atendimento de cada paciente.

Os dados demográficos, clínicos e neurológicos foram obtidos diretamente dos pacientes e seus respectivos exames complementares durante as consultas nos ambulatórios de Doença Inflamatória Intestinal e de Neurologia, bem como por meio de pesquisa nos prontuários dos pacientes, tendo sido registrados nos diversos protocolos de avaliação utilizados na pesquisa (Apêndices H, I, J, K, L, M).

3.1.2 Aspectos Éticos

O estudo NEURODII iniciado em 2004 foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (Anexo A) para avaliar prospectivamente a prevalência e incidência dos distúrbios neurológicos mais prevalentes descritos em pacientes com DII na literatura (CAAE: 62248416.7.0000.5045). Durante todo o período em que a pesquisa se desenvolveu, de dezembro de 2004 a dezembro de 2014, todos os pacientes com DII foram convidados a participar. Pela importância dos achados extraídos do seguimento deste grupo de pacientes e concretizados na forma de dissertações, teses e manuscritos publicados, foi formalizada e aceita pelo Comitê de Ética em Pesquisa a renovação desta coorte até o ano 2027.

O ingresso de pacientes só foi efetivado após concordância com a participação no estudo, confirmada por assinatura de Termo de Compromisso Livre e Esclarecido (Apêndice A) por todos os participantes, após discussão do protocolo de pesquisa com os pesquisadores do grupo.

3.1.3 Análise Estatística

As variáveis qualitativas (p.e. variáveis demográficas e clínicas) foram analisadas pelo teste de Qui-Quadrado de Pearson sendo expressos em frequência absoluta (n) e frequência relativa (%). O nível de significância estatística utilizado foi de $p < 0,05$ (2-sided) e todas as análises foram efetuadas com recurso do software SPSS para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA - versão 20.0).

As variáveis quantitativas (p.e. idade, idade ao diagnóstico e dosagens bioquímicas) foram avaliadas pelo teste de Shapiro-Wilk a fim de verificar se os dados de cada variável analisada se apresentavam com distribuição normal (dados paramétricos, com grupos com menos de 50 casos).

Todas as variáveis quantitativas foram expressas nos valores de média \pm desvio padrão, seguido dos valores máximo e mínimo. Os dados paramétricos (distribuição normal, com p-

valor ≥ 0.05 para o teste de Shapiro-Wilk) foram analisados através do teste t de Student, para a comparação da média entre os dois grupos. Os dados não paramétricos (distribuição não-normal, com p-valor < 0.05 para o teste de Shapiro-Wilk) foram analisados pelo teste de Mann-Whitney, para a comparação da média entre dois grupos. O nível de significância estatística utilizado foi de $p < 0,05$ (2-sided) e todas as análises foram efetuadas com recurso do software SPSS para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA - versão 20.0).

Para análise da interação entre neuropatias e cefaleias foi realizada uma regressão logística univariada com desfecho neuropatia e uma regressão multivariada ajustada para idade e sexo. Adotou-se um nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico R e Microsoft Excel 365.

3.1.4 Resultados

3.1.4.1 Histórico do Recrutamento ao longo de 10 anos dos Pacientes com DII, DC e RCU

Todos os pacientes que vinham sendo previamente atendidos no ambulatório de doença inflamatória intestinal do Hospital Universitário Walter Cantídio até o ano de 2003, entraram no ponto zero da coorte em 2004, juntamente com os pacientes atendidos inicialmente neste mesmo ano, perfazendo um total de 92 pessoas. De 2005 até 2009, mais 95 pacientes com DII entraram no estudo. De 2010 até o último ano de inclusão (2014) houve o ingresso de 61 novos pacientes que completaram os 248 participantes do presente trabalho (figura 6).

Entre os pacientes com DC, 41 pessoas entraram na coorte no ano 2004, 37 entraram entre 2005 e 2009, e 36 entre 2010 e 2014, totalizando 114 pacientes (figura 7).

No grupo RCU, os ingressantes em 2004 foram 51 pacientes; de 2005 a 2009 entraram 58 e de 2010 a 2014 foram 25 pessoas, perfazendo um total de 134 participantes (figura 8).

Figura 6. Incidência (A) e Prevalência acumulada (B) por ano dos pacientes com DII.

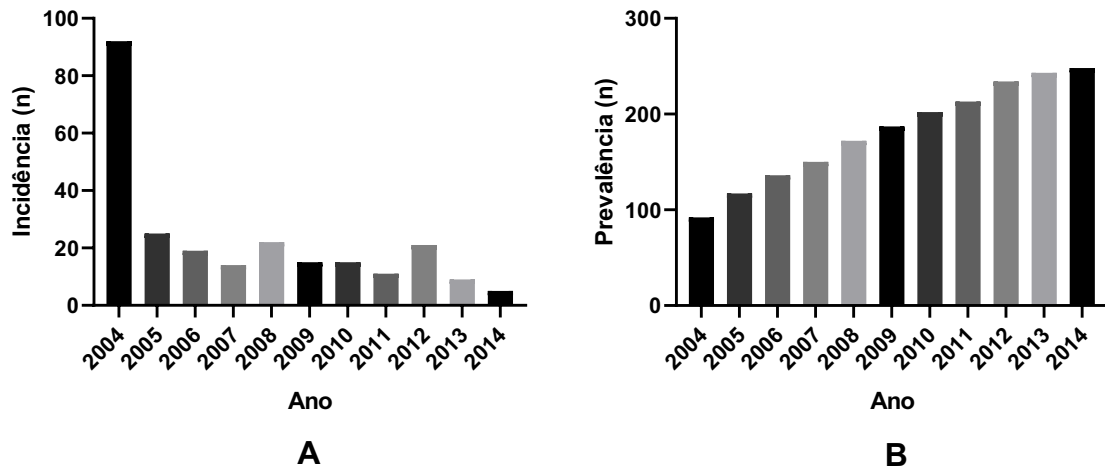


Figura 7. Incidência (A) e Prevalência acumulada (B) por ano dos pacientes com DC.

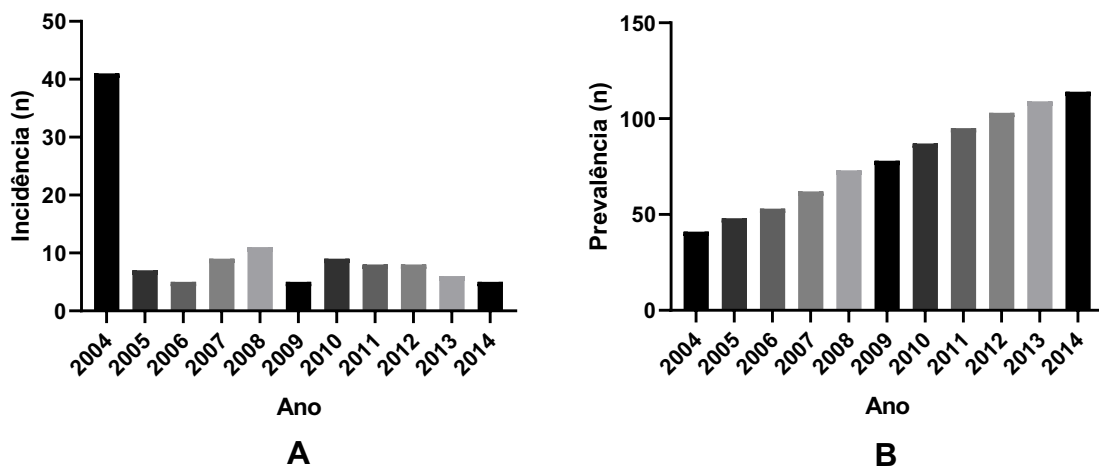
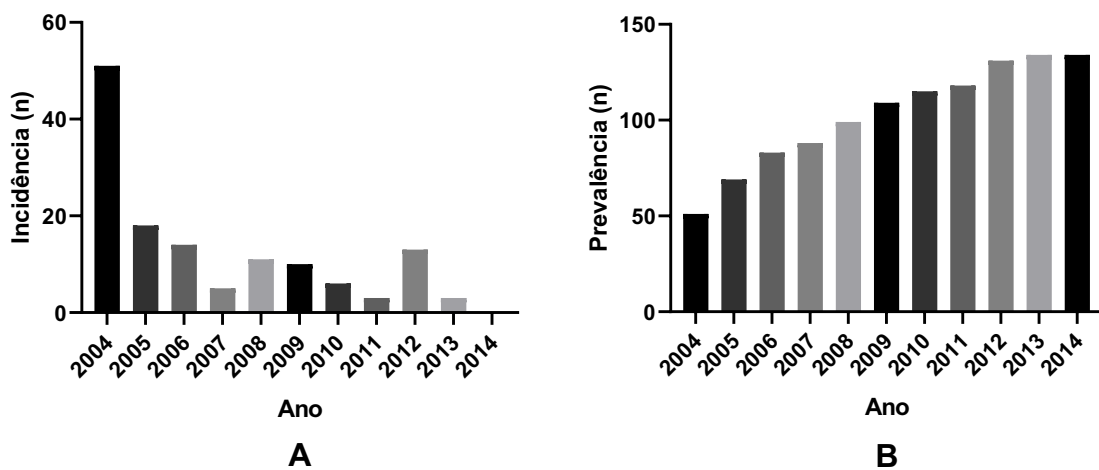


Figura 8. Incidência (A) e Prevalência acumulada (B) por ano dos pacientes com RCU.



3.1.4.2 Avaliação das Variáveis Demográficas e Clínicas dos Pacientes com DII, DC e RCU

A tabela 5 e a figura 9 demonstraram os aspectos demográficos e clínicos dos pacientes com diagnóstico de DII (n=248), estratificados em DC (n=114; 54,0%) e RCU (n=134; 56,0%). Inicialmente evidenciamos uma diferença significativa entre a variável sexo e os pacientes com DC e RCU. Pacientes do sexo feminino foram predominantemente associados ao diagnóstico de RCU (n=81; 60,4%) quando comparados aos pacientes com DC (n=53; 46,5%) (p=0.030). Por outro lado, a ocorrência de DC foi predominantemente do sexo masculino (n=61; 53,5%).

Adicionalmente, identificamos que as médias de idade dos pacientes com DII estratificados nos grupos DC e RCU variaram significativamente (p<0.05). Evidenciamos que pacientes com RCU apresentaram maior média de idade no ano dos primeiros sintomas (38,84±14,60; p<0.001), no ano do diagnóstico da DII (41,11±14,98; p<0.001), no ano de entrada (ponto zero) na coorte (43,22±15,25; p<0.001), no ano de início da coorte em 2004 (40,66±15,88; p<0.001), e no ano final da coorte em 2015 (40,66±15,88; p<0.001).

A tabela 5 contém a descrição de aspectos clínicos e demográficos dos pacientes. Em relação às medidas antropométricas, observamos que os pacientes com RCU apresentaram maior média do IMC no menor peso (20,41±3,36), bem como menor número de desnutridos, ou seja, pacientes com IMC<18,5 quando comparados aos pacientes do grupo DC (n=29, 23,8%) (p<0,001).

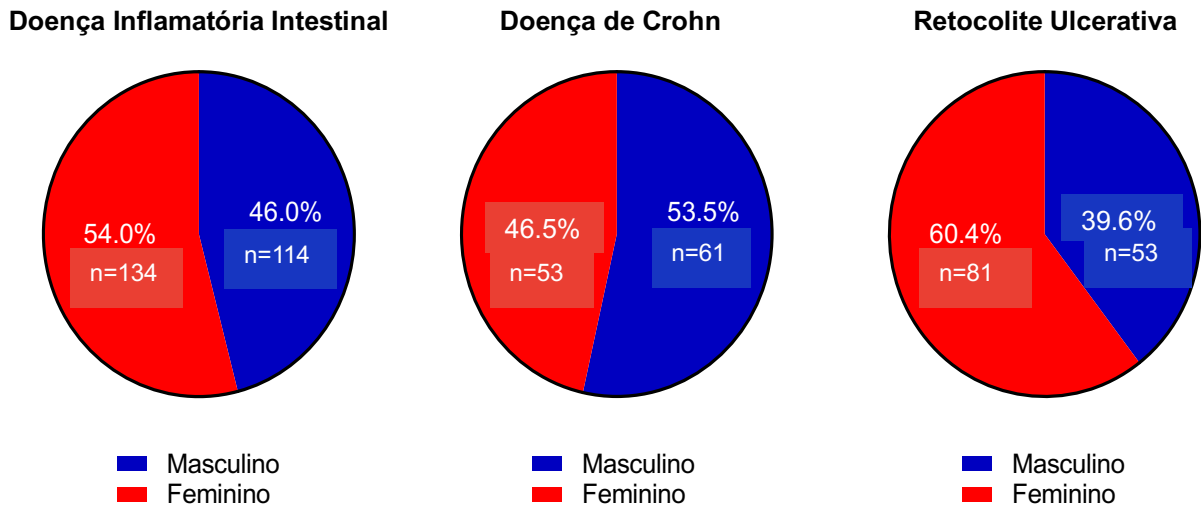
Não identificamos diferenças significativas entre as variáveis naturalidade (p=0.173), intervalo de tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico da DII (delta diagnóstico, p=0.069), etilismo atual (p=0,765), etilismo passado (p=0,680), tabagismo atual (p=0,348) e tabagismo passado (p=0,856) analisadas no presente estudo (Tabela 5).

Tabela 5. Descrição clínico-demográfica dos pacientes com doença inflamatória intestinal.

| Variáveis | DII n=248(%) | DC n=114(%) | RCU n=134(%) | p-valor ** |
|---|-----------------|----------------|-----------------|------------------------------|
| Sexo | | | | |
| Masculino | 114 (46,0) | 61 (53,5) | 53 (39,6) | 0.030^a |
| Feminino | 134 (54,0) | 53 (46,5) | 81 (60,4) | |
| Naturalidade | | | | |
| Capital | 71 (28,6) | 36 (31,6) | 35 (26,1) | 0.173 ^a |
| Interior | 112 (45,2) | 45 (39,5) | 67 (50,0) | |
| Desconhecido | 65 (26,2) | 33 (28,9) | 32 (23,9) | - |
| Tipo de Doença Inflamatória Intestinal | | | | |
| Doença de Crohn | 114 (46,0) | - | - | |
| Retocolite Ulcerativa | 134 (54,0) | - | - | |
| Idade primeiros sintomas (média±dp) | 35,15±14,64 | 30,82±13,51 | 38,84±14,60 | <0.001^b |
| Idade ao Diagnóstico DII (média±dp) | 37,82±14,78 | 33,95±13,62 | 41,11±14,98 | <0.001^b |
| Delta Diagnóstico * (média±dp) | 2,67±4,47 | 3,13±4,76 | 2,27±4,18 | 0.069 ^b |
| Idade no Ponto Zero (média±dp) | 39,92±15,02 | 36,04±13,83 | 43,22±15,25 | <0.001^b |
| Idade em 2004 (média±dp) | 36,96±16,05 | 32,61±15,20 | 40,66±15,88 | <0.001^b |
| Idade em 2015 (média±dp) | 47,96±16,05 | 43,61±15,20 | 51,66±15,88 | <0.001^b |
| Peso Habitual (média±dp) | 64,26±12,50 | 64,80±13,57 | 63,81±11,59 | 0.798 ^b |
| Menor Peso (média±dp) | 51,77±10,65 | 50,47±10,68 | 52,82±10,55 | 0.107 ^b |
| Altura (média±dp) | 1,62±0,09 | 1,63±0,10 | 1,61±0,09 | 0.137 ^b |
| IMC Peso Habitual (média±dp) | 24,46±3,61 | 24,19±3,68 | 24,66±3,55 | 0.163 ^b |
| IMC Menor Peso (média±dp) | 19,76±3,44 | 18,90±3,38 | 20,41±3,36 | 0.001^b |
| IMC Desnutrido (<18.5) | | | | |
| <18.5 | 75 (34,7) | 46 (48,9) | 29 (23,8) | <0.001^a |
| ≥18.5 | 141 (65,3) | 48 (51,1) | 93 (76,2) | |
| Etilismo | | | | |
| Sim | 12 (8,4) | 5 (7,1) | 7 (9,6) | 0.765 ^a |
| Não | 131 (91,6) | 65 (92,9) | 66 (90,4) | |
| Etilismo Passado | | | | |
| Sim | 29 (20,3) | 13 (18,6) | 16 (21,9) | 0.680 ^a |
| Não | 114 (79,7) | 57 (81,4) | 57 (78,1) | |
| Tabagismo | | | | |
| Sim | 21 (14,7) | 8 (11,4) | 13 (17,8) | 0.348 ^a |
| Não | 122 (85,3) | 62 (88,6) | 60 (82,2) | |
| Tabagismo Passado | | | | |
| Sim | 42 (29,4) | 20 (28,6) | 22 (30,1) | 0.856 ^a |
| Não | 101 (70,6) | 50 (71,4) | 51 (69,9) | |

Legenda: n. número absoluto. dp. Desvio padrão. *. Delta diagnóstico significa o intervalo de tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico de DII. **. Associação entre os valores de DC versus RCU. ^a. Teste de Qui-Quadrado de Pearson. ^b. Teste de Mann-Whitney. Valor significativo quando p<0.05. IMC Menor Peso: Cálculo do índice de massa corpórea a partir do menor peso alcançado pelo paciente no decurso da DII.

Figura 9. Sexo dos pacientes com DII, DC e RCU.



3.1.4.3 Avaliação das Terapias Modificadoras da DII, DC e RCU

Entre os diversos aspectos do tratamento de pacientes com DII, investigamos os medicamentos prescritos com maior frequência para o controle da doença.

Conforme demonstrado na tabela 6, constatamos uma variação significativa em seis dos sete tipos de drogas utilizadas pelos pacientes quando estratificados nos grupos DC e RCU ($p < 0,05$). Mais pacientes do grupo RCU fizeram uso de sulfassalazina ($n=94$; 71,6%) que os do grupo DC ($n=40$; 36,7%) ($p < 0,001$). Outrossim, os pacientes do grupo DC usaram mais azatioprina (78,9% x 39,6%; $p < 0,001$), talidomida (15,6% x 2,3%; $p < 0,001$), infliximabe (24,8% x 11,9%; $p = 0,011$), adalimumabe (15,6% x 3,7%; $p = 0,002$) e imunobiológicos (34,9% x 13,4%; $p < 0,001$) que os do grupo RCU.

Não se registrou associação com valor significativo em relação ao uso de mesalazina pelos grupos DC e RCU ($p = 0,234$).

Tabela 6. Descrição das terapias modificadoras da doença inflamatória intestinal.

| Medicamentos | DII n=248(%) | DC n=114(%) | RCU n=134(%) | p-valor^{*, a} |
|-----------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Mesalazina | | | | |
| Sim | 182 (74,9) | 86 (78,9) | 96 (71,6) | 0.234 |
| Não | 61 (25,1) | 23 (21,1) | 38 (28,4) | |
| Sulfassalazina | | | | |
| Sim | 134 (55,1) | 40 (36,7) | 94 (70,1) | <0.001 |
| Não | 109 (44,9) | 69 (63,3) | 40 (29,9) | |
| Azatioprina | | | | |
| Sim | 139 (57,2) | 86 (78,9) | 53 (39,6) | <0.001 |
| Não | 104 (42,8) | 23 (21,1) | 81 (60,4) | |
| Talidomida | | | | |
| Sim | 20 (8,3) | 17 (15,6) | 3 (2,3) | <0.001 |
| Não | 222 (91,7) | 92 (84,4) | 130 (97,7) | |
| Infliximabe | | | | |
| Sim | 43 (17,7) | 27 (24,8) | 16 (11,9) | 0.011 |
| Não | 200 (82,3) | 82 (75,2) | 118 (88,1) | |
| Adalimumabe | | | | |
| Sim | 22 (9,1) | 17 (15,6) | 5 (3,7) | 0.002 |
| Não | 221 (90,9) | 92 (84,4) | 129 (96,3) | |
| Imunobiológico | | | | |
| Sim | 56 (23,0) | 38 (34,9) | 18 (13,4) | <0.001 |
| Não | 187 (77,0) | 71 (65,1) | 116 (86,6) | |

Legenda: n. número absoluto. *. Associação entre os valores de DC versus RCU. ^a. Teste de Qui-Quadrado de Pearson. Valor significativo em negrito quando $p < 0.05$.

3.1.4.4 Avaliação das Comorbidades dos Pacientes com DII, DC e RCU

Esse estudo investigou as diversas comorbidades/condições correlatas encontradas nos pacientes com DII e em seus dois subtipos clínicos. A tabela 7 contém os dados de comorbidades/condições correlatas que foram detectadas com maior frequência. A comorbidade anemia (sim/não) foi avaliada por meio do menor valor da concentração de hemoglobina registrada nos hemogramas de cada paciente. Na avaliação das variáveis pertinentes à vitamina B12 (média±dp; <200 mcg; 200-300 mcg; >300 mcg) foi utilizado como referência o pior valor registrado (tabela 7).

Tabela 7. Descrição das comorbidades e condições correlatas dos pacientes com doença inflamatória intestinal.

| Variáveis | DII n=248(%) | DC n=114(%) | RCU n=134(%) | p-valor * |
|---|-----------------|----------------|-----------------|---------------------------|
| Hipertensão Arterial Sistêmica | | | | |
| Sim | 36 (14,5) | 14 (12,3) | 22 (16,4) | 0.373 ^a |
| Não | 212 (85,5) | 100 (87,7) | 112 (83,6) | |
| Diabetes Mellitus | | | | |
| Sim | 36 (14,5) | 14 (12,3) | 22 (16,4) | 0.373 ^a |
| Não | 212 (85,5) | 100 (87,7) | 112 (83,6) | |
| Intolerância glicose | | | | |
| Sim | 16 (6,5) | 7 (6,1) | 9 (6,7) | 1.000 ^a |
| Não | 232 (93,5) | 107 (93,9) | 125 (93,3) | |
| Diabetes Mellitus + Intolerância a Glicose | | | | |
| Sim | 49 (19,8) | 20 (17,5) | 29 (21,6) | 0.430 ^a |
| Não | 199 (80,2) | 94 (82,5) | 105 (78,4) | |
| Doença Tireoide (hiper/hipotireoidismo) | | | | |
| Sim | 16 (6,5) | 7 (6,1) | 9 (6,7) | 1.000 ^a |
| Não | 232 (93,5) | 107 (93,9) | 125 (93,3) | |
| Doença Tireoide (Hipotireoidismo) | | | | |
| Sim | 14 (5,6) | 6 (5,3) | 8 (6,0) | 1.000 ^a |
| Não | 234 (94,4) | 108 (94,7) | 126 (94,0) | |
| Doença Tireoide (Hipertireoidismo) | | | | |
| Sim | 2 (0,8) | 1 (0,9) | 1 (0,7) | 1.000 ^a |
| Não | 246 (99,2) | 113 (99,1) | 133 (99,3) | |
| Vitamina B12 (média±dp) | 385,88±212,79 | 342,75±207,82 | 428,38±210,50 | 0.003 ^b |
| Vitamina B12 (<200 mcg) | | | | |
| Sim | 28 (20,3) | 20 (29,0) | 8 (11,6) | 0.019 ^a |
| Não | 110 (79,7) | 49 (71,0) | 61 (88,4) | |
| Vitamina B12 (≥200 e <300 mcg) | | | | |
| Sim | 40 (29,0) | 25 (36,2) | 15 (21,7) | 0.091 ^a |
| Não | 98 (71,0) | 44 (63,8) | 54 (78,3) | |
| Vitamina B12 (≥300 mcg) | | | | |
| Sim | 100 (72,5) | 46 (66,7) | 54 (78,3) | 0.182 ^a |
| Não | 38 (27,5) | 23 (33,3) | 15 (21,7) | |
| Vitamina B12 (bem tratada) | | | | |
| Sim | 17 (13,1) | 10 (15,2) | 7 (10,9) | 0.011 ^a |
| Não | 36 (27,7) | 25 (37,9) | 11 (17,2) | |
| Sem necessidade | 77 (59,2) | 31 (47,0) | 46 (71,9) | |
| Anemia (pior dosagem de Hb) | | | | |
| Sim | 153 (64,6) | 65 (60,7) | 88 (67,7) | 0.278 ^a |
| Não | 84 (35,4) | 42 (39,3) | 42 (32,3) | |
| Pior dosagem de Hb (média±dp) | 11,88±7,07 | 11,58±2,42 | 12,13±9,28 | 0.573 ^b |

Legenda: Hb: Hemoglobina; n: número absoluto; dp: Desvio padrão; *. Associação entre os valores de DC versus RCU; ^a. Teste de Qui-Quadrado de Pearson; ^b. Teste de Mann-Whitney; Valor significativo quando p<0.05.

Ficou revelado que três das condições relacionadas à deficiência/tratamento de vitamina B12 nos pacientes estratificados nos grupos DC e RCU apresentaram variações significativas ($p<0,05$). A média de concentração plasmática de vitamina B12 nos pacientes com RCU ($428,38\pm210,50$) foi maior que no grupo DC ($342,75\pm207,82$) ($p=0,003$). A carência de vitamina B12 ($B12<200$) foi mais acentuada no grupo DC ($n=20$; 29%) que no grupo RCU ($n=8$; 11,6%) ($p=0,019$). A ineficácia do tratamento da deficiência de vitamina B12 foi maior entre os pacientes do grupo DC ($n=25$; 37,9%) do que no grupo RCU ($n=11$; 17,2%) ($p=0,011$).

Não foram observados resultados com significância estatística entre as demais variáveis estudadas. Cabe registrar que a anemia foi diagnosticada em 153 (64,6%) dos pacientes com DII, dos quais 88 (67,7%) eram do grupo RCU e 65 (60,7%) do grupo DC ($p=0,278$).

3.1.4.5 Avaliação das Complicações e de Óbitos nos Pacientes com DII, DC e RCU

O seguimento de pacientes com DII, permitiu o estudo da ocorrência de complicações e de óbitos ao longo desta coorte, cujo registro está mostrado na tabela 8. Verificamos que para todas as complicações analisadas foram observadas associações com evidência estatística na comparação entre os pacientes dos grupos DC e RCU ($p<0,05$).

Os pacientes com DC apresentaram mais fistulas perianais ($n=43$; 37,7%) que os portadores de RCU ($n=3$; 2,2%) ($p<0,001$).

Os dados relativos a internações foram também analisados. A média do número de internações no grupo DC ($2,11\pm1,90$) foi maior que no grupo RCU ($1,44\pm1,62$) ($p=0,002$). Da mesma forma, constatou-se que o percentual de pacientes internados com DC ($n=91$; 79,8%) foi maior que os do grupo RCU ($n=91$; 67,9%) ($p=0,043$).

Outras variáveis abordadas no contexto das complicações foram os procedimentos cirúrgicos. Conforme registrado na tabela 8, a média do número de cirurgias foi maior no grupo DC ($0,97\pm1,27$) que no grupo RCU ($0,56\pm0,97$) ($p=0,004$). O número de pacientes com DC submetidos a cirurgia ($n=59$; 51,8%) foi maior que no grupo RCU ($n=48$; 35,8%) ($p=0,014$).

A média da perda de peso (Delta peso), ou seja, a média da diferença entre o peso habitual e o menor peso, foi outra complicação mensurada que se mostrou maior no grupo DC ($14,34\pm9,51$) que nos pacientes com RCU ($11,00\pm6,32$) ($p=0,012$).

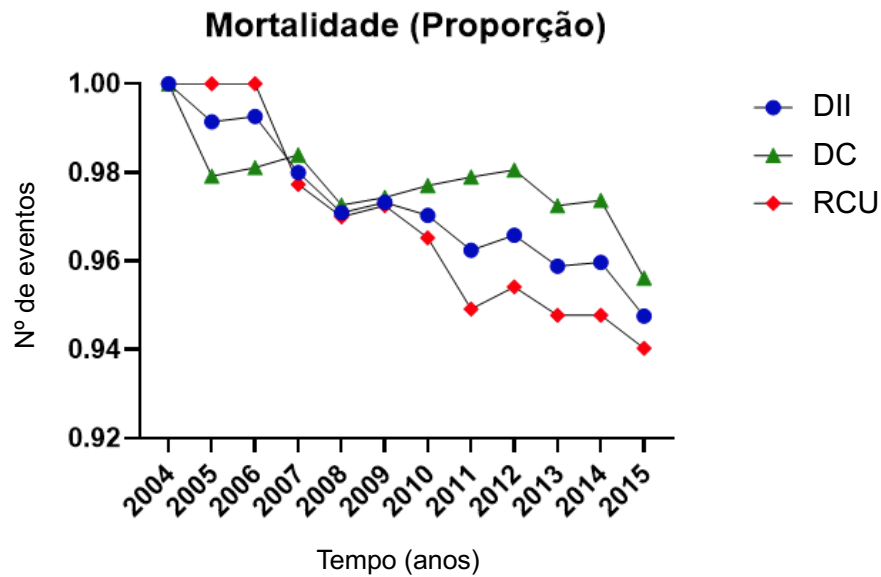
A tabela 8 e as figuras 10 e 11 apresentam dados relativos aos óbitos e taxa de sobrevida ocorridos ao longo da coorte. Dos 13 (5,2%) óbitos registrados, 5 (4,4%) ocorreram no grupo DC e 8 (6,0%) no grupo RCU. Entre as 13 mortes, 3 decorreram de complicações diretas da DII, sendo todos esses pacientes do grupo DC. Não foram reveladas associações significativas nos óbitos em geral ($p=1.000$) e nos óbitos por DII ($p=0,095$). O gráfico da taxa de sobrevida (figura 11) por ano, de 2004 a 2015, mostra que não houve diferença significativa entre os grupos DC e RCU.

Tabela 8. Descrição das complicações e de óbitos nos pacientes com doença inflamatória intestinal.

| Variáveis | DII n=248(%) | DC n=114(%) | RCU n=134(%) | p-valor ^{*, a} |
|--------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|------------------------------|
| Fístula perianal | | | | |
| Sim | 46 (18,5) | 43 (37,7) | 3 (2,2) | <0.001^a |
| Não | 202 (81,5) | 71 (62,3) | 131 (97,8) | |
| Nº de Internações (média±dp) | 1,75±1,78 | 2,11±1,90 | 1,44±1,62 | 0.002^b |
| Internações | | | | |
| Sim | 182 (73,4) | 91 (79,8) | 91 (67,9) | 0.043^a |
| Não | 66 (26,6) | 23 (20,2) | 43 (32,1) | |
| Nº de Cirurgias (média±dp) | 0,75±1,13 | 0,97±1,27 | 0,56±0,97 | 0.004^b |
| Cirurgia | | | | |
| Sim | 107 (43,1) | 59 (51,8) | 48 (35,8) | 0.014^a |
| Não | 141 (56,9) | 55 (48,2) | 86 (64,2) | |
| Morte Geral | | | | |
| Sim | 13 (5,3) | 5 (4,5) | 8 (6,1) | 0.776 ^a |
| Não | 230 (94,7) | 107 (95,5) | 123 (93,9) | |
| Morte por DII | | | | |
| Sim | 3 (1,2) | 3 (2,7) | 0 (0,0) | 0.095 ^a |
| Não | 241 (98,8) | 109 (97,3) | 132 (100,0) | |
| Delta peso (habitual x menor) | 12,50±8,07 | 14,34±9,51 | 11,00±6,32 | 0.012^b |

Legenda: n. número absoluto. dp. Desvio padrão. *. Associação entre os valores de DC versus RCU. ^a. Teste de Qui-Quadrado de Pearson. ^b. Teste de Mann-Whitney. Valor significativo quando $p<0.05$.

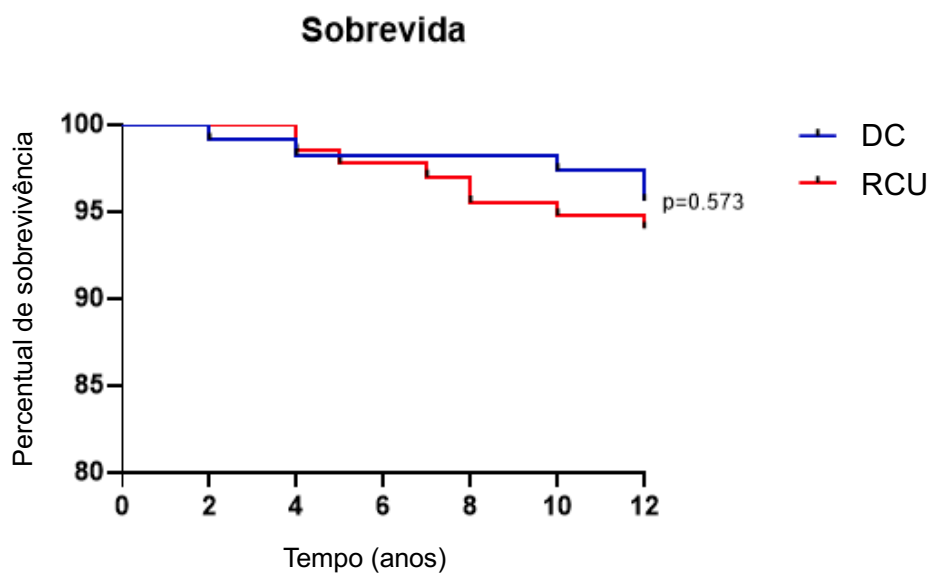
Figura 10. Mortalidade proporcional dos pacientes com DII, DC e RCU.



As curvas de mortalidade proporcional foram calculadas a partir da aplicação da fórmula:

$$1 - \frac{\text{mortes}}{\text{total de pacientes}}$$

Figura 11. Curva comparativa da taxa de sobrevivência dos pacientes com DC e RCU ao longo de 11 anos (Kaplan-Meier survival curve).



3.1.4.6 Avaliação do Nível de Gravidade dos Pacientes com DII, DC e RCU

O nível de gravidade da DII foi avaliado no início da coorte e no final da coorte, como demonstrado na tabela 9. Neste contexto, alguns pacientes também tiveram registro de avaliação da gravidade entre o início e o final do estudo. Encontramos uma diferença significativa entre a variável gravidade no início da coorte e os pacientes com DC e RCU. Mais pacientes com DC tiveram doença grave no início (n=56; 49,1%) do que aqueles padecidos de RCU (n=16; 11,9%) ($p<0,001$). Uma situação parecida se manteve no final da coorte: mais pacientes com DC manifestaram condição grave (n=15; 13,2%) do que os do grupo RCU (n=10; 7,5%) ($p=0,003$).

Tabela 9. Descrição da gravidade do paciente com doença inflamatória intestinal.

| Variáveis | DII n=248(%) | DC n=114(%) | RCU n=134(%) | p-valor ^{*, a} |
|------------------------|-----------------|----------------|-----------------|-------------------------|
| Gravidade DII – Início | | | | |
| Remissão | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | <0.001 |
| Leve | 123 (49,6) | 33 (28,9) | 90 (67,2) | |
| Moderado | 53 (21,4) | 25 (21,9) | 28 (20,9) | |
| Grave | 72 (29,0) | 56 (49,1) | 16 (11,9) | |
| Gravidade DII – Meio | | | | |
| Remissão | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1.000 |
| Leve | 2 (10,0) | 1 (8,3) | 1 (12,5) | |
| Moderado | 3 (15,0) | 2 (16,7) | 1 (12,5) | |
| Grave | 15 (75,0) | 9 (75,0) | 6 (75,0) | |
| Gravidade DII – Final | | | | |
| Remissão | 99 (39,9) | 49 (43,0) | 50 (37,3) | 0.003 |
| Leve | 103 (41,5) | 35 (30,7) | 68 (50,7) | |
| Moderado | 21 (8,5) | 15 (13,2) | 6 (4,5) | |
| Grave | 25 (10,1) | 15 (13,2) | 10 (7,5) | |

Legenda: n. número absoluto. *. Associação entre os valores de DC versus RCU. ^a. Teste de Qui-Quadrado de Pearson. Valor significativo quando $p<0.05$.

3.1.4.7 Avaliação das MEI Não Neurológicas em Pacientes com DII, DC e RCU

Confirmando os relatos da literatura médica, o caráter multissistêmico da DII foi demonstrado na avaliação desta coorte de pacientes e registrado na tabela 10. Entre os pacientes estudados nesta coorte, 150 (60,5%) apresentaram algum tipo de manifestação extraintestinal não neurológica. Entretanto, para todas MEI diagnosticadas, não constatamos qualquer associação com valor significativo ao estratificar os pacientes nos subtipos DC e RCU. Ainda assim, os dados permitem inferir a existência de algumas MEI não neurológicas com tendência para se manifestar com maior frequência em um dos subtipos clínicos da DII.

As manifestações articulares (artralgia/artrite/artrose), embora sem diferença estatisticamente significativa, parecem acometer mais pacientes com RCU (n=50; 37,3%) do que com DC (n=36; 31,6%) (p=0,055). Idem em relação à colangite esclerosante primária, que apresentou maior tendência a surgir no decorrer da RCU (n=7; 5,2%) do que na DC (n=1; 0,9%) (p=0,053).

Tabela 10. Manifestações extra-intestinais (MEI) não neurológicas em pacientes com DII, DC e RCU.

| MEI NÃO NEUROLÓGICAS | DII n=248(%) | DC n=114(%) | RCU n=134(%) | p-valor ^{*,a} |
|---------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|------------------------|
| Qualquer MEI não neuro | 150 (60,5) | 63 (55,3) | 87 (64,9) | 0.120 |
| Doenças reumatológicas | 114 (46,0) | 50 (43,9) | 64 (47,8) | 0.538 |
| Artralgia/artrite/artrose | 86 (34,7) | 36 (31,6) | 50 (37,3) | 0.055 |
| Osteopenia/osteoporose | 17 (6,9) | 8 (7,0) | 9 (6,7) | 0.925 |
| Lombalgia/cervicalgia | 10 (4,0) | 3 (2,6) | 7 (5,2) | 0.301 |
| Sacroileíte | 8 (3,2) | 5 (4,4) | 3 (2,2) | 0.340 |
| Espondilite anquilosante | 6 (2,4) | 3 (2,6) | 3 (2,2) | 0.840 |
| Fibromialgia | 6 (2,4) | 4 (3,5) | 2 (1,5) | 0.303 |
| Hepatite autoimune | 2 (0,8) | 1 (0,9) | 1 (0,7) | 0.908 |
| Pancreatite autoimune | 1 (0,4) | 1 (0,9) | 0 (0,0) | 0.908 |
| Colangite Esclerosante Primária (CEP) | 8 (3,2) | 1 (0,9) | 7 (5,2) | 0.053 |
| Nefrolitíase | 13 (5,2) | 8 (7,0) | 5 (3,7) | 0.247 |
| Colelitíase | 5 (2,0) | 1 (0,9) | 4 (3,0) | 0.239 |
| Blefarite | 1 (0,4) | 1 (0,9) | 0 (0,0) | 0.908 |
| Aftas orais | 9 (3,6) | 3 (2,6) | 6 (4,5) | 0.438 |
| Queilite angular | 1 (0,4) | 1 (0,9) | 0 (0,0) | 0.908 |
| Vitiligo | 4 (1,6) | 1 (0,9) | 3 (2,2) | 0.396 |
| Eritema nodoso | 4 (1,6) | 2 (1,8) | 2 (1,5) | 0.870 |
| Pênfigo vulgar | 1 (0,4) | 0 (0,0) | 1 (0,7) | 0.908 |
| Pioderma gangrenoso | 4 (1,6) | 3 (2,6) | 1 (0,7) | 0.240 |
| Psoríase | 1 (0,4) | 1 (0,9) | 0 (0,0) | 0.908 |
| Trombose venosa profunda | 4 (1,6) | 3 (2,6) | 1 (0,7) | 0.240 |

Legenda: n. número absoluto. *. Associação entre os valores de DC versus RCU. ^a. Teste de Qui-Quadrado de Pearson. Valor significativo em negrito quando p<0.05.

3.1.4.8 Avaliação das Condições Autoimunes nos Pacientes com DII, DC e RCU

A tabela 11 lista as diversas condições autoimunes, incluindo MEI neurológicas, MEI não neurológicas e doenças associadas, que foram identificadas nos pacientes com DII. Essa avaliação é justificada pelo registro na literatura de evidências de risco aumentado de afecções autoimunes nos pacientes com DII e vice-versa, além da própria fisiopatologia da DII caracterizada como afecção com disfunção imunomediada.

Tabela 11. Descrição das condições autoimunes (manifestações extra-intestinais e doenças associadas) no paciente com doença inflamatória intestinal.

| Variáveis | DII n=248(%) | DC n=114(%) | RCU n=134(%) | p-valor ^{*, a} |
|--|-----------------|----------------|-----------------|-------------------------|
| Hepatite Autoimune | | | | |
| Sim | 2 (0,8) | 1 (0,9) | 1 (0,7) | 1.000 |
| Não | 246 (99,2) | 113 (99,1) | 133 (99,3) | |
| Pancreatite Autoimune | | | | |
| Sim | 1 (0,4) | 1 (0,9) | 0 (0,0) | 0.460 |
| Não | 247 (99,6) | 113 (99,1) | 134 (100,0) | |
| Colangite Esclerosante Primária | | | | |
| Sim | 8 (3,2) | 1 (0,9) | 7 (5,2) | 0.053 |
| Não | 240 (96,8) | 113 (99,1) | 127 (94,8) | |
| Aftas Orais | | | | |
| Sim | 9 (3,6) | 3 (2,6) | 6 (4,5) | 0.513 |
| Não | 239 (96,4) | 111 (97,4) | 128 (95,5) | |
| Vitiligo | | | | |
| Sim | 5 (2,0) | 1 (0,9) | 4 (3,0) | 0.378 |
| Não | 243 (98,0) | 113 (99,1) | 130 (97,0) | |
| Psoríase | | | | |
| Sim | 1 (0,4) | 1 (0,9) | 0 (0,0) | 0.460 |
| Não | 247 (99,6) | 113 (99,1) | 134 (100,0) | |
| Miastenia gravis | | | | |
| Sim | 2 (0,8) | 1 (0,9) | 1 (0,7) | 1.000 |
| Não | 246 (99,2) | 113 (99,1) | 133 (99,3) | |
| Esclerose Múltipla | | | | |
| Sim | 2 (0,8) | 2 (1,8) | 0 (0,0) | 0.210 |
| Não | 246 (99,2) | 112 (98,2) | 134 (100,0) | |
| Lúpus Eritematoso Sistêmico | | | | |
| Sim | 1 (0,4) | 0 (0,0) | 1 (0,7) | 1.000 |
| Não | 247 (99,6) | 114 (100,0) | 133 (99,3) | |
| Artrite Reumatoide | | | | |
| Sim | 5 (2,0) | 2 (1,8) | 3 (2,2) | 1.000 |
| Não | 243 (98,0) | 112 (98,2) | 131 (97,8) | |
| Artrite Reumatoide Juvenil | | | | |
| Sim | 1 (0,4) | 1 (0,9) | 0 (0,0) | 0.460 |
| Não | 247 (99,6) | 113 (99,1) | 134 (100,0) | |
| Esclerodermia | | | | |
| Sim | 1 (0,4) | 0 (0,0) | 1 (0,7) | 1.000 |
| Não | 247 (99,6) | 114 (100,0) | 133 (99,3) | |
| Doença celíaca | | | | |
| Sim | 2 (,8) | 2 (1,8) | 0 (0,0) | 0.210 |
| Não | 246 (99,2) | 112 (98,2) | 134 (100,0) | |
| Hipotiroidismo | | | | |
| Sim | 15 (6,0) | 7 (6,1) | 8 (6,0) | 1.000 |
| Não | 233 (94,0) | 107 (93,9) | 126 (94,0) | |
| Síndrome de Guillain-Barré | | | | |
| Sim | 1 (0,4) | 1 (0,9) | 0 (0,0) | 0.460 |
| Não | 247 (99,6) | 113 (99,1) | 134 (100,0) | |
| Número de condições autoimunes | | | | |
| 0 | 200 (80,6) | 92 (80,7) | 108 (80,6) | 0.857 |
| 1 | 41 (16,5) | 20 (17,5) | 21 (15,7) | |
| 2 | 6 (2,4) | 2 (1,8) | 4 (3,0) | |
| 3 | 1 (0,4) | 0 (0,0) | 1 (0,7) | |

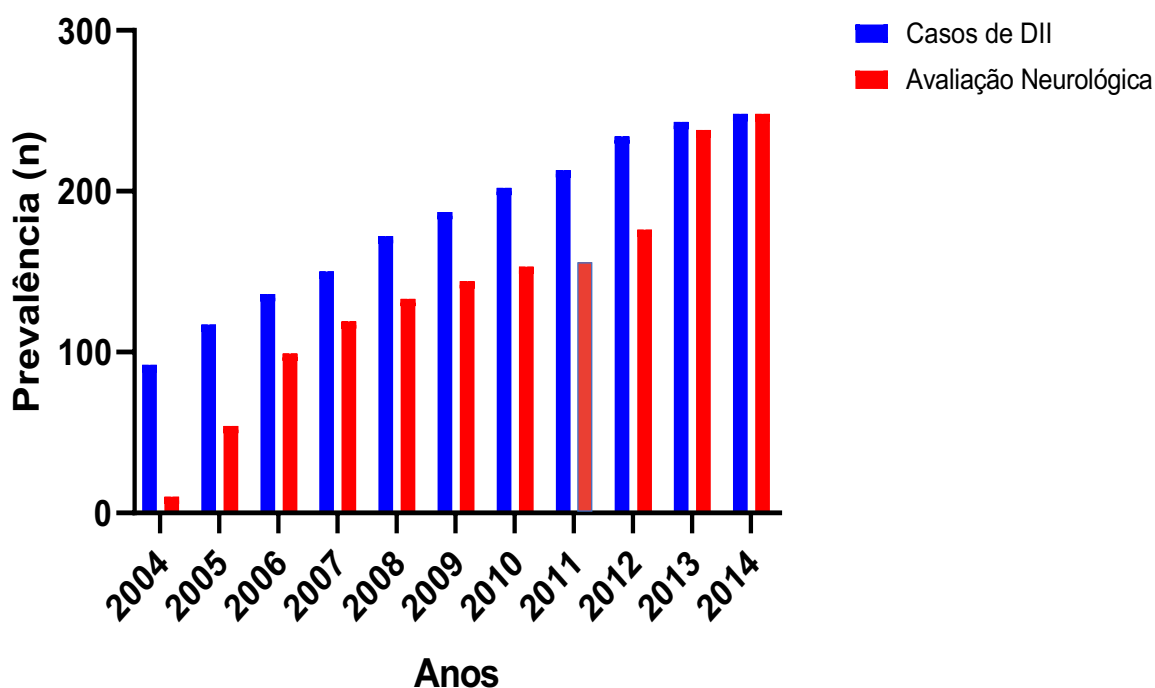
Legenda: n. número absoluto. *. Associação entre os valores de DC versus RCU. ^a. Teste de Qui-Quadrado de Pearson. Valor significativo quando p<0.05.

Entre os 248 pacientes com DII, 48 (19,4%) deles foram acometidos por pelo menos um dos 15 diferentes tipos de condições autoimunes diagnosticadas. Apesar dessa diversidade de agravos autoimunes, nenhuma variável estudada apresentou associação com significância estatística na estratificação entre os subtipos clínicos DC e RCU.

3.1.4.9 Histórico da Primeira Avaliação e Seguimento Neurológico dos Pacientes com DII

A figura 12 apresenta o número acumulado de pacientes com DII atendidos para avaliação neurológica. Percebe-se a ausência do atendimento de novos pacientes em 2011. Este hiato da avaliação neurológica ocorreu por ausência do idealizador da coorte no referido ano.

Figura 12. Prevalência acumulada por ano no ponto zero e no ano da 1ª avaliação neurológica dos pacientes com DII.



3.1.4.10 Avaliação dos Agravos Neurológicos em Pacientes com DII, DC e RCU no início e no final da Coorte

A tabela 12 contém a síntese dos agravos neurológicos detectados no início e ao final da coorte, tanto no total de pacientes com DII, quanto na estratificação dos subtipos clínicos DC e RCU.

Chamam a atenção tanto a diversidade de agravos ao SNC e ao SNP, quanto o número de pacientes com DII afetados no início (n=123, 49,6%) e no final da coorte (n=206, 83,1%). Quando se retira a condição cefaleia, esses dados de início e fim da coorte se reduzem para, respectivamente, 18,5% (n=46) e 73% (n=154) nos pacientes com DII.

Visto que síncope, embora sendo achado de natureza neurológica, pode ter diversas causas de origem não neurológica, e que a condição hipoacusia pode também ser consequente a uma plêiade de causas não neurológicas, analisamos também os 3 grupos quanto a qualquer agravo neurológico sem cefaleia, sem síncope e sem hipoacusia. Nesta circunstância, o resultado encontrado foi que, respectivamente no início e no final da coorte, 11,7% (n=29) e 59,3% (n=147) dos pacientes com DII apresentavam algum agravo neurológico.

A tabela 12 registra outro dado importante: no início da coorte não havia em quaisquer dos 248 pacientes, casos diagnosticados com neuropatia periférica (de qualquer tipo)[#], síndrome de pernas inquietas, neuralgia do V par, mielopatia, mieloneuropatia, neuropatia autonômica, miopatia, paralisia hipocalêmica, miastenia gravis, demência vascular, coreia, doença de Alzheimer, radiculopatia, tremor postural, tremor essencial e trombose venosa central.

*[#]No presente estudo, o uso do termo **neuropatia periférica** abrange tanto as neuropatias periféricas com diagnóstico clínico bem estabelecido, como inclui as anormalidades neurofisiológicas subclínicas, bem como axonopatias distais autonômicas traumáticas resultantes de trabalho manual, de atividade esportiva ou de sequelas de transtornos metabólicos ou iatrogênicos diversos que determinaram anormalidades no Teste do Enrugamento Cutâneo (TEC) sem clínica definida.*

Na comparação entre o diagnóstico de agravos neurológicos firmados ao final da coorte com aqueles identificados no início do estudo no grupo DII, foram observadas diferenças significativas nas seguintes manifestações (ou grupo de agravos): qualquer agravo neurológico (p<0.001), qualquer agravo neurológico sem cefaleia (p<0.001), qualquer agravo neurológico sem cefaleia, síncope e hipoacusia (p<0.001), cefaleia tensional (p=0.008), neuropatia periférica (p<0.001), neuropatia de fibras finas (p<0.001), neuropatia de fibras grossas (p<0.001), polineuropatia (p<0.001), mononeuropatia (p<0.001), síndrome das pernas inquietas (p=0.001), mieloneuropatia (p=0.003) e radiculopatia (p=0.032).

Na avaliação dos pacientes ao final da coorte, não detectamos diferenças estatisticamente significativas entre os diversos agravos neurológicos e os pacientes com DC e RCU.

Tabela 12. Agravos neurológicos em pacientes com DII, DC e RCU no início e no final da coorte.

| AGRAVOS NEUROLÓGICOS | INÍCIO | | | FINAL | | | p-valor*, ^a | p-valor*, ^b |
|--|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|------------------------|------------------------|
| | DII n=248(%) | DC n=114(%) | RCU n=134(%) | DII n=248(%) | DC n=114(%) | RCU n=134(%) | | |
| Qualquer agravo neurológico | 123 (49,6) | 52 (45,6) | 71 (53,0) | 206 (83,1) | 93 (81,6) | 113 (84,3) | 0.565 | <0.001 |
| Qualquer agravo neurológico sem cefaleia | 46 (18,5) | 21 (18,4) | 25 (18,7) | 154 (73,0) | 74 (64,9) | 80 (59,7) | 0.399 | <0.001 |
| Qualquer agravo neurológico sem cefaleia, síncope e hipoacusia | 29 (11,7) | 13 (11,4) | 16 (11,9) | 147 (59,3) | 71 (62,3) | 76 (56,7) | 0.374 | <0.001 |
| Cefaleia | 91 (36,7) | 37 (32,5) | 54 (40,3) | 109 (44,0) | 44 (38,6) | 65 (48,5) | 0.117 | 0.099 |
| Cefaleia tensional | 20 (8,1) | 5 (4,4) | 15 (11,2) | 39 (15,7) | 15 (13,2) | 24 (17,9) | 0.305 | 0.008 |
| Enxaqueca | 60 (24,2) | 25 (21,9) | 35 (26,1) | 67 (27,0) | 27 (23,7) | 40 (29,9) | 0.275 | 0.471 |
| Neuropatia periférica | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 122 (49,2) | 58 (47,4) | 64 (50,7) | 0.595 | <0.001 |
| Neuropatia de Fibras Finas | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 60 (24,2) | 28 (21,9) | 32 (26,1) | 0.442 | <0.001 |
| Neuropatia de Fibras Grossas | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 66 (26,6) | 30 (25,4) | 36 (27,6) | 0.699 | <0.001 |
| Polineuropatia | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 42 (16,9) | 21 (18,4) | 21 (15,7) | 0.565 | <0.001 |
| Síndrome de Guillain-Barré | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,4) | 1 (0,9) | 0 (0,0) | 0.908 | 1.000 |
| Mononeuropatia | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 34 (13,7) | 12 (10,5) | 22 (16,4) | 0.178 | <0.001 |
| Síndrome das Pernas Inquietas | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 12 (4,8) | 3 (2,6) | 9 (6,7) | 0.135 | 0.001 |
| Epilepsia | 15 (6,0) | 8 (7,0) | 7 (5,2) | 18 (7,3) | 10 (8,8) | 8 (6,0) | 0.554 | 0.588 |
| AVC/AIT | 6 (2,4) | 4 (3,5) | 2 (1,5) | 11 (4,4) | 5 (4,4) | 6 (4,5) | 0.925 | 0.217 |
| Paralisia de Bell | 9 (3,6) | 3 (2,6) | 6 (4,5) | 9 (3,6) | 3 (2,6) | 6 (4,5) | 0.438 | 1.000 |
| Hipoacusia | 15 (6,0) | 5 (4,4) | 10 (7,5) | 18 (7,3) | 8 (7,0) | 10 (7,5) | 0.892 | 0.588 |
| Neuralgia do V par | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,4) | 0 (0,0) | 1 (0,7) | 0.908 | 1.000 |
| Síncope | 6 (2,4) | 3 (2,6) | 3 (2,2) | 7 (2,8) | 4 (3,5) | 3 (2,2) | 0.547 | 0.788 |
| Mieloneuropatia | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 11 (4,4) | 8 (7,0) | 3 (2,2) | 0.068 | 0.003 |
| Mielopatia | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,4) | 1 (0,9) | 0 (0,0) | 0.908 | 1.000 |
| NP autonômica | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (0,8) | 1 (0,9) | 1 (0,7) | 0.908 | 0.562 |
| Vestibulopatia | 1 (0,4) | 0 (0,0) | 1 (0,7) | 4 (1,6) | 0 (0,0) | 4 (3,0) | 0.239 | 0.177 |
| Miopatia | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 4 (1,6) | 3 (2,6) | 1 (0,7) | 0.240 | 0.177 |
| Paralisia hipocalêmica | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (0,8) | 2 (1,8) | 0 (0,0) | 0.469 | 0.562 |
| D. desmielinizante | 1 (0,4) | 1 (0,9) | 0 (0,0) | 6 (2,4) | 4 (3,5) | 2 (1,5) | 0.303 | 0.057 |
| Esclerose múltipla | 1 (0,4) | 1 (0,9) | 0 (0,0) | 2 (0,8) | 0 (0,0) | 2 (1,5) | 0.658 | 0.562 |
| Miastenia gravis | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (0,8) | 1 (0,9) | 1 (0,7) | 0.908 | 0.562 |
| Demência vascular | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,4) | 1 (0,9) | 0 (0,0) | 0.908 | 1.000 |
| Coreia | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,4) | 0 (0,0) | 1 (0,7) | 0.908 | 1.000 |
| D. Alzheimer | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,4) | 0 (0,0) | 1 (0,7) | 0.908 | 1.000 |
| Síndrome de Asperger | 1 (0,4) | 1 (0,9) | 0 (0,0) | 1 (0,4) | 1 (0,9) | 0 (0,0) | 0.908 | 1.000 |
| Poliomielite | 2 (0,8) | 0 (0,0) | 2 (1,5) | 2 (0,8) | 0 (0,0) | 2 (1,5) | 0.908 | 1.000 |
| Radiculopatia | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 7 (2,8) | 4 (3,5) | 3 (2,2) | 0.547 | 0.032 |
| Tremor postural | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 4 (1,6) | 3 (2,6) | 1 (0,7) | 0.240 | 0.177 |
| Tremor essencial | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,4) | 1 (0,9) | 0 (0,0) | 0.908 | 1.000 |
| Trombose venosa cerebral | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,4) | 1 (0,9) | 0 (0,0) | 0.908 | 1.000 |

Legenda: n. número absoluto. ^a. Associação entre os valores de DC versus RCU no momento final. ^b. Associação entre DII no início e DII no final da coorte. *. Teste de Qui-Quadrado de Pearson. Valor significativo em negrito quando $p < 0.05$.

3.1.4.11 Avaliação dos Subtipos de Neuropatias Periféricas e de Mieloneuropatias Associados com DII, DC e RCU

Entre os agravos neurológicos que afetam o SNP, as neuropatias periféricas se apresentam como as afecções mais comuns em pacientes com DII, manifestando-se na forma de uma grande variedade de subtipos, tal como os encontrados ao longo da presente coorte e discriminados na tabela 13. As mieloneuropatias, embora menos comuns, foram diagnosticadas em 11 pacientes com DII.

Conforme demonstrado, observamos diferenças significativas entre os grupos DC e RCU para as condições síndrome do túnel do carpo e mieloneuropatia ($p < 0,05$). Os pacientes com DC foram mais acometidos por mieloneuropatia ($p = 0,014$) menos afetados por síndrome do túnel do carpo ($p = 0,026$) do que os portadores de RCU.

Não verificamos diferenças entre DC e RCU em relação às demais formas variantes de neuropatias periféricas.

Tabela 13. Tipos de neuropatia periférica e mieloneuropatia em pacientes com DII, DC e RCU.

| | DII n=248(%) | DC n=114(%) | RCU n=134(%) | p-valor^{*, a} |
|---|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Neuropatia periférica | 122 (49,2) | 58 (50,9) | 64 (47,8) | 0.624 |
| Neuropatia de fibras finas (NFF) | 60 (24,2) | 28 (24,6) | 32 (23,9) | 0.900 |
| NFF sintomática | 47 (19,0) | 22 (19,3) | 25 (18,9) | 0.897 |
| NFF incidental | 13 (5,2) | 6 (5,3) | 7 (5,2) | 0.988 |
| Neuropatia com envolvimento perioral | 5 (2,0) | 4 (3,5) | 1 (0,7) | 0.122 |
| Neuropatia de fibras grossas (NFG) | 66 (26,6) | 30 (26,3) | 36 (26,9) | 0.922 |
| Polineuropatia | 42 (16,9) | 21 (18,4) | 21 (15,7) | 0.565 |
| Mononeuropatia | 34 (13,7) | 12 (10,5) | 22 (16,4) | 0.178 |
| Síndrome do túnel do carpo | 27 (10,9) | 7 (6,1) | 20 (14,9) | 0.026 |
| Outros tipos | 8 (3,2) | 5 (4,4) | 3 (2,2) | 0.340 |
| Mieloneuropatia | 11 (4,4) | 9 (7,9) | 2 (1,5) | 0.014 |

Legenda: n. número absoluto. *. Associação entre os valores de DC versus RCU. ^a. Teste de Qui-Quadrado de Pearson. Valor significativo quando $p < 0.05$.

3.1.4.12 Análise dos Tipos de Neuropatia Periférica e de Mieloneuropatia entre os Quinquênios 2004-2009 e 2010-2014 nos Pacientes com DII, DC e RCU

Ao compararmos o seguimento dos pacientes que entraram nos 5 primeiros anos da coorte (2004-2009), com o acompanhamento dos 5 anos posteriores (2010-2014), observamos algumas diferenças que podem ter tido impacto nos vários aspectos da evolução da DII e de

suas complicações. Uma das diferenças se deveu ao início do uso de imunobiológicos (o infliximabe passou a ser disponibilizado para os pacientes do Sistema Único de Saúde entre os anos de 2009 e 2010). Outras diferenças aconteceram com a aplicação do Teste do Enrugamento Cutâneo (TEC), cujo uso se intensificou no segundo quinquênio da coorte para auxiliar o diagnóstico de neuropatias de fibras finas (NFF), bem como em relação à menor frequência das avaliações neurológicas por paciente nos últimos 5 anos devido ao aumento significativo do número de pacientes atendidos no ambulatório de DII (viés de vigilância?).

Na comparação entre os pacientes que ingressaram entre 2004-2009 com os do quinquênio 2010-2014, verificamos diferença significativa na comparação entre os pacientes com DII em relação aos diagnósticos de NFF incidental e de mononeuropatias ($p < 0,05$). Mais pacientes com DII do segundo quinquênio tiveram NFF incidental ($p = 0,011$) e menos mononeuropatias ($p = 0,021$) do que os do primeiro quinquênio.

Tabela 14. Tipos de neuropatia periférica e mieloneuropatia nos intervalos 2004-2009 e 2010-2014 em pacientes com DII, DC e RCU.

| | DII (n=248) | | | DC (n=114) | | | RCU (n=134) | | |
|--------------|-----------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------|
| | 2004-2009 n=187(%) | 2010-2014 n=61(%) | p-valor *, ^a | 2004-2009 n=78(%) | 2010-2014 n=36(%) | p-valor *, ^a | 2004-2009 n=109(%) | 2010-2014 n=25(%) | p-valor *, ^a |
| NP | 96(51,3) | 26(42,6) | 0.237 | 42(53,8) | 16(44,4) | 0.350 | 54(49,5) | 10(40) | 0.389 |
| NFF | 43(23) | 18(29,5) | 0.305 | 19(24,4) | 10(27,8) | 0.696 | 24(22) | 8(32) | 0.291 |
| NFFs | 37(19,8) | 11(18) | 0.763 | 17(21,8) | 6(16,7) | 0.525 | 20(18,3) | 5(20) | 0.848 |
| NFFi | 6(3,2) | 7(11,5) | 0.011 | 2(2,6) | 4(11,1) | 0.057 | 4(3,7) | 3(12) | 0.091 |
| NPP | 5(2,7) | 0(0,0) | 0.636 | 4(5,1) | 0(0,0) | 0.568 | 1(0,9) | 0(0,0) | 0.251 |
| NFG | 55(29,4) | 11(18) | 0.080 | 23(29,5) | 7(19,4) | 0.257 | 32(29,4) | 4(16) | 0.174 |
| PN | 34(18,2) | 8(13,1) | 0.359 | 15(19,2) | 6(16,7) | 0.742 | 19(17,4) | 2(8) | 0.242 |
| MN | 31(16,6) | 3(4,9) | 0.021 | 11(14,1) | 1(2,8) | 0.067 | 20(18,3) | 2(8) | 0.207 |
| STC | 24(12,8) | 3(4,9) | 0.084 | 6(7,7) | 1(2,8) | 0.309 | 18(16,5) | 2(8) | 0.281 |
| OMN | 7(3,7) | 1(1,6) | 0.419 | 5(6,4) | 0(0,0) | 0.419 | 2(1,8) | 1(4) | 0.509 |
| MIELO | 8(4,3) | 3(4,9) | 0.833 | 7(9,0) | 2(5,6) | 0.529 | 1(0,9) | 1(4) | 0.251 |

Legenda: n. número absoluto. *. Associação entre os valores de 2004-2009 versus 2010-2014. ^a. Teste de Qui-Quadrado de Pearson. Valor significativo quando $p < 0,05$; NP: Neuropatia periférica; NFF: Neuropatia de fibras finas; NFFs: Neuropatia de fibras finas sintomática; NFFi: Neuropatia de fibras finas incidental; NPP: neuropatia com envolvimento perioral; NFG: Neuropatia de fibras grossas; PN: Polineuropatia; MN: Mononeuropatia; STC: Síndrome do túnel do carpo; OMN: Outras mononeuropatias; MIELO: Mieloneuropatia.

3.1.4.13 Avaliação da Interação entre a Concentração Plasmática e Vitamina B12 com a Ocorrência de Neuropatia Periférica, Mieloneuropatia e Síndrome das Pernas Inquietas em Pacientes com DII, DC e RCU

A tabela 15 mostra os resultados da interação entre a pior concentração de vitamina B12 (nos níveis < 200mcg, entre 200-300mcg, ≥ 300 mcg) e neuropatia periférica (e seus principais subtipos), mieloneuropatia e síndrome das pernas inquietas nos grupos DII, DC e RCU. Ela revelou duas diferenças significativas quando comparados os pacientes em relação aos níveis de vitamina B12. Ficou demonstrada a associação entre mieloneuropatia e baixa concentração de vitamina B12, tanto no grupo com DII-B12<200mcg ($p<0.0001$), quanto no grupo com DII-B12<300mcg quando comparados aos pacientes DII-B12 ≥ 300 mcg.

No caso da avaliação dos resultados em relação à síndrome das pernas inquietas, a despeito da inexistência de diferença significativa, pode-se observar certa tendência a se manifestar predominantemente em pacientes que atingiram níveis muito baixos de vitamina B12 (DII-B12<200 versus DII-B12 ≥ 300 mcg, $p=0.066$).

Tabela 15. Interação entre a pior concentração de vitamina B12 e tipos de neuropatia periférica, mieloneuropatia e síndrome das pernas inquietas em pacientes com DII, DC e RCU.

| | B12<200mcg | | | B12<300mcg | | | B12 ≥ 300 mcg | | | p-valor *, ^a | |
|--------------|------------|----|-----|------------|----|-----|--------------------|----|-----|-----------------------------|-----------------------------|
| | DII | DC | RCU | DII | DC | RCU | DII | DC | RCU | B12<200 x B12 ≥ 300 | B12<300 x B12 ≥ 300 |
| N | 28 | 20 | 8 | 60 | 38 | 22 | 81 | 33 | 48 | | |
| NP | 19 | 13 | 6 | 35 | 24 | 11 | 45 | 19 | 26 | 0.256 | 0.742 |
| NFF | 8 | 7 | 1 | 17 | 13 | 4 | 16 | 6 | 10 | 0.333 | 0.235 |
| NFG | 11 | 6 | 5 | 18 | 10 | 7 | 29 | 13 | 16 | 0.742 | 0.471 |
| PN | 6 | 4 | 2 | 11 | 8 | 3 | 20 | 9 | 11 | 0.728 | 0.369 |
| MN | 6 | 2 | 4 | 10 | 3 | 6 | 15 | 7 | 8 | 0.737 | 0.776 |
| STC | 5 | 1 | 4 | 8 | 2 | 6 | 11 | 4 | 7 | 0.583 | 0.966 |
| MIELO | 8 | 7 | 0 | 11 | 7 | 4 | 0 | 0 | 0 | <0.0001 | 0.0001 |
| SPI | 5 | 2 | 3 | 6 | 5 | 1 | 5 | 1 | 4 | 0.066 | 0.403 |

Legenda: N. número absoluto. *. Associação entre os valores de DII (grupo B12<200 versus grupo B12 ≥ 300 e grupo B12<300 versus grupo B12 ≥ 300). ^a. Teste de Qui-Quadrado de Pearson. Valor significativo quando $p<0.05$; NP: Neuropatia periférica; NFF: Neuropatia de fibras finas; NFG: Neuropatia de fibras grossas; PN: Polineuropatia; MN: Mononeuropatia; STC: Síndrome do túnel do carpo; MIELO: Mieloneuropatia; SPI: Síndrome das pernas inquietas.

A avaliação dos níveis de concentração de vitamina B12 nos pacientes da coorte deve ser realizada com reserva, uma vez que foi importante levar em consideração uma série de fatores que podem gerar viés, tais como a prescrição de vitamina B12 mesmo na ausência da sua dosagem, prontuários que não registraram durante quanto tempo persistiu a deficiência de

vitamina B12 (o registro, nos raros casos que ocorreu, foi relatado pelo paciente mas não confirmado por exame), além do período em que houve dificuldade de obter a testagem da concentração plasmática da vitamina, bem como o fato de a dosagem ter sido bem averiguada no início da coorte e redução da verificação na progressão do estudo.

3.1.4.14 Análise Univariada em Pacientes com DII

Procedeu-se a um estudo estatístico de análise univariada para avaliar os possíveis fatores predisponentes (fatores de risco, ou seja, de maior prevalência) e fatores de proteção (de menor prevalência) para diversas entidades neurológicas, tendo sido selecionadas aquelas que se manifestaram com maior frequência nos pacientes com doença inflamatória intestinal, que foram: cefaleia tensional, enxaqueca, neuropatia periférica, neuropatia de fibras finas, neuropatia de fibras grossas e polineuropatias. Os resultados foram sintetizados e compilados nas tabelas 16, 17 e 18, apresentadas a seguir.

Tabela 16. Fatores de proteção e de risco para cefaleia tensional e enxaqueca nos pacientes com DII.

| Fator | Proteção (+) ou Risco (–) | p-valor *,^a |
|--|----------------------------------|-------------------------------|
| Cefaleia tensional | | |
| IMC < 18,5 (desnutrição) | + | 0.036 |
| Uso de imunobiológico | + | 0.021 |
| Fístula perianal | + | 0.006 |
| DII grave ao final da coorte | + | 0.045 |
| Presença de 3 condições autoimunes no paciente | – | 0.048 |
| Enxaqueca | | |
| Hipertensão arterial sistêmica | + | 0.024 |
| Diabetes mellitus (DM) | + | 0.024 |
| DM + intolerância à glicose | + | 0.030 |
| DII grave ao final da coorte | + | 0.043 |

Legenda: IMC. Índice de massa corporal. *,^a. Teste de Qui-Quadrado de Pearson. Valor significativo quando $p < 0.05$.

A tabela 16 revela que, entre os fatores demográficos e clínicos, somente a ocorrência de três condições autoimunes no paciente apresentaram risco para a manifestação de cefaleia tensional, sendo os demais fatores de proteção para este agravo. Todos os quatro fatores encontrados relativos ao agravo enxaqueca, foram de proteção. Interesse relatar que apenas 2,2% dos pacientes com fístula perianal (fator de proteção) manifestaram cefaleia tensional. Entre os pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS) ou diabetes mellitus (DM), 11,1%

apresentaram enxaqueca, enquanto 30,2% dos não portadores de HAS ou DM expressaram enxaqueca.

Tabela 17. Fatores de proteção e de risco para neuropatia periférica e neuropatia de fibras finas nos pacientes com DII.

| Fator | Proteção (+) ou Risco (-) | p-valor * |
|---|----------------------------------|---------------------|
| Neuropatia periférica | | |
| Maior idade no ponto zero da coorte | — | <0.001 ^b |
| Maior altura | + | <0.001 ^b |
| Tabagismo passado | — | 0.010 ^a |
| Uso de talidomida | — | 0.004 ^a |
| Hipertensão arterial sistêmica | — | 0.011 ^a |
| Diabetes mellitus (DM) | — | 0.011 ^a |
| DM + intolerância à glicose | — | 0.006 ^a |
| Maior número de cirurgias | — | 0.012 ^b |
| Cirurgia | — | 0.010 ^a |
| DII grave ao final da coorte | — | 0.011 ^a |
| Vitiligo | — | 0.028 ^a |
| Neuropatia de fibras finas | | |
| Menor delta peso (peso habitual – menor peso) | — | 0.035 ^b |
| DII moderada no meio da coorte | — | 0.021 ^a |

Legenda: *. ^a. Teste de Qui-Quadrado de Pearson. ^b. Teste de Mann-Whitney. Valor significativo quando $p < 0.05$.

Entre todos os fatores analisados como significantes ($p < 0,05$), somente se apresentou como fator protetor para neuropatia periférica a característica ter maior altura ($1,64 \pm 0,09$ versus $1,59 \pm 0,09$; $p < 0,001$). Os demais fatores registrados, incluindo maior idade no início da coorte e maior número de cirurgias, são todos de risco para neuropatia periférica. Em relação ao delta peso (diferença entre o peso habitual e o menor peso registrado), pacientes que perderam em média $10,96 \pm 8,23$ kg apresentaram mais neuropatias de fibras finas (NFF) que as que perderam em média $13,02 \pm 7,97$ kg. Quanto ao curso moderado da DII no meio do decorrer da coorte, tido como fator de risco para NFF, provavelmente deve se tratar de erro do tipo 2 devido ao número reduzido de pacientes analisados.

Tabela 18. Fatores de proteção e de risco para neuropatias de fibras grossas e polineuropatias nos pacientes com DII.

| Fator | Proteção (+) ou Risco (–) | p-valor * |
|-------------------------------------|----------------------------------|---------------------|
| Neuropatia de fibras grossas | | |
| Maior idade no ponto zero da coorte | – | <0.001 ^b |
| Maior altura | + | 0.001 ^b |
| Menor peso | – | 0.010 ^b |
| Tabagismo passado | – | 0.003 ^a |
| Uso de mesalazina | + | 0.019 ^a |
| Hipertensão arterial sistêmica | – | 0.014 ^a |
| Diabetes mellitus (DM) | – | 0.014 ^a |
| Intolerância à glicose | – | 0.040 ^a |
| DM + intolerância à glicose | – | 0.002 ^a |
| Doenças da tireoide | – | 0.040 ^a |
| Hipotiroidismo | – | 0.013 ^a |
| Maior número de cirurgias | – | 0.001 ^b |
| Cirurgia | – | 0.001 ^a |
| Morte geral | – | 0.010 ^a |
| Morte por DII | – | 0.001 ^a |
| DII grave no início da coorte | – | 0.044 ^a |
| DII grave ao final da coorte | – | 0.005 ^a |
| Artrite reumatoide | – | 0.019 ^a |
| Polineuropatias | | |
| Maior idade no ponto zero da coorte | – | <0.001 ^b |
| Maior altura | + | 0.019 ^b |
| Tabagismo | – | 0.048 ^a |
| Tabagismo passado | – | 0.009 ^a |
| Uso de mesalazina | + | 0.044 ^a |
| Uso de talidomida | – | 0.001 ^a |
| Hipertensão arterial sistêmica | – | 0.008 ^a |
| Diabetes mellitus (DM) | – | 0.008 ^a |
| Intolerância à glicose | – | 0.035 ^a |
| DM + intolerância à glicose | – | 0.002 ^a |
| Doenças da tireoide | – | 0.035 ^a |
| Hipotiroidismo | – | 0.017 ^a |
| Maior número de cirurgias | – | 0.048 ^b |
| Cirurgia | – | 0.026 ^a |
| DII grave ao final da coorte | – | 0.038 ^a |
| Artrite reumatoide | – | 0.003 ^a |

Legenda: *. ^a. Teste de Qui-Quadrado de Pearson. ^b. Teste de Mann-Whitney. Valor significativo quando $p < 0.05$.

A tabela 18 apresenta a grande quantidade de fatores que têm influência no surgimento de neuropatias de fibras grossas (NFG) e polineuropatias diagnosticadas nos pacientes com DII participantes desta coorte. Note-se que a maioria dos fatores que podem atuar na expressão de NFG são os mesmos que têm influência nas polineuropatias. O uso de mesalazina e a maior

altura ($1,63 \pm 0,1$ para NFG e $1,62 \pm 0,1$ para polineuropatia) foram fatores protetores para NFG e para polineuropatia.

Dos pacientes do grupo DII, 33,5% que apresentam HAS ou DM desenvolveram polineuropatia e 44,4% destes pacientes adquiriram algum tipo de NFG.

3.1.4.15 Análise Univariada em Pacientes com DC

O estudo de regressão logística univariada foi também utilizado para a identificação dos fatores de proteção e fatores de risco inerentes aos principais agravos neurológicos verificados nos pacientes do grupo doença de Crohn (DC). As tabelas 19, 20 e 21 apresentam os dados resultantes desse estudo.

Tabela 19. Fatores de proteção e de risco para cefaleia tensional e enxaqueca nos pacientes com DC.

| Fator | Proteção (+) ou Risco (–) | p-valor *, ^a |
|---------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Cefaleia tensional | | |
| Uso de imunobiológico | + | 0.017 |
| Vitamina B12<200mcg | + | 0.026 |
| Fístula perianal | + | 0.009 |
| Enxaqueca | | |
| Nenhum fator | ---- | ----- |

Legenda: *,^a. Teste de Qui-Quadrado de Pearson. Valor significante quando $p < 0.05$.

Todos os fatores com resultados estatisticamente significantes se revelaram protetores para a cefaleia tensional em pacientes com DC, incluindo o uso de imunobiológicos, deficiência de vitamina B12 (B12<200mcg) e presença de fístula perianal. Não foi encontrado qualquer fator significativo para enxaqueca neste grupo.

No que diz respeito ao sexo, como no grupo DC o percentual de homens é maior que o de mulheres (53,5% versus 46,5%), e como a enxaqueca é mais prevalente no sexo feminino na população em geral, esses aspectos provavelmente tiveram influência no resultado desta análise univariada que não avaliou o sexo como fator significativo para enxaqueca ($p=0,076$).

Tabela 20. Fatores de proteção e de risco para neuropatia periférica e neuropatia de fibras finas nos pacientes com DC.

| Fator | Proteção (+) ou Risco (–) | p-valor * |
|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| Neuropatia periférica | | |
| Maior idade no ponto zero da coorte | + | 0.005 ^b |
| Maior altura | – | 0.004 ^b |
| DII em remissão ao final da coorte | + | 0.001 ^a |
| Uso de talidomida | – | 0.003 ^a |
| Neuropatia de fibras finas | | |
| Menor concentração de vitamina B12 | – | 0.046 ^b |
| Vitamina B12>300mcg | + | 0.039 ^a |
| DII leve no início da coorte | – | 0.032 ^a |
| DII grave no meio da coorte | + | 0.015 ^a |
| DII em remissão ao final da coorte | + | 0.012 ^a |

Legenda: *. ^a. Teste de Qui-Quadrado de Pearson. ^b. Teste de Mann-Whitney. Valor significativo quando $p < 0.05$.

Ter idade mais avançada no ponto zero da coorte ($39,77 \pm 14,44$ versus $36,07 \pm 14,75$) foi avaliado como fator protetor para neuropatia periférica (NP) em relação a pacientes mais jovens com DC. Entretanto, ser mais alto ($1,63 \pm 0,1$ versus $1,60 \pm 0,09$) foi considerado fator de risco para neuropatia periférica. A remissão da DC ao final da coorte foi encontrada como bom fator de proteção (28,6% dos pacientes em remissão ao final da coorte desenvolveram NP, enquanto 66,2% que não tiveram remissão ao final da coorte apresentaram NP).

DII grave no meio da coorte como fator de proteção para neuropatia de fibras finas pode ser devido a um erro tipo 2, dado o número muito pequeno de casos.

Tabela 21. Fatores de proteção e de risco para neuropatias de fibras grossas e polineuropatias nos pacientes com DC.

| Fator | Proteção (+) ou Risco (-) | p-valor * |
|-------------------------------------|---------------------------|--------------------|
| Neuropatia de fibras grossas | | |
| Maior idade no ponto zero da coorte | + | 0.003 ^b |
| Menor peso | + | 0.044 ^b |
| Tabagismo passado | - | 0.042 ^a |
| Uso de mesalazina | + | 0.029 ^a |
| Uso de talidomida | - | 0.031 ^a |
| Hipotireoidismo | - | 0.041 ^a |
| Maior número de internações | - | 0.011 ^b |
| Internação | + | 0.035 ^a |
| Maior número de cirurgias | - | 0.002 ^b |
| Cirurgia | - | 0.005 ^a |
| Morte por DII | - | 0.018 ^a |
| DII leve no início da coorte | + | 0.022 ^a |
| Polineuropatias | | |
| Maior idade no ponto zero da coorte | + | 0.016 ^b |
| Uso de talidomida | - | 0.001 ^a |
| Cirurgia | - | 0.016 ^a |
| Artrite reumatoide | - | 0.033 ^a |

Legenda: *. ^a. Teste de Qui-Quadrado de Pearson. ^b. Teste de Mann-Whitney. Valor significativo quando $p < 0.05$.

Um grupo significativo de fatores foi identificado influenciando o surgimento de neuropatia de fibras grossas (NFG) nesta regressão univariada para pacientes com DC. Entre os fatores de proteção estão a maior idade no ponto zero da coorte ($43,23 \pm 16,09$ versus $36,07 \pm 14,55$), o menor peso ($46,67 \pm 9,65$ versus $50,06 \pm 10,52$) e o uso de mesalazina.

Dado interessante é que ter sido internado foi identificado como fator protetor ($p=0,035$) porém um maior número de internações revelou-se como fator de risco para NFG ($p=0,011$) na DC.

Em relação à ocorrência de polineuropatia na DC, o único fator protetor identificado foi ter maior idade ($43,23 \pm 16,09$ versus $36,07 \pm 14,55$).

3.1.4.16 Análise Univariada em Pacientes com RCU

A existência dos fatores de proteção e fatores de risco para os agravos neurológicos foi igualmente avaliada nos pacientes com RCU. Procedeu-se à análise univariada cujos resultados preenchem as tabelas 22, 23 e 24 apresentadas a seguir.

Tabela 22. Fatores de proteção e de risco para cefaleia tensional e enxaqueca nos pacientes com RCU.

| Fator | Proteção (+) ou Risco (–) | p-valor *, ^a |
|--------------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Cefaleia tensional | | |
| Nenhum fator | ---- | ---- |
| Enxaqueca | | |
| Hipertensão arterial sistêmica (HAS) | + | 0.021 |
| Diabetes mellitus (DM) | + | 0.021 |
| DM + intolerância à glicose | + | 0.039 |

Legenda: *,^a. Teste de Qui-Quadrado de Pearson. Valor significativo quando $p < 0.05$.

Nenhum fator protetor ou de risco significativo foi identificado para cefaleia tensional na RCU, ao passo que para enxaqueca foram contabilizados três fatores de proteção e nenhum fator de risco. Entre os pacientes com RCU, 9,1% dos que padecem de HAS ou DM apresentaram enxaqueca, enquanto 34,3% dos que não têm HAS nem DM manifestaram enxaqueca.

Tabela 23. Fatores de proteção e de risco para neuropatia periférica e neuropatia de fibras finas nos pacientes com RCU.

| Fator | Proteção (+) ou Risco (–) | p-valor * |
|--|---------------------------|--------------------|
| Neuropatia periférica | | |
| Maior idade no ponto zero da coorte | + | 0.002 ^b |
| Maior altura | + | 0.011 ^b |
| Hipertensão arterial sistêmica (HAS) | – | 0.019 ^a |
| Diabetes mellitus (DM) | – | 0.019 ^a |
| Concentração baixa de hemoglobina (Hb) | + | 0.038 ^b |
| Neuropatia de fibras finas | | |
| Concentração baixa de hemoglobina (Hb) | – | 0.034 ^b |

Legenda: *,^a. Teste de Qui-Quadrado de Pearson. ^b. Teste de Mann-Whitney. Valor significativo quando $p < 0.05$.

Ter maior idade no início da coorte (ponto zero) se mostrou um fator protetor para o aparecimento de neuropatia periférica no grupo RCU ($47,31 \pm 14,36$ versus $43,31 \pm 15,72$; $p = 0,002$). O mesmo ocorreu em relação às pessoas de maior estatura, variável que se mostrou protetora para neuropatia periférica ($1,60 \pm 0,1$ versus $1,59 \pm 0,09$; $p = 0.011$).

Pacientes com dosagem de hemoglobina mais baixa revelada na pior concentração obtida ($10,98 \pm 2,68$ versus $13,4 \pm 13,14$) revelaram maior proteção contra neuropatia periférica que dosagem mais alta. O inverso ocorreu para a manifestação de neuropatia de fibras finas. Pacientes com dosagem mais baixa de hemoglobina foram fator de risco para o surgimento de neuropatias de fibras finas ($12,13 \pm 10,59$ versus $12,12 \pm 2,14$).

Tabela 24. Fatores de proteção e de risco para neuropatias de fibras grossas e polineuropatias nos pacientes com RCU.

| Fator | Proteção (+) ou Risco (-) | p-valor * |
|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| Neuropatia de fibras grossas | | |
| Maior idade no ponto zero da coorte | + | 0.002 ^b |
| Maior altura | - | 0.001 ^b |
| Maior IMC no peso habitual | + | 0.036 ^b |
| Tabagismo passado | - | 0.033 ^a |
| Hipertensão arterial sistêmica | - | 0.039 ^a |
| Diabetes mellitus (DM) | - | 0.039 ^a |
| DM + intolerância à glicose | - | 0.018 ^a |
| Morte geral | - | 0.046 ^a |
| Polineuropatia | | |
| Maior idade no ponto zero da coorte | + | 0.003 ^b |
| Maior altura | - | 0.018 ^b |
| Tabagismo | - | 0.029 ^a |
| Tabagismo passado | - | 0.008 ^a |
| Hipertensão arterial sistêmica | - | 0.031 ^a |
| Diabetes mellitus (DM) | - | 0.031 ^a |
| DM + intolerância à glicose | - | 0.018 ^a |

Legenda: *. ^a. Teste de Qui-Quadrado de Pearson. ^b. Teste de Mann-Whitney. Valor significativo quando $p < 0.05$.

A análise univariada permitiu identificar dois fatores de proteção em relação ao surgimento de neuropatias de fibras grossas (NFG) nos pacientes com RCU: ter maior idade no início da coorte ($49,97 \pm 14,19$ versus $41,91 \pm 15,79$; $p = 0,002$) e ter maior IMC no peso habitual ($25,76 \pm 3,73$ versus $24,74 \pm 3,72$; $p = 0,036$). No entanto, ter maior altura representou fator de risco tanto para o surgimento de NFG como para polineuropatia.

A maior idade no ponto zero da coorte comportou-se como fator protetor para polineuropatia, tal como para NFG. Em geral, houve concordância entre a NFG e a polineuropatia, quanto aos fatores de risco e de proteção, nos pacientes portadores de RCU.

3.1.4.17 Avaliação da Presença de Agravos Neurológicos em Pacientes com DII, DC e RCU Associados ao Grupo Controle

A coorte NEURODII rendeu, ao longo dos seus 10 primeiros anos, diversos estudos que resultaram em dissertações e teses com vários artigos publicados. Entre esses estudos, alguns foram estruturados com a participação de acompanhantes (aparentemente saudáveis) de pacientes e/ou pacientes com gastrite/dispepsia atendidos no ambulatório de gastroenterologia do HUWC que foram convidados, após esclarecimento do projeto, seguido de leitura e assinatura do TCLE, como grupo controle aos pacientes com DII.

Na tabela 25, o grupo controle é constituído por 50 pacientes portadores de gastrite/dispepsia que, após ler, compreender e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram submetidos a avaliação neurológica.

Nas tabelas 26, o grupo controle convidado corresponde a pacientes com gastrite/dispepsia e acompanhantes aparentemente saudáveis de pacientes do HUWC que se submeteram ao TEC e foram avaliados de forma estruturada quanto à ocorrência de cefaleia e seus subtipos, cefaleia tensional e enxaqueca. Na tabela 27, o grupo controle é formado tão-somente por acompanhantes de pacientes.

Tabela 25. Caracterização de agravos neurológicos entre os pacientes com DII, DC e RCU associados aos controles.

| Agravos neurológicos | DII n=248(%) | DC n=114(%) | RCU n=134(%) | CONTROLE ⁺ n=50(%) | p-valor *, ^a | | |
|---------------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|
| | | | | | DII | DC | RCU |
| AVEi | 11 (3,6) | 5 (3,5) | 6 (3,7) | 1 (2,0) | 0,425 | 0,455 | 0,435 |
| Epilepsia | 18 (6,0) | 10 (7,0) | 8 (6,0) | 0 (0,0) | 0,049 | 0,031 | 0,078 |
| Neuropatia fibras grossas | 66 (26,6) | 30 (25,4) | 36 (27,6) | 2 (4,0) | 0,0005 | 0,0009 | 0,0007 |
| Neuropatia fibras finas | 60 (24,2) | 28 (21,9) | 32 (26,1) | 3 (6,0) | 0,004 | 0,005 | 0,0061 |
| Síndrome Túnel do Carpo | 27 (10,9) | 7 (6,1) | 20 (14,9) | 2 (4,0) | 0,134 | 0,580 | 0,0427 |
| Hipoacusia | 18 (7,3) | 8 (7,0) | 10 (7,5) | 1 (2,0) | 0,165 | 0,195 | 0,165 |
| Paralisia de Bell | 9 (3,6) | 3 (2,6) | 6 (4,5) | 1 (2,0) | 0,560 | 0,809 | 0,435 |
| Miastenia gravis | 2 (0,8) | 1 (0,9) | 1 (0,7) | 0 (0,0) | 0,524 | 0,507 | 0,541 |
| Qualquer desordem NM | 124 (50,0) | 59 (51,7) | 65 (48,5) | 6 (12,0) | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 |

Legenda: AVEi: Acidente vascular encefálico isquêmico; NM: Neuromuscular. ⁺ Ler detalhes acerca do grupo controle no texto.

Na tabela 25, os agravos neurológicos surgidos em pacientes com DII, DC e RCU foram comparados com os agravos diagnosticados no grupo controle.

Observamos diferenças significativas entre o grupo DC e o grupo controle associadas a vários agravos neurológicos ($p < 0,05$). Assim é que mais pacientes com DII apresentaram epilepsia ($p = 0,049$), NFG ($p = 0,0005$) e NFF ($p = 0,004$) que o grupo controle. Mais pacientes com DC manifestaram epilepsia ($p = 0,031$), NFG ($p = 0,0009$) e NFF ($p = 0,005$) que as pessoas do grupo controle. Em relação ao grupo RCU, mais pacientes foram afetados por NFG ($p = 0,0007$), NFF ($p = 0,0061$) e STC ($p = 0,042$) que o grupo controle. Em todos os três grupos, mais pacientes manifestaram qualquer agravo neuromuscular do que nos controles ($p < 0,0001$).

3.1.4.18 Avaliação do Resultado do Teste do Enrugamento Cutâneo (TEC) em Pacientes com DII, DC e RCU Associados ao Grupo Controle

O diagnóstico de NFF, em geral, não é alcançado pelo exame de ENMG (eletro-neuromiografia). Outros tipos de exames são necessários para reforçar ou confirmar esse tipo de agravo. O TEC tem se mostrado um exame equivalente ao exame de biópsia de pele para medir a densidade de fibras nervosas intraepidérmicas com o marcador panaxonal PGP 9.5 (teste considerado padrão ouro para o diagnóstico de NFF) (Teoh, 2008; NG et al., 2013).

A tabela 26 revela que o resultado do TEC nos grupos DII, DC e RCU, quando comparados ao do grupo controle (pacientes com gastrite/dispepsia e acompanhantes) apresenta diferenças significativas ($p < 0,05$).

Existe a ocorrência de um viés de seleção relativo à caracterização do TEC em pacientes com doença inflamatória intestinal e seus subtipos DC e RCU na comparação com o grupo controle. Entre os pacientes com DII que foram convidados a fazer o TEC, vários tinham a suspeita clínica prévia de ser portadores de neuropatia periférica de fibras finas. Apesar da existência do referido viés, os percentuais e os valores de p são bastante robustos para se suspeitar da existência de diferenças estatisticamente significantes entre os três grupos de pacientes quando comparados ao grupo controle. Nos três grupos de doentes, há mais pessoas com TEC anormal que no grupo controle ($p < 0,001$). A diferença também está presente na comparação entre a média \pm dp dos resultados do TEC em cada um dos três grupos em relação ao grupo controle ($p < 0,001$).

Tabela 26. Caracterização do Teste do Enrugamento Cutâneo (TEC) em pacientes com DII, DC e RCU associados aos controles.

| Variáveis | | Grupos | | | | p-valor |
|-------------------|-----|------------|------------|------------|-------------|---------------------|
| | | Controle | DII | DC | RCU | |
| TEC (média±dp) | | 3,73±32,34 | 2,61±23,79 | 1,29±1,51* | 3,26±0,98** | <0.001 ^a |
| TEC anormal (n/%) | Sim | 2 (6,3) | 66 (48,5) | 32 (46,4) | 38 (56,7) | <0.001 ^b |
| | Não | 30 (93,8) | 70 (51,5) | 37 (53,6) | 29 (43,3) | |

Legenda: ^a Teste de Kruskal-Wallis na associação entre Controle versus DC versus RCU. A partir do pós-teste de Dunn's, evidenciou-se que há uma associação significativa entre DC versus controle (*p<0.001) e RCU versus Controle (**p<0.001). ^b Análise realizada pelo teste de Qui-Quadrado de Pearson. Valor de significância em negrito quando p<0.05.

3.1.4.19 Avaliação das Cefaleias e seus Subtipos em Pacientes com DII, DC e RCU Associados ao Grupo Controle (Acompanhantes)

Na avaliação da ocorrência de cefaleia, cefaleia tensional e enxaqueca nos grupos DII, DC e RCU comparados com o grupo controle (acompanhantes) não foram observadas diferenças com significância estatística (p>0,05). Entretanto, no que concerne à enxaqueca, os números sugerem uma tendência a se manifestar mais em pacientes com DII, principalmente no grupo portador de RCU, do que nos controles. Um dos artigos nascidos desta coorte (Oliveira et al., 2008) mostra essa maior prevalência de enxaqueca no grupo RCU, o que endossa o nosso resultado. Deve-se levar em conta o déficit de informações consistentes registrados nos prontuários acerca de cefaleias, bem como o risco de viés de lembrança.

Tabela 27. Caracterização das cefaleias e seus subtipos (cefaleia tensional e enxaqueca) em pacientes com DII, DC e RCU associados ao grupo controle (acompanhantes).

| | DII n=248(%) | DC n=114(%) | RCU n=134(%) | Controle n=101(%) | p-valor *, ^a | | |
|---------------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------------|-------------------------|--------|--------|
| | | | | | DII | DC | RCU |
| Cefaleia | 109 (44) | 44 (38,6) | 65 (48,5) | 39 (38,6) | 0,3609 | 0,9979 | 0,1314 |
| Cefaleia tensional | 39 (15,7) | 15 (13,2) | 24 (17,9) | 19(18,8) | 0,4831 | 0,2579 | 0,8599 |
| Enxaqueca | 67 (27) | 27 (23,7) | 40 (29,9) | 21 (20,8) | 0,2253 | 0,6121 | 0,1176 |

Legenda: n. número absoluto. *. Associação entre os valores de DII, DC e RCU versus Controle. ^a. Teste de Qui-Quadrado de Pearson. Valor significativo quando p<0.05.

3.1.4.20 Avaliação da Interação entre Neuropatias Periféricas e Cefaleias e seus Respectivos Subtipos nos Grupos DII, DC e RCU

Na tabela 28, a análise da interação, por regressão univariada e multivariada, entre neuropatias e cefaleias, com seus respectivos subtipos, no grupo DII, permitiu observar que a presença de cefaleia, quando ajustada por sexo e idade, é um fator de proteção para o desfecho neuropatia periférica (OR = 0.59; IC95% 0.35-0.98; p=0,042).

Na análise da interação entre neuropatias e cefaleias, com seus respectivos subtipos, no grupo DC, observou-se que a presença de enxaqueca é um fator de proteção para o desfecho neuropatia periférica (OR = 0.38; IC95% 0.13 – 0.97; p=0,05) e quando ajustado por sexo e idade (OR=0.36, IC95% 0.12 – 0.94; p=0,045 (tabela 20).

Na análise da interação entre neuropatias e cefaleias, com seus respectivos subtipos, no grupo RCU, mostradas na tabela 30, não se observaram interações significativas.

Nos três grupos estudados, não há sobreposição significativa entre os indivíduos que têm neuropatia periférica e seus subtipos e os indivíduos portadores de cefaleia seus subtipos, o que leva à conclusão de que neuropatia periférica e cefaleia afetam diferentes grupos de pacientes com doença inflamatória intestinal.

Tabela 28. Interação entre neuropatias e cefaleias, com seus respectivos subtipos, no grupo DII.

| Combinações | Bruto ^a OR (IC95%) | P | Ajustado ^b OR (IC95%) | P |
|---|----------------------------------|-------|-------------------------------------|--------------|
| Neuropatia periférica x Cefaleia | 0.61 (0.36 - 1.00) | 0.052 | 0.59 (0.35 - 0.98) | 0.042 |
| Neuropatia periférica x Cefaleia tensional | 0.68 (0.33 - 1.34) | 0.268 | 0.65 (0.32 - 1.31) | 0.235 |
| Neuropatia periférica x Enxaqueca | 0.66 (0.37 - 1.17) | 0.157 | 0.65 (0.36 - 1.15) | 0.144 |
| Neuropatias de fibras finas x Cefaleia | 0.61 (0.33 - 1.11) | 0.110 | 0.61 (0.33 - 1.12) | 0.115 |
| Neuropatias de fibras finas x Cefaleia tensional | 0.64 (0.25 - 1.47) | 0.324 | 0.63 (0.24 - 1.44) | 0.304 |
| Neuropatias de fibras finas x Enxaqueca | 0.78 (0.38 - 1.50) | 0.461 | 0.79 (0.39 - 1.54) | 0.499 |
| Neuropatias de fibras grossas x Cefaleia | 0.71 (0.40 - 1.26) | 0.247 | 0.69 (0.38 - 1.23) | 0.217 |
| Neuropatias de fibras grossas x Cefaleia tensional | 0.80 (0.34 - 1.73) | 0.587 | 0.78 (0.33 - 1.70) | 0.546 |
| Neuropatias de fibras grossas x Enxaqueca | 0.66 (0.33 - 1.26) | 0.217 | 0.64 (0.31 - 1.24) | 0.196 |

Legenda: ^aBaseado na análise por regressão logística univariada. ^bBaseada na análise por regressão logística multivariada ajustado para sexo e idade. Valor de significância estatística (p) observado em negrito quando p<0,05.

Tabela 29. Interação entre neuropatias e cefaleias, com seus respectivos subtipos, no grupo DC.

| Combinações | Bruto ^a OR (IC95%) | P | Ajustado ^b OR (IC95%) | P |
|--|----------------------------------|--------------|-------------------------------------|--------------|
| Neuropatia periférica x Cefaleia | 0.49 (0.22 - 1.06) | 0.074 | 0.46 (0.21 - 1.01) | 0.057 |
| Neuropatia periférica x Cefaleia tensional | 0.78 (0.26 - 2.25) | 0.643 | 0.69 (0.22 - 2.08) | 0.516 |
| Neuropatia periférica x Enxaqueca | 0.38 (0.13 - 0.97) | 0.050 | 0.36 (0.12 - 0.94) | 0.045 |
| Neuropatias de fibras finas x Cefaleia | 0.46 (0.16 - 1.22) | 0.137 | 0.47 (0.16 - 1.24) | 0.147 |
| Neuropatias de fibras finas x Cefaleia tensional | 0.80 (0.17 - 2.75) | 0.741 | 0.82 (0.17 - 2.94) | 0.774 |
| Neuropatias de fibras finas x Enxaqueca | 0.47 (0.10 - 1.54) | 0.257 | 0.47 (0.10 - 1.56) | 0.260 |
| Neuropatias de fibras grossas x Cefaleia | 0.63 (0.26 - 1.45) | 0.286 | 0.58 (0.23 - 1.37) | 0.227 |
| Neuropatias de fibras grossas x Cefaleia tensional | 0.76 (0.20 - 2.37) | 0.650 | 0.62 (0.16 - 2.06) | 0.461 |
| Neuropatias de fibras grossas x Enxaqueca | 0.43 (0.12 - 1.26) | 0.153 | 0.41 (0.11 - 1.26) | 0.148 |

Legenda: ^aBaseado na análise por regressão logística univariada. ^bBaseada na análise por regressão logística multivariada ajustado para sexo e idade. Valor de significância estatística (p) observado em negrito quando $p < 0,05$.

Tabela 30. Interação entre neuropatias e cefaleias, com seus respectivos subtipos, no grupo RCU.

| Combinações | Bruto ^a OR (IC95%) | P | Ajustado ^b OR (IC95%) | P |
|--|----------------------------------|-------|-------------------------------------|-------|
| Neuropatia periférica x Cefaleia | 0.70 (0.35 - 1.38) | 0.300 | 0.71 (0.35 - 1.40) | 0.321 |
| Neuropatia periférica x Cefaleia tensional | 0.61 (0.24 - 1.50) | 0.289 | 0.62 (0.24 - 1.56) | 0.317 |
| Neuropatia periférica x Enxaqueca | 0.91 (0.44 - 1.88) | 0.805 | 0.91 (0.43 - 1.90) | 0.798 |
| Neuropatias de fibras finas x Cefaleia | 0.68 (0.31 - 1.47) | 0.327 | 0.69 (0.31 - 1.49) | 0.342 |
| Neuropatias de fibras finas x Cefaleia tensional | 0.54 (0.15 - 1.59) | 0.301 | 0.54 (0.15 - 1.60) | 0.304 |
| Neuropatias de fibras finas x Enxaqueca | 0.92 (0.39 - 2.06) | 0.837 | 0.92 (0.39 - 2.10) | 0.852 |
| Neuropatias de fibras grossas x Cefaleia | 0.85 (0.38 - 1.88) | 0.685 | 0.86 (0.38 - 1.93) | 0.721 |
| Neuropatias de fibras grossas x Cefaleia tensional | 0.86 (0.27 - 2.41) | 0.791 | 0.88 (0.27 - 2.49) | 0.819 |
| Neuropatias de fibras grossas x Enxaqueca | 0.91 (0.37 - 2.10) | 0.827 | 0.92 (0.37 - 2.14) | 0.842 |

Legenda: ^aBaseado na análise por regressão logística univariada. ^bBaseada na análise por regressão logística multivariada ajustado para sexo e idade. Valor de significância estatística (p) observado em negrito quando $p < 0,05$.

3.2 Artigo 2

Received: 20 August 2022 | Accepted: 11 October 2022

DOI: 10.1111/ene.15610

LETTER TO THE EDITOR

European Journal
of Neurology
the official journal of the European Academy of Neurology

Secondary hypokalemic periodic paralysis in Crohn disease: Two case reports

Dear Editor,

Secondary periodic paralysis (PP) has been rarely described in gastrointestinal disorders [1–8]. We report two new cases of secondary PP in Crohn disease (CD) from our cohort designed to evaluate neurological disorders in inflammatory bowel disease (IBD) [9].

PATIENT 1

An 18-year-old man with a 2-year history of severe CD, Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) IgA+, 37-kg weight loss, and 88-cm ileal resection after ileal perforation with ileostomy was referred to Neurology for inpatient evaluation of acute tetraparesis. Initial laboratory tests revealed hypokalemia (2.8 mEq/L) and normal creatine kinase (CK). Weakness improved after intravenous (i.v.) potassium replacement. Workup for hypokalemia ruled out renal involvement and attributed it to short small bowel syndrome. He reported a past self-limited paralysis episode. Follow-up neurological examination revealed grade 4/5 distal and proximal strength, generalized hyporeflexia with absent ankle jerks, and distal pin and vibration loss. Electromyography showed axonal sensorimotor polyneuropathy predominantly affecting the lower limbs and raised the possibility of mild superimposed myopathy. He died within a few months due to septic shock (possibly bowel perforation).

PATIENT 2

A 30-year-old woman with an 11-year history of severe CD, hypothyroidism, 13-kg weight loss, 30-cm ileal resection, vitamin B12 deficiency, arthralgias, and neuropathic symptoms presented with tetraparesis over 1 month, fever, and severe hypokalemia (1.5 mEq/L). She was treated with i.v. potassium replacement and discharged on oral KCl with improvement of the generalized weakness. After worsening weakness (second inpatient admission), she was referred to Neurology. Neurological examination revealed quadriparesis grade 1/5 (proximal and distal) and diffuse hyporeflexia without sensory loss, sparing the respiratory and ocular muscles. Hypokalemic PP was diagnosed. The following months were marked by several episodes of intestinal subocclusion, electrolyte disturbances, and at least two

new episodes of weakness associated with hypokalemia (2.4 and 2.8 mEq/L). After 5 days of i.v. potassium and fluid replacement, quadriparesis greatly improved. Renal causes of electrolyte loss were ruled out, and CK was normal. She also had erosive ileitis with a substenosis of the terminal ileum and anal fistula with cutaneous drainage. She subsequently was diagnosed with epilepsy (normal brain magnetic resonance imaging and electroencephalography) and treated with phenytoin (maintenance dose 300mg/day). Electromyography/nerve conduction studies showed left peroneal neuropathy at the fibular head, and skin wrinkling test revealed absent skin wrinkling disclosing small fiber neuropathy. Clinical improvement was achieved with parenteral nutrition and after surgery to correct three levels of intestinal stenosis (stenoplasties). She was diagnosed with short bowel syndrome (small intestine length of 1.6 m). In the following years, she was treated with i.v. infliximab, azathioprine, and thalidomide due to refractory anal and vaginal fistulae. She died in October 2019 due to septic shock (possibly bowel perforation).

PP can be grossly divided into primary (genetic) and secondary [1–8]. Secondary hypokalemic PP is more controversial and most commonly described in thyroid disorders. However, there are some reports of secondary hypokalemic PP in malabsorptive gastrointestinal diseases [1–8]. To our knowledge, there are eight reports (Table 1) of patients with PP secondary to noninfectious malabsorptive diseases (three with celiac disease, three with CD, one with tropical sprue, and another with congenital short bowel syndrome). We have found one additional report in Japanese but without an English abstract [10]. Disturbances of potassium equilibrium have also been linked to other neuromuscular diseases, such as a report of two patients with inflammatory bowel disease (IBD), hypokalemia, and myopathy (CK: 10,246 and 8499 U/l) [11].

In secondary hypokalemic PP due to CD, $n = 3$ [4–6], two patients had weakness as the presentation of CD [4, 5]. In our patients, severe CD was diagnosed several years prior to hypokalemic PP onset. Similar to the other reported cases with severe gastrointestinal malabsorptive disease, our patients had several attacks that lasted for a few days and slowly resolved after i.v. treatment followed by oral KCl. Both had neuropathy, although Patient 2 had a more severe axonal sensorimotor polyneuropathy and superimposed myopathy. In prior reports, we have found that large-fiber peripheral neuropathy is present in 19.8% of patients with IBD [9]. In summary, considering

Francisco de Assis Aquino Gondim, Antônio Miguel Furtado Leitão, and José Marcelino Aragão contributed equally to this publication. For Antônio Miguel Furtado Leitão, this study is part of the requirements for a PhD degree in Morphofunctional Sciences at the Federal University of Ceará that will be presented by Antonio Miguel Furtado Leitão.

TABLE 1 List of case reports/publications of patients with malabsorption intestinal disorders and hypokalemic periodic paralysis.

| Ref # | Age, years | Gender | K level ^a | Attacks ^b | Other remarks |
|----------------------------|------------|--------|----------------------|----------------------|--|
| Celiac disease | | | | | |
| 1 | 4 | M | 1.6 | 3 | Quadriparesis; absent DTRs; no attacks after gluten-free diet; Abnormal intestinal bx/TTG; Hb: 8.5; CK: 55 U/l; normal EMG; EKG Δs |
| 2 | 4.5 | F | 1.3 | 1 | Quadriparesis with absent DTRs; cervical weakness; no attacks after gluten-free diet; normal development; hypocalcemia |
| 3 | 30 | F | 2.1 | 1 | Acute quadriparesis responsive to potassium replacement; EMG showing peripheral neuropathy; antigliadin positive |
| Inflammatory bowel disease | | | | | |
| 4 | 38 | M | 1.8 | 1 | CD presented as acute hypokalemic paralysis; R arm → generalized weakness; Hb: 6.2; normal thyroid/renal function |
| 5 | 53 | M | 1.8 | 1 | CD presented as acute hypokalemic paralysis (quadriparesis); bradycardia/EKG Δs; Hb: 11.6; vitamin B12 level: 143 |
| 6 | - | - | - | - | No details, case series, one patient with CD of 23 patients with secondary periodic paralysis |
| Short bowel syndrome | | | | | |
| 7 | 18 | M | 1.6 | Several | Episodic bilateral leg weakness; cachexia; diarrhea since infancy; absent DTRs; CK: 237 U/l; 1/4 of normal length dilated bowel |
| Tropical sprue | | | | | |
| 8 | 37 | F | 2.6 | 3 | Quadriparesis; normal EMG; EKG: U waves; abnormal D-xylose absorption test |

Abbreviations: bx, biopsy; CD, Crohn disease; CK, creatine kinase; DTR, deep tendon reflex; EKG, electrocardiography; EMG, electromyography; F, female; Hb, hemoglobin; M, male; R, right; Ref #, reference number; TTG, antitransglutaminase.

^aLowest K levels in the attacks.

^bNumber of reported attacks.

that we have found two patients with secondary PP out of 400 IBD patients seen in 2013, we estimate its prevalence to be 0.5%.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Research project: (i) Conception: Francisco de Assis Aquino Gondim, Lúcia Libanez Bessa Campelo Braga. (ii) Organization: Francisco de Assis Aquino Gondim, Lúcia Libanez Bessa Campelo Braga, Davi Farias de Araújo. (iii) Execution: All authors. Literature review: (i) Design: Francisco de Assis Aquino Gondim, Antônio Miguel Furtado Leitão, Davi Farias de Araújo, José Marcelino Aragão. (ii) Execution: Francisco de Assis Aquino Gondim, Antônio Miguel Furtado Leitão, Davi Farias de Araújo, José Marcelino Aragão. (iii) Review and critique: All authors. Manuscript preparation: (i) Writing of the first draft: Francisco de Assis Aquino Gondim, Antônio Miguel Furtado Leitão, Davi Farias de Araújo, José Marcelino Aragão. (ii) Review and critique: All authors.

ACKNOWLEDGEMENT

F.d.A.A.G. and L.L.B.C.B. have received several research grants and research scholarships from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) to study the subject of this paper.

FUNDING INFORMATION

This work was supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação


de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), and Federal University of Ceará.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no relevant financial, intellectual, or other competing interests pertaining to the current article.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Additional data underlying this article will be shared on reasonable request (respecting the privacy of the patients) to the corresponding author.

Francisco de Assis Aquino Gondim¹ 
 Antônio Miguel Furtado Leitão²
 José Marcelino Aragão Fernandes²
 Davi Farias de Araújo³
 Marcellus Henrique Loiola Ponte Souza¹
 Lúcia Libanez Bessa Campelo Braga¹

¹Department of Internal Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil

²Department of Anatomy and Morphofunctional Sciences, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil

³Department of Surgery, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil

Correspondence

Francisco de Assis Aquino Gondim, Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal do Ceará, Rua Professor Costa Mendes, 1608, Serviço de Neurologia, Fortaleza, Ceará 60430-140, Brazil.

Email: gondimfranc@gmail.com

ORCID

Francisco de Assis Aquino Gondim  <https://orcid.org/0000-0002-8957-5796>

REFERENCES

1. Ranjan A, Debata DK. A case of periodic hypokalemic paralysis in a patient with Celiac disease. *J Clin Diagn Res.* 2014;8:PD03-PD04. doi:10.7860/JCDR/2014/8372.4483
2. Musselman BC, Wenzl JE, Groover RV. Potassium-depletion paralysis associated with gluten-induced enteropathy. *Am J Dis Child.* 1968;116:414-417.
3. Gupta T, Mandot A, Desai D, Abraham P, Joshi A. Celiac crisis with hypokalemic paralysis in a young lady. *Ind J Gastroenterol.* 2006;25:259-260.
4. Sen S, Patel KP, Fattah AMN, Greenfield SM. Crohn's Disease presenting as acute hypokalemic paralysis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2652-2653.
5. Boztepe B, Sezgin O, Eser ZE, Yaras S. A Crohn's patient presenting with acute hypokalemic paralysis with hypophosphatemia: case report. *Endoscopy Gastrointestinal.* 2015;23:53-57.
6. Janddhya SN, Madireddi J, Belle J, Rau NR, Shetty R. Hypokalemic periodic paralysis-A prospective study of the underlying etiologies. *J Clin Diag Res.* 2015;9:17-19.
7. Manary MJ, Keating JP, Hirshberg GE. Quadriparesis due to potassium depletion. *Crit Care Med.* 1986;14:750-752.
8. Ghosh D, Dhiman RK, Kohli A, Naik SR. Hypokalemic periodic paralysis in association with tropical sprue: a case report. *Acta Neurol Scand.* 1994;90:371-373.
9. Gondim FAA, Oliveira GR, Teles BCV, et al. Clinical and electrodiagnostic findings in patients with peripheral neuropathy and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:2123-2129.
10. Takeuchi N, Fukusima T, Imai S, Yamazaki Y, Sugita A, Tsuchiya S. A case of Crohn's disease complicated with hypokalemic paralysis. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 1989;86:1321-1325.
11. Musto D, Rispo A, Testa A, Sasso F, Castiglione F. Hypokalemic myopathy in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2013;7:680.

3.3 Artigo 3

Brain



Increased Prevalence of Myasthenia Gravis in a Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease

| | |
|-------------------------------|---|
| Journal: | <i>Brain</i> |
| Manuscript ID | Draft |
| Manuscript Type: | Original Article |
| Date Submitted by the Author: | n/a |
| Complete List of Authors: | Leitão, Antônio Miguel Furtado; Universidade Federal do Ceará, Department of Anatomy Gondim, Francisco; Universidade Federal do Ceara Hospital Universitario Walter Cantidio, Neurology; Universidade Federal do Ceará Thomas, Florian; Saint Louis University, Department of Neurology & Psychiatry Ponte de Souza, Marcellus Henrique Loiola; Universidade Federal do Ceará, Department of Internal Medicine Campelo Braga, Lúcia Libanez Bessa; Universidade Federal do Ceará, Department of Internal Medicine |
| Methodology: | EPIDEMIOLOGY |
| Subject area: | OTHER, METABOLIC DISEASE |
| | |

SCHOLARONE™
Manuscripts

Increased Prevalence of Myasthenia Gravis in a Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease

Antônio M.F. Leitão^{1,†}; Francisco A.A. Gondim²; Florian P. Thomas³; Marcellus H.L.P. Souza⁴; Lúcia L.B.C. Braga⁴

1 Department of Anatomy, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil

2 Department of Internal Medicine, Neurology Division, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil

3 Department of Neurology, Hackensack Meridian School of Medicine; Chair, Neuroscience Institute and Department of Neurology; Director, Hereditary Neuropathy Center, Hackensack University Medical Center, New Jersey, USA

4 Department of Internal Medicine, Gastroenterology Division, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil

[†] This study is part of the requirements for a PhD in Morphological Sciences to be presented by professor Antonio Miguel Leitão to the Universidade Federal do Ceará

Corresponding author

Francisco de Assis Aquino Gondim, MD PhD FAAN, Department of Internal Medicine, Neurology Division, Universidade Federal do Ceará; Rua Professor Costa Mendes, 1608, CEP: 60.430-140, Fortaleza-CE, Brasil. Telephone: +55(85)3366-8052. E-mail: gondimfranc@gmail.com

Running Title: Myasthenia & Inflammatory Bowel Disease

Author Contributions to Manuscript

AMFL and FAAG carried out the design, data collection and interpretation, wrote the original manuscript, revised and approved the final version. FPT participated in the conception, review of the manuscript and approved the final version. MHLPS and LLBCB performed data analysis and interpretation, revised the manuscript and approved the final version.

For Peer Review

Abstract

Co-morbid auto-immune disorders may affect 0.2% of the population. In this study we evaluated the association between myasthenia gravis and inflammatory bowel disease.

We present the epidemiological, clinical and electrodiagnostic findings of four patients with inflammatory bowel disease (one with ulcerative colitis and three with Crohn's disease) and myasthenia gravis from a Brazilian cohort of 606 inflammatory bowel disease patients.

Mean age of onset of inflammatory bowel disease was 33.5 ± 2.69 years, for myasthenia gravis onset was 39.5 ± 2.69 , and patients are currently 45.75 ± 7.29 years old. Two patients were acetylcholine receptor antibody positive, one anti-Muscle specific kinase positive and one seronegative. Three had abnormal repetitive nerve stimulation studies, all four had normal nerve conduction studies, abnormal skin wrinkling test and mild small fiber neuropathy. None had thymoma and/or accepted to undergo thymectomy. According to the Myasthenia Gravis Foundation classification, one was class V, one class IVb and two IIa. Myasthenia gravis diagnosis was masked by immunotherapy in all. The Prevalence ratio of having myasthenia gravis in inflammatory bowel disease patients in comparison with the proportion of myasthenia gravis among all patients seen in our center was 8.56 ($P < 0.0001$, CI=3.1-23.5). Considering the lowest and highest prevalence of myasthenia gravis reported in the literature, the Prevalence ratio is 44.00 ($P < 0.0001$, CI:16.3-118.4) and 26.40 ($P < 0.0001$, CI: 9.8-70.6), respectively. A literature review was conducted about the subject.

In conclusion, myasthenia gravis prevalence is higher in inflammatory bowel disease patients and may include muscle specific kinase positive disease (first report in the literature). In general, myasthenia gravis clinical course was not significantly modified by inflammatory bowel disease relapses. Myasthenia gravis frequently overlaps with

autoimmune conditions and small fiber neuropathy in inflammatory bowel disease patients.

Keywords: Auto-immune diseases; Crohn disease; Ulcerative colitis; Anti-MuSK myasthenia gravis

Introduction

Multiple conditions can be associated with myasthenia gravis (MG). Sardu *et al.*¹ reported a prevalence of 5.1% of one auto-immune disorder in a survey of the population of Southern Sardinia, and co-occurrence of two auto-immune disorders of 0.2% (0.4% in women, 0.08% in men).¹ A second auto-immune disease occurs in 15% of MG patients, especially with early onset MG and thymic hyperplasia.² Early-onset MG is associated with human leukocyte antigen-DR3 (HLA-DR3), HLA-B8 and late-onset disease with HLA-DR2, HLA-B7, and HLA-DRB1. This HLA association is higher than in patients with Multiple Sclerosis.³

A higher association with several autoimmune disorders, especially thyroiditis and rheumatoid arthritis has been confirmed in a Swedish cohort but no link to inflammatory bowel disease (IBD) was established.³ Thymectomy may further enhance the development of additional autoimmune disorders in MG.⁴

IBD is associated with a wide variety of neurological disorders.⁵ Given that few studies have addressed this, we started a cohort in 2004 to evaluate the prevalence of neurological diseases in IBD.⁶ Widely different numbers on the prevalence of neurological disorders in IBD have been reported, likely due to different inclusion criteria and ethnic characteristics.⁵⁻¹² Autoimmune diseases reported in IBD include peripheral neuropathy, myelopathy, multiple sclerosis (MS), optic neuritis and MG.⁵⁻¹² Here, we present the epidemiological, clinical and electrodiagnostic findings of four

IBD patients from our cohort who developed MG, and conducted a systematic literature review about the subject.

Materials and Methods

Patients with IBD and neurological diseases seen between 2004 and 2023 at the IBD Clinic of the Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará, were invited to participate in a cohort study (“NEURODII”), approved by the Institutional Review (CAAE: 62248416.7.0000.5045). They were evaluated for neurological disorders using a published protocol.⁶ Patients underwent antibody testing for MG, electroneuromyography/nerve conduction study (EMG/NCS), repetitive nerve stimulation (RNS) and skin wrinkling test for evaluation of small fiber neuropathy.^{13,14} A pubmed search of the literature of cases of patients with IBD and MG was conducted on 12/01/23 with the terms “inflammatory bowel disease”, “Crohn’s disease” (CD) and “ulcerative colitis” (UC) and “myasthenia gravis” or “myasthenia gravis registry”. All papers written in any language were included, provided minimal epidemiological data (e.g. gender, age, disease onset and course) could be extracted (see Fig. 1 for complete flowchart).

Data availability

Additional details about the cohort study and the clinical course of the patients herein described will be available after request to the authors.

Statistical analysis

Descriptive statistics (mean± standard error mean) and risk assessment of MG in comparison with the total number of patients seen in our center and worldwide were also conducted (Prevalence ratio). Statistical analyses were performed using SPSS 20.0

(SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software packages. A type I error probability (p-value) of <0.05 was assumed.

Results

Over a 19-year period, we diagnosed four patients with MG (three patients with CD and one with UC) in our cohort of 606 patients with IBD (prevalence of 0.66%). Patients are currently 45.75 ± 7.29 years old. Mean age at IBD diagnosis was 33.5 ± 2.69 years, mean age at MG onset was 39.5 ± 2.69 years. There were three women and one man.

Preliminary results of two cases were reported elsewhere.¹⁵ The Prevalence ratio (PR) of having MG in IBD patients vs the proportion of MG among all patients in our center was 8.56 ($P < 0.0001$, CI=3.1-23.5). Considering the lowest and highest reported prevalence of MG worldwide, the PR is 44.00 ($P < 0.0001$, CI:16.3-118.4) and 26.40 ($P < 0.0001$, CI: 9.8-70.6), respectively.

Patient 1 (initial findings previously reported)¹⁵

A man was diagnosed with UC at age 37. Three years later, he underwent total laparoscopic colectomy sparing the rectum for the treatment of colonic dysplasia. A gastro-colonic fistula identified during the surgery led to a partial gastrectomy and a diagnostic shift to CD. After assuming that he was cured by colectomy, he missed follow-up evaluations and 2 months after tapering off prednisone and azathioprine, he developed quadriparesis with bilateral ptosis, dysphagia and slurred speech over a few weeks. His condition progressed and he was admitted to an intensive care unit, intubated and kept on mechanical ventilation. MG was diagnosed. NCS and EMG were normal. RNS revealed basal compound muscle action potential decrements at the right ulnar nerve up to 22% that improved after exercise (correction) and increased 2 min after forced muscle contraction up to 31%. Anti-acetylcholine receptor antibody (Anti-

AchRAB) were elevated up to 10.7. Serum Immuno-electrophoresis revealed polyclonal gammopathy, Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (P-ANCA) titers were positive (1:640), Thyroid-stimulating hormone was decreased (0.2) and homocysteine elevated (11.7). Anti-nuclear antibody and rheumatoid factor were negative. Chest computed tomography did not disclose thymoma. Subsequently MG remained well controlled with prednisone, azathioprine and pyridostigmine, except for occasional fatigability. Thymectomy was offered repeatedly in the first years after MG diagnosis, but he refused it. He was also diagnosed with small fiber neuropathy, characterized by distal paresthesias and abnormal skin wrinkling test. He was also diagnosed with osteoporosis and had two bouts of nephritic colic with hydronephrosis.

Patient 2 (initial findings previously reported)¹⁵

A 35 year-old woman was diagnosed with UC and subsequently developed jaundice, severe anemia, hepatosplenomegaly and was diagnosed with primary sclerosing cholangitis. Five years later, she developed speech impairment, bilateral ptosis, disconjugate gaze, fatigability with sustained vertical movements and mild proximal upper limb weakness. NCS and EMG were normal. Right ulnar RNS demonstrate significant decrement with correction after exercise and worsening 3 min post exercise. Skin wrinkling test was abnormal (mean score of 0.5) and she had mild sensory findings consistent with small fiber neuropathy. Anti-AchRAB were above 20, Anti-nuclear antibody was positive and normal Immunoglobulin G-4 (IgG4) level (87,52). Initial treatment with pyridostigmine and prednisone was successful, but her symptoms progressed in severity. Thymectomy was recommended but could not be performed due to persistent thrombocytopenia (idiopathic thrombocytopenic purpura versus myelodysplastic syndrome). She was subsequently treated with prednisone and Intravenous immunoglobulin infusions, since she could not be treated with azathioprine

due to cirrhosis. On 8/2021 she was started on rituximab with good MG control since then.

Patient 3

A 37 year-old woman was diagnosed with CD after a 10-year history of diarrhea, weight loss and abdominal pain. Colonoscopy revealed aphthous ileal, cecal and rectal ulcers (in 2016). She was treated with sulfasalazine and mesalazine and got worse after developing a perianal fistula. She was started on azathioprine on 5/2019, that was stopped due to abdominal pain and elevated aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase. She was referred for neurological evaluation of headache and was initially diagnosed with trigeminal neuralgia. She also had dizziness, distal paresthesias and complained of repeated episodes of left facial palsy. She also met the diagnostic criteria of restless leg syndrome and small fiber neuropathy with an abnormal skin wrinkling test (mean score of 1.75). She had been previously diagnosed with fibromyalgia. Neurological exam revealed bilateral (predominant left) facial weakness, hyperreflexia with bilateral Hoffmann sign as well as distal pin loss. On 7/2021 she was diagnosed with Multiple Sclerosis and started on Copaxone s.c., three times/week (Brain MRI findings with normal cervical MRI). She was also diagnosed with anemia (Hemoglobin = 7.2; Hematocrit = 21) and borderline low Vitamin B12 level = 227. On 5/2022 she was found to have worsening of bilateral facial weakness with disconjugate eye movements and fatigability on sustained vertical gaze evaluation, and was diagnosed with myasthenia gravis. Nerve conduction studies and EMG were normal. RNS did not disclose significant decrement and anti-AchR antibodies were negative. She improved with PO pyridostigmine and prednisone (40 mg/day). Chest computed tomography did not reveal thymoma and thymectomy has not been accepted so far.

Patient 4

A 37 year-old woman was diagnosed with CD after a 8-year history of bloody diarrhea and 17-kg weight loss and abnormal colonoscopy. She was initially treated with mesalazine and prednisone and then azathioprine. After developing an anovaginal fistula she was started on infliximab. She then developed episodic right eye pain and migraine episodes 20 days prior to infliximab infusions. On 4/2021, she developed left eye ophthalmoplegia and vision loss. She was admitted for inpatient treatment with i.v. methylprednisolone after being diagnosed with orbital apex syndrome due to a posterior variant of orbital pseudotumor. Since vision loss resolved with steroids but she persisted with eye movement abnormalities, including fatigability, she was evaluated for MG. Nerve conduction studies and EMG were normal. RNS disclosed a greater than 10% decrement on facial nerve RNS. Anti-AchR antibodies were normal but anti-muscle specific kinase (anti-MuSK) antibodies were positive (0,09 NMOL/L). Chest Computed tomography did not disclose thymoma and she had a good response to pyridostigmine and PO prednisone. She only had mild generalized weakness that improved with prednisone. IgG4 levels were normal 53,24 (8-140). Anti-aquaporin-4, thyroglobulin antibodies were negative. Vitamin B12 levels were also low (173) and treated with intramuscular vitamin B12 replacement. She does have mild distal paresthesias consistent with small fiber neuropathy, that was confirmed by abnormal skin wrinkling test (mean score of 0.5).

Literature review

As can be seen in Table 1 and Fig. 1, our systematic literature review disclosed 22 papers and 28 patients with IBD and MG.^{3,7,16-42} In several articles, important demographic details were not provided. Seven additional papers describing MG registries where additional autoimmune diseases could be identified were also evaluated.

Eleven patients (five women and four men, two unknown gender) had MG and CD, mean age of CD diagnosis was 44.6 ± 19.17 years. One of them was included but CD diagnosis was not clearly defined at that time. Seventeen patients had UC and MG, mean age of UC diagnosis 27.9 ± 17.01 years, total of eight men and six women. In most cases, the MG diagnosis was made several years after IBD diagnosis, 3-15 years for CD and 0.2 to 13 years for UC. However, in two UC patients and three CD patients, MG was diagnosed 1-4 years prior to IBD diagnosis (one had undefined duration). Fourteen patients had an additional autoimmune disease (other than MG and IBD), four for CD and 10 for UC. One patient had thyroid cancer and another colon cancer.

According to MG Foundation classification, 30.4% were class IV and V. Pure ocular disease (I) and moderate forms (IIIb) occurred in the same proportion ($6/23=26\%$ for each), while milder forms of generalized disease (II) affected 17.3% of the patients. Among 21 patients who underwent antibody testing, 18 ($18/21=85.7\%$) were AchRAB+ and three were negative ($3/21=14.28\%$). Only one had anti-muscle specific kinase antibodies (anti-MuSK) testing, that was negative. No one was tested for Lipoprotein receptor related protein-4 (LRP4) or agrin antibodies. Thymectomy led to improvement of MG in the majority of the patients ($6/11=54.5\%$), but in one patient, despite MG remission, Systemic lupus erythematosus (SLE) and UC started after thymectomy. In four patients no information about thymectomy outcome was provided. Among the seven MG registries detailing the occurrence of associated autoimmune conditions, the prevalence of IBD and MG varied from 0.35% among 565 MG patients from Holland to 2.56% among 39 patients older than ≥ 70 years with MG in the USA.

Discussion

Despite growing understanding of the immunobiology of IBD, to date, major gaps remain in regards to the disease mechanisms of extraintestinal manifestations linked to IBD. Additional autoimmune disorders may affect up to 9.4% of the UC patients (i.e. SLE, vitiligo, thyroid disorders, type I diabetes mellitus and sclerosing cholangitis).²³ This may be higher in CD.⁴³ Fifteen % of the MG patients may also have a second autoimmune disorder.² In our patients with IBD and MG, all of them had at least a third different autoimmune disorder: orbital pseudotumor, primary sclerosing cholangitis, idiopathic thrombocytopenic purpura, hyperthyroidism, multiple sclerosis, small fiber neuropathy, vitamin B12 deficiency.

MG prevalence was 0.66% in our cohort of IBD patients. This prevalence is eight times higher than in a cohort of rheumatoid arthritis patients⁴⁴ and maybe within the same range of patients with SLE: 0.15-1.3%.^{45,46} A national MG registry study in Sweden documented a 2.3 times increased risk of CD in MG patients (CI=1.3-4.0) and 2.1 times increased risk for UC (CI=1.3-3.5).³ Our study is the first to provide consistent evidence for increased risk of MG in IBD patients. The Prevalence ratio (PR) of having MG in IBD patients in comparison with the proportion of MG among all patients seen in our center was 8.56 ($P<0.0001$, CI=3.1-23.5). Considering the lowest and highest prevalence of MG in the literature the PR is 44.00 ($P<0.0001$, CI:16.3-118.4) and 26.40 ($P<0.0001$, CI: 9.8-70.6), respectively.

What are possible explanations for this association between IBD and MG? Although we were not able to test HLA, both MG and IBD are associated with certain HLA genotypes.^{3, 47-49} It is possible that a specific HLA genotype may explain some of those cases. In both IBD and MG there are abnormalities in both innate and adaptative immunity.^{47,50} A pro-inflammatory environment and imbalance in T-regulatory and T-helper-17 lymphocytes are present in both conditions.^{23,47,50,51} Increased production of

chemokine C-X-C ligand-13 maybe another explanation.^{51,52} Common abnormalities in the gut-brain axis may also be involved in the generation of both diseases, since the thymus also receives major input via the vagus nerve.⁵³⁻⁵⁶ Lastly, it is important to understand that MG and IBD are complex diseases, with different subtypes and pathogenic mechanisms. Autoimmune MG can be caused by different mechanisms and types of antibodies: anti-acetylcholine receptor antibodies, anti-MuSK, anti-lipoprotein receptor related protein-4 (anti-LRP4) and anti-agrin antibodies.^{37,47,48} Anti-MuSK disease is mediated by IgG4 antibodies and the role of anti-LRP4 and anti-agrin antibodies is still very obscure. There are also seronegative subtypes of MG. It is likely that different mechanisms are involved in the predisposition for different MG subtypes. Highlighting this possibility, there are two subtypes of autoimmune pancreatitis that are considered extraintestinal manifestations of IBD.⁵⁷ Type II is the most prevalent and may share similar pathogenic mechanisms with anti-AchRAB MG, with overexpression of cellular adhesion molecule Mad-1.⁵⁷ Type I pancreatitis is part of the spectrum of IgG4 diseases, similar to anti-MuSK MG.⁵⁷ In fact, up to 4% of the IBD patients may have increased IgG4 levels.⁵⁷ To our knowledge, our patient 4 is the first instance of anti-MuSK MG in IBD. Her IBD course is unusual and she also had orbital pseudotumor, a rare extra-intestinal manifestation of IBD.⁸ A description of anti-SOX1 antibodies in a patient with CD and Lambert-Eaton myasthenic syndrome also points towards a far wider association of different types of neuromuscular involvement in patients with MG.⁵⁸

Our systematic literature review disclosed 22 papers and 28 patients with IBD and MG and 7 MG registries detailing IBD patients (Table 1).^{3,7,16-42} In several articles, important demographic details were lacking. The age of MG presentation was similar to the early peak in non-IBD patients. Although female predominance was evidenced in CD

patients, there was a slightly higher number of male patients with UC and MG. Close to 90% were AchRAB+. However, since most of the papers were from old literature (case reports or series prior to anti-MUSK description), only one had a negative anti-MuSK testing. No one was tested for LRP4 or agrin antibodies. Therefore, it is not possible to sort out whether there are IBD patients with more than one antibody. Thymectomy led to improvement of MG in the majority of the patients. Similar to our patients, a large number of additional auto-immune diseases was found. Our patient 1 had hyperthyroidism, patient 2 had primary sclerosing cholangitis in addition to MG and UC, a triple association has only been reported once.²⁵ Patient 3 had MG, CD and multiple sclerosis, a previously unreported association and patient 4, anti-MuSK MG, CD and orbital pseudotumor, a triple association never reported previously. In addition, all of our four patients had small fiber neuropathy and low-borderline low vitamin B12 level. The small fiber neuropathy could have resulted at least partially due to the low vitamin B12 levels, but immune-mediated small fiber neuropathy cannot be excluded. As previously described, our patient 1 illustrates that immunosuppression for IBD may mask MG and lead to misdiagnosis. However, prednisone, azathioprine and infliximab may have also delayed the MG diagnosis in patients 2, 3 and 4, due to partial or even complete control of MG. This pattern was reported elsewhere.^{22,34,35}

None of our patients underwent thymectomy. Reasons included patient refusal and persistent thrombocytopenia with increased surgical risk. In our literature review, thymectomy usually produced good results, occasionally improving both IBD and MG. However, in at least one patient SLE and UC started after thymectomy.²⁶ Two patients experienced total regression of MG after colectomy,^{23,27} while three patients developed MG after colectomy.^{29,32} Pyridostigmine did not exacerbate diarrhea and other GI symptoms in our patients, similar to most reports from our literature review.

In summary, MG prevalence was 0.66% in our cohort of IBD patients. This prevalence is at least 8 times higher than in the other patients seen in our center and 26-44 times higher than in the general population worldwide. The spectrum of MG in IBD may include anti MuSK positive disease. In general, MG clinical course was not significantly modified by IBD relapses. Therefore, MG needs to be considered in IBD patients with new onset ocular, bulbar or limb symptoms, in particular after changes in immunosuppression.

Acknowledgments

N/A

Funding

Brazilian Research Council (CNPq)

Universidade Federal do Ceará

Competing interests

The authors have no relevant financial, intellectual or other competing interests about the current manuscript. Dr. FAA Gondim has received several research grants and research scholarship from the Brazilian Research Council (CNPq).

References

1. Sardu C, Cocco E, Mereu A, *et al.* Population based study of 12 autoimmune diseases in Sardinia, Italy: prevalence and comorbidity. *PLoS One*. 2012;7:e32487.
2. Longo DL, Gilhus NE. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 2016;375:2570-2581.

3. Fang F, Sveinsson O, Thormar G, *et al.* The autoimmune spectrum of myasthenia gravis: a Swedish population-based study. *J Intern Med.* 2015;277:594-604.
4. Tian W, He J, Yu H, *et al.* Clinical characteristics of myasthenia gravis (MG) patients developing other autoimmune diseases after thymectomy from one single center cohort. *Thorac Cancer.* 2023;14:135-142.
5. Gondim FA, Brannagan 3rd TH, Sander HW, Chin RL, Latov N. Peripheral neuropathy in patients with inflammatory bowel disease. *Brain.* 2005;128:867-879.
6. Oliveira GR, Teles BC, Brasil EF, *et al.* Peripheral neuropathy and neurological disorders in an unselected Brazilian population-based cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:389-395.
7. Lossos A, River Y, Eliakim A, Steiner I. Neurologic aspects of inflammatory bowel disease. *Neurology.* 1995;45:416-421.
8. Ferro JM, Oliveira Santos M. Neurology of inflammatory bowel disease. *J Neurol Sci.* 2021;424:117426. doi: 10.1016/j.jns.2021.117426. Epub 2021 Mar 27. PMID: 33810878.
9. De Oliveira GR, Aquino PS, Costa AM, *et al.* Tremor in patients with inflammatory bowel disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2013;3:tre-03-149-3042-1. doi: 10.7916/D8BG2MQK. Epub 2013 Jan 9.
10. Gondim Fde A, Oliveira GR, Teles BC, Souza MHLP, Braga LLBC, Messias EL. A case-control study of the prevalence of neurological diseases in inflammatory bowel disease (IBD). *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73:119-124.
11. Gondim Fde A, de Oliveira GR, Teles BC, *et al.* Clinical and Electrodiagnostic Findings in Patients with Peripheral Neuropathy and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:2123-2129.

12. Leitão AMF, Ribeiro Junior HL, Araújo DF, *et al.* Neuropathy and primary headaches affect different subgroups of inflammatory bowel disease patients. *Neurol Sci.* 2021;42:935-942.
13. Teoh HL, Chow A, Wilder-Smith EP. Skin wrinkling for diagnosing small fibre neuropathy: comparison with epidermal nerve density and sympathetic skin response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:835-837.
14. Gondim Fde A, Araújo DF, Oliveira IS, Vale OC. Small fiber dysfunction in patients with Wilson's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;72:592-595.
15. Gondim F de A, de Oliveira GR, Araújo DF, Souza MHL, Braga LLBC, Thomas LP. Two patients with co-morbid myasthenia gravis in a Brazilian cohort of inflammatory bowel disease. *Neuromuscul Disord.* 2014;24:999-1002.
16. Angelucci E, Cesarini M, Vernia P. Successful resolution of pneumonia developed in a patient affected by Crohn's disease, rheumatoid arthritis, myasthenia gravis and recurrent uveitis during concomitant treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors and conventional immunosuppressive drugs. *Rheumatol Int.* 2010;30:977-978.
17. Finnie IA, Shields R, Sutton R, Donnelly R, Morris AL. Crohn's disease and myasthenia gravis: a possible role for thymectomy. *Gut.* 1994;35:278-279.
18. Manfredi R, Fasulo G, Fulgaro C, Sabbatani S. Associated thyroiditis, myasthenia gravis, thymectomy, Chron's disease, and erythema nodosum: pathogenetic and clinical correlations, immune system involvement, and systemic infectious complications. *Rheumatol Int.* 2008;28:1173-1175.
19. Martin RW, Shah A. Myasthenia gravis coexistent with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol.* 1991;13:112-113.

20. Murphree J, Mulherin DW, Morton C, Adams D. High-dose vitamin C therapy for symptomatic deficiency in a patient with myasthenia gravis and Crohn's disease. *Nutr Clin Pract.* 2022;37:1242-1245.
21. Kumar S, Sultania M, Vatsal S, Sharma MC. Primary Ectopic Mediastinal Goiter in a Patient With Crohn's Disease Presenting as Myasthenia Gravis. *Ann Thorac Surg.* 2015;100:2333-2336.
22. Garg R, Hasija N. Thymectomy in a patient with myasthenia gravis and Crohn's disease – Anaesthetic Challenges. *J Anesth Clin Care.* 2015; 2:007.
23. Cojocaru IM, Cojocaru M, Tănăsescu R, et al. Some clinico-immunological aspects in patients with ocular myasthenia gravis associated with inflammatory bowel disease. *Rom J Intern Med.* 2008;46:165-168.
24. Takechi K, Mihara M, Saito Y, et al. A case of inflammatory bowel disease accompanied by myasthenia gravis. *Dig Endosc.* 1993;5:102-106.
25. Foroozan R, Sambursky R. Ocular myasthenia gravis and inflammatory bowel disease: a case report and literature review. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:1186-1187.
26. Galbraith RF, Summerskill WH, Murray J. Systemic lupus erythematosus, cirrhosis and ulcerative colitis after thymectomy for myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 1964;270:229-231.
27. Gower-Rousseau C, Reumaux D, Bellard M, Delecourt L, Ribet M, Colombel JF. Remission of myasthenia gravis after proctocolectomy in a patient with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:1136-1138.
28. Hertervig E, Nilsson A. [Myasthenia gravis in patients with ulcerative colitis – an overlooked autoimmune association?]. *Lakartidningen.* 1992;89:2860-2862.
29. Koc F, Yerdelen DY. Rare associations of myasthenia gravis and ulcerative colitis. *Neurosciences (Riyadh).* 2009;14:383.

30. McCann P, Pramanik A. Dysphagia and unexpected myasthenia gravis associated with primary biliary cirrhosis, ulcerative colitis and vitiligo. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:1407-1408.
31. Miller TN. Myasthenia gravis, ulcerative colitis and lichen planus. *Proc R Soc Med.* 1971;64:807-808.
32. Setti-Carraro P, Ritchie JK, Wilkinson KH, Nicholls RJ, Hawley PR. The first 10 years' experience of restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut.* 1994;35:1070-1075.
33. Tan RS. Ulcerative colitis, myasthenia gravis, atypical lichen planus, alopecia areata, vitiligo. *Proc R Soc Med.* 1974;67:195-196.
34. Sanghi P, Bremner F. An unusual presentation of thymoma: dysgeusia, ulcerative colitis, keratoconjunctivitis sicca, autoimmune retinopathy and myasthenia gravis. *BMJ Case Rep.* 2022;15:e246861. doi:10.1136/bcr-2021-246861.
35. Yagi N, Watanabe T, Ikeda Y, Fukushima N. Successful bridge to recovery in a patient with fulminant giant cell myocarditis that developed from multiple autoimmune disorders including myasthenia gravis: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2022;6:ytac046. doi:10.1093/ehjcr/ytac046.
36. Guinet-Charpentier C, Bilbault C, Kennel A, Perrier P, Peyrin-Biroulet L, Morali A. Unusual association of myasthenia gravis and ulcerative colitis in a 14-year-old boy. *Arch Pediatr.* 2015;22:81-83.
37. Evoli A, Caliandro P, Iorio R, *et al.* Poly-autoimmunity in patients with myasthenia gravis: A single-center experience. *Autoimmunity.* 2015;48:412-417.
38. Harris L, Graham S, MacLachlan S, Exuzides A, Jacob S. A retrospective longitudinal cohort study of the clinical burden in myasthenia gravis. *BMC Neurol.* 2022; 22:172.

39. Ruiter AM, Strijbos E, de Meel RHP, *et al.* Accuracy of patient-reported data for an online patient registry of autoimmune myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neuromuscul Disord.* 2021;31:622-632.
40. Ramanujam R, Piehl F, Pirskanen R, Gregersen PK, Hammarström L. Concomitant autoimmunity in myasthenia gravis--lack of association with IgA deficiency. *J Neuroimmunol.* 2011;236:118-122.
41. Blum S, Lee D, Gillis D, McEniery DF, Reddel S, McCombe P. Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients. *J Clin Neurosci.* 2015;22:1164-1169.
42. Allen JA, Scala S, Jones HR. Ocular myasthenia gravis in a senior population: diagnosis, therapy, and prognosis. *Muscle Nerve.* 2010;41:379-384.
43. Snook JA, de Silva HJ, Jewell DP. The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. *QJMed.* 1989;72:835-840.
44. Bixio R, Bertelle D, Pistillo F, *et al.* Rheumatoid arthritis and myasthenia gravis: a case-based review of the therapeutic options. *Clin Rheumatol.* 2022;41:1247-1254.
45. Raut S, Reddy I, Sahi FM, Masood A, Malik BH. Association Between Systemic Lupus Erythematosus and Myasthenia Gravis: Coincidence or Sequelae? *Cureus.* 2020;12:e8422. Published 2020 Jun 3. doi:10.7759/cureus.8422.
46. Sthoeger Z, Neiman A, Elbirt D, *et al.* High Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in 78 Myasthenia Gravis Patients: A Clinical and Serologic Study. *Am J Med Sci.* 2006;331:4-9.
47. Evoli A. Myasthenia gravis: new developments in research and treatment. *Curr Opin Neurol.* 2017;30:464-470.
48. Golfiopoulou R, Papageorgiou L, Efthimiadou A, *et al.* Clinical Genomic, phenotype and epigenetic insights into the pathology, autoimmunity and weight

- management of patients with Myasthenia Gravis (Review). *Mol Med Rep.* 2021;24:512. doi: 10.3892/mmr.2021.12151. Epub 2021 Jul 5.
49. Perez-Alamino R, Maldonado-Ficco H, Maldonado-Cocco JA. Rheumatic manifestations in inflammatory bowel diseases: a link between GI and rheumatology. *Clin Rheumatol.* 2016;35:291-296.
50. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2007;448:427-434
51. Evoli A, Meacci E. An update on thymectomy in myasthenia gravis. *Expert Rev Neurother.* 2019;19:823-833.
52. Pan Z, Zhu T, Liu Y, Zhang N. Role of the CXCL13/CXCR5 Axis in Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2022;13:850998. doi:10.3389/fimmu.2022.850998.
53. Günther C, Rothhammer V, Karow M, Neurath M, Winner B. The Gut-Brain Axis in Inflammatory Bowel Disease-Current and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2021;22:8870. doi:10.3390/ijms22168870.
54. Nijijima A. An electrophysiological study on the vagal innervation of the thymus in the rat. *Brain Res Bull.* 1995;38:319-323.
55. Dovas A, Lucchi ML, Bortolami R, *et al.* Collaterals of recurrent laryngeal nerve fibres innervate the thymus: a fluorescent tracer and HRP investigation of efferent vagal neurons in the rat brainstem. *Brain Res.* 1998;809:141-148.
56. Antonica A, Ayroldi E, Magni F, Paolocci N. Lymphocyte traffic changes induced by monolateral vagal denervation in mouse thymus and peripheral lymphoid organs. *J Neuroimmunol.* 1996;64:115-122.
57. Massironi S, Fanetti I, Viganò C, *et al.* Systematic review-pancreatic involvement in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55:1478-1491.

58. Polilli E, Frattari A, Esposito JE, et al. SOX-1 antibodies in a patient with Crohn's disease: a case report. *BMC Neurol.* 2022;22:404. doi10.1186/s12883-022-02923-8.

Figure 1. Legend

IBD: Inflammatory bowel disease; CD: Crohn disease; MG: Myasthenia gravis; AD: Autoimmune diseases.

For Peer Review

Table 1 – Literature review of all cases reports, case series and registries of Myasthenia Gravis and Inflammatory Bowel Disease (Crohn's Disease and Ulcerative Colitis) published in the medical literature

| Ref. # (country) | Gender | Age* | Interv** | MGF | ABs | Neur. Dx | Thymec. | Thymec. impact | Thym. | MGE/C | Immuno MG Tx | Other AD/Ca | IBD status |
|---------------------------|--|------|-------------|------------------------|---|---------------|---|--------------------------|-------|-------|---------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Crohn's disease | | | | | | | | | | | | | |
| 16 (Italy) | F | 68 | – (?) | IIA? | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | No | Pred; Azat + Pred | RA, RU, gallstone | Moderate |
| 17 (UK) | F | 19 | 3 | I | AchR | Edro + | yes | MG & CD (↑) | no | No | Pred | Epis, EN | Moderate at onset and then worsened |
| 18 (Italy) | F | 26 | –4 | n/a | n/a | n/a | yes | no | n/a | No | Pred | Thyroiditis, HT, EN | Mild |
| 19 (USA) | M | 48 | 15 | IIb | AchR (15.00) | RNS –; Edro + | no | no | no | Yes | Pred + Azat; Plas | n/a | Moderate |
| 20 (USA) | F | 26 | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | Psol + IVIg + Ecul; Psol + Azat | JRA | Moderate |
| 21 (India) | M | 50 | 12 | IV | AchR (13.46) | Edro + | yes | MG (↑↑) | yes | n/a | Pred | n/a | Mild |
| 22 (India) | M | 57 | 5 | IIa | AchR (13.46) | n/a | yes | n/a | yes | No | Azat; Steroids | n/a | In remission |
| 7 (Israel) | M | 11 | 9 | ≥II | AchR | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a |
| 23 (Romania) | n/a | n/a | n/a | I | AchR | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a |
| 23 (Romania) | n/a | n/a | n/a | I | AchR | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a |
| Crohn's disease? | | | | | | | | | | | | | |
| 24 (Japan) | F | 60 | –2 | n/a | AchR (34.00) | n/a | yes | n/a | n/a | No | Ambc | Thyroid Ca | Severe |
| Ulcerative Colitis | | | | | | | | | | | | | |
| 25 (USA) | M | 14 | 7 | ≥IIIb | AchR | n/a | n/a | n/a | n/a | Yes | Plas; Azat + Pred | FDGS, PSC | In remission |
| 26 (USA) | F | 15 | –4 | IVa | n/a | RNS +; Edro + | yes | MG (↑↑↑); SLE & UC onset | n/a | Yes | No | SLE, Cirrhosis | Severe |
| 27 (France) | F | 17 | 10 | IIIb | AchR (20.00) | RNS + | n/a | n/a | n/a | No | no | Sacroiliitis, DVT | Mild at onset and then worsened |
| 28 (Sweden) | F | 26 | 5 | IIIb | n/a | n/a | yes | MG (↑↑↑); UC (↑↑) | yes | No | No | n/a; Mot: RA; Sis: SLE | Mild |
| 28 (Sweden) | F | 23 | –1 | IIIb | AchR (1.00) | n/a | yes | MG (↑↑) | no | No | No | n/a | Mild |
| 29 (Turkey) | F | 21 | 10 | IIIb | AchR (2.00) | RNS – | n/a | n/a | n/a | No | Steroids | n/a | Severe |
| 30 (UK) | M | 77 | 2 | IVb | AchR (5.21) | EMG/SF+ | n/a | n/a | n/a | No | Psol + IVIg; Myco | PBC, vitiligo, SM PN | Mild |
| 31 (UK) | M | 35 | 13 | V | negative | n/a | n/a | n/a | n/a | Yes | Tetr; Pred | LP | Mild |
| 32 (UK) | M | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | yes | n/a | n/a | n/a | n/a | HT, colon Ca | Severe |
| 32 (UK) | M | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | Pred + Azat | n/a | Severe |
| 33 (UK) | M | 34 | 12 | V | negative | Edro + | n/a | n/a | n/a | Yes | Steroids | LP, AA, vitiligo | Mild |
| 34 (UK) | F | 40 | 0,5 | IVa? | AchR (12.07) | n/a | Yes | MG & UC (↑↑↑) | yes | Yes | Plas + Ster + Azat | Retinopathy | Mild |
| 35 (Japan) | M | 19 | 7 | V? | AchR (6.30) | n/a | yes | MG & UC (↑↑) | no | No | Pred + Cicl; IVIg | AT, GCM | Mild but severe EIM |
| 36 (France) | M | 14 | 0,2 | IIIb | AchR (13.80) | RNS + | n/a | n/a | n/a | No | Azat | KS, AH + SC; Fat: AS; Mot: GD + RA | Moderate |
| 23 (Romania) | n/a | n/a | n/a | I | AchR | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a |
| 23 (Romania) | n/a | n/a | n/a | I | AchR | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a |
| 23 (Romania) | n/a | n/a | n/a | I | negative | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a |
| Ref. # (country) | Study Design – MG Registry | | Sample Size | MG + IBD (Prevalence%) | Registration Period (RP) and/or Follow-up (FU) | | Demographic Factors | | | | | | |
| 37 (Italy) | Poly-autoimmunity in MG patients | | 984 | 5 (0.50%) | FU = between 2-40 years | | All MG + IBD patients are AchR+ and GMG: 2 early onset, 2 late onset, 1 with thymoma | | | | | | |
| 38 (UK) | Clinical burden in a MG cohort | | 1.149 | 19 (1.65%) | RP = 1997 - 2016 (20 years) | | All MG + IBD patients are non-refractory to treatment. 7 have CD and 12 UC. (According to the paper, 5 -15% of the MG patients are refractory to conventional treatment) | | | | | | |
| 39 (Netherlands) | Patient registry of MG and L-E Myasthenic syndrome | | 565 | 2 (0.35%) | RP = 12/2015 - 9/2019 | | Thymectomy patients: 53%. In the online search: 47% of the patients don't know the type of antibody that they have (In the Dutch registry, only 6-7% don't have the antibody results) | | | | | | |
| 40 (Sweden) | Concomitant auto-immunity in MG | | 547 | 1 (1.82%) | n/a | | Thymectomy patients: 59.5%. | | | | | | |
| 41 (Australia) | Clinical features and impact of MG | | 165 | 3 (1.81%) | n/a | | Thymectomy patients: 30.2% (39/165). MG remission = 55.5% (20/39) of the thymectomy patients | | | | | | |
| 42 (USA) | OMG in a senior population | | 39 | 1 (2.56%) | RP = 1/1998 - 1/2007 | | Among the OMG that did not evolve to GMG, 52% received immunotherapy. | | | | | | |
| 3 (Sweden) | MG autoimmune spectrum: a Swedish population-based study | | 2045 | 39 (1.90%) | RP = Born between 1932 - 2002 FU = 1/7/2005 - 31/12/2010 | | In 2 patients, MG started before the AD (8AD/39MG) MG + CD = 18; OR = 2.3 (for MG and CD). MG + UC = 21; OR = 2.1 (for MG and UC). Thymoma: 62/2045 = 7.9% | | | | | | |

AA: Alopecia areata; ABS: antibodies; AchR: anti-acetylcholine; AD/Ca: Autoimmune Disease/Cancer; AH: Autoimmune hepatitis; Ambc: Ambenonium chloride; AS: Ankylosing spondylitis; AT: Atopic dermatitis; Azat: Azathioprine; CD: Crohn's disease; Cicl: Cyclosporine; ; DVT: Deep vein thrombosis; Ecul: Eculizumab; Edro +: Edrophonium test positive; EIM: Extraintestinal manifestation; EMG/SF +: Electromyography Single fiber increased jitter; EN: Erythema nodosum; Epis: Episcleritis; Fat: Father; FSGS: Focal segmental glomerular sclerosis; GCM: Giant cell myocarditis; GD: Grave's disease; GMG: Generalized Myasthenia Gravis; HT: Hypothyroidism; Immuno MG Tx: Immune treatment of MG; IVIg: Immunoglobulin i.v.; JRA: Juvenile rheumatoid arthritis; KS: Kawasaki syndrome; L-E: Lambert Eaton; LP: Lichen planus; MGE/C: Myasthenia Gravis Exacerbation/Crisis; MGF: MG Foundation Classification; Myco: Mycophenolate; Mot: Mother; Musk: Anti-Musk; negative: seronegative; Neur. Dx: Neurophysiological diagnosis; OMG: Ocular Myasthenia Gravis; OR: Odds ratio; PBC: Primary biliary cirrhosis; Plas: Plasmaferese; Pred: Prednisone; PSC: Primary sclerosing cholangitis; Psol: Prednisolone; RA: Rheumatoid arthritis; RNS -: Repetitive nerve simulation without decrement; RNS +: Repetitive nerve simulation with decrement; RU: Recurrent uveitis; SC: Sclerosing cholangitis; Sis: Sister; SLE: Systemic lupus erythematosus; SM PN: Sensorimotor axonal peripheral neuropathy; Ster: Steroids; Tetr: tetracosactrin; Thym: thymoma; Thymec.: thymectomy; UC: Ulcerative colitis.

#: Reference number

*Age of diagnosis of IBD

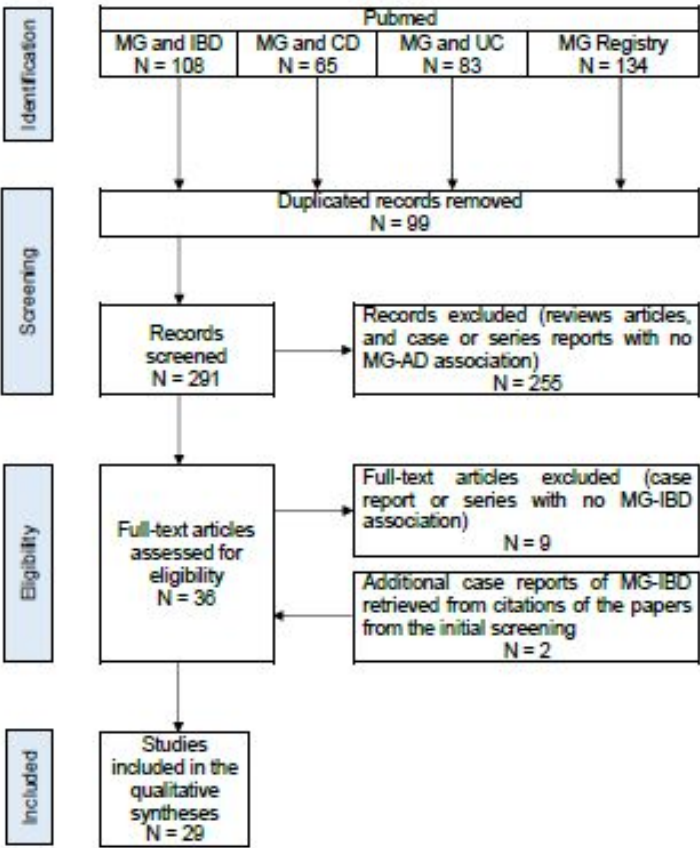
**Time interval between IBD and MG diagnosis (in years)

(↑) Improvement

(↑↑) Major improvement

(↑↑↑) Remission

Figure 1. Flowchart of the literature review of patients with myasthenia gravis and inflammatory bowel disease



Source: own elaboration

3.4 Artigo 4

On the Prevalence of Parkinson's Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease

Antônio Miguel Furtado Leitão; Isabelle Carvalho Gonçalves; Marcellus Loiola Pontes; Lúcia Libanez Bessa Campelo; Francisco de Assis Aquino Gondim

Corresponding author

Francisco de Assis Aquino Gondim, MD PhD FAAN, Department of Internal Medicine, Neurology Division, Universidade Federal do Ceará; Rua Professor Costa Mendes, 1608, CEP: 60.430-140, Fortaleza-CE, Brasil. Telephone: +55(85)3366-8052.

E-mail: gondimfranc@gmail.com

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is linked to multiple neurological conditions: peripheral neuropathy, headache, myasthenia gravis, stroke and multiple sclerosis. A possible link to Parkinson's disease (PD) is until debate. Since 2004, we started a cohort study in Fortaleza, Brazil, named NEURODII to evaluate the neurological complications in IBD. Here, we will describe the clinical findings of all patients with IBD and PD from this cohort, estimate the risk of PD in IBD on our population and conduct a literature review on the subject. From 2004 to 2023, we diagnosed 2 patients (one male, one female) with PD and IBD among 685 IBD patients. Both patients had UC (no CD patient had PD) and onset after age 50. PD course was typical except for decreased tolerance to levodopa due to worsening of gastrointestinal symptoms. One male patient was welder, but no additional occupational risk for PD was found on both. The PR for having PD in IBD patients, compared to the total number of PD from our center (438) was 1.48 (CI: 0.37-5.93, P=0.57). Compared to the highest and lowest PD prevalence in the literature, there was also no significant association between IBD and PD (PR= 5.4, 0.49-59.59, P=0.16 and 2.7, 0.38-19.16, respectively P=0.16 and 0.31). Literature review disclosed 12 papers on the subject. No clear evidence for increased risk of PD in IBD was found in several systematic reviews. In summary, to our knowledge, this is the first prospective evidence that IBD is not linked to PD and did not enhance the prevalence of PD in young IBD patients.

Introduction

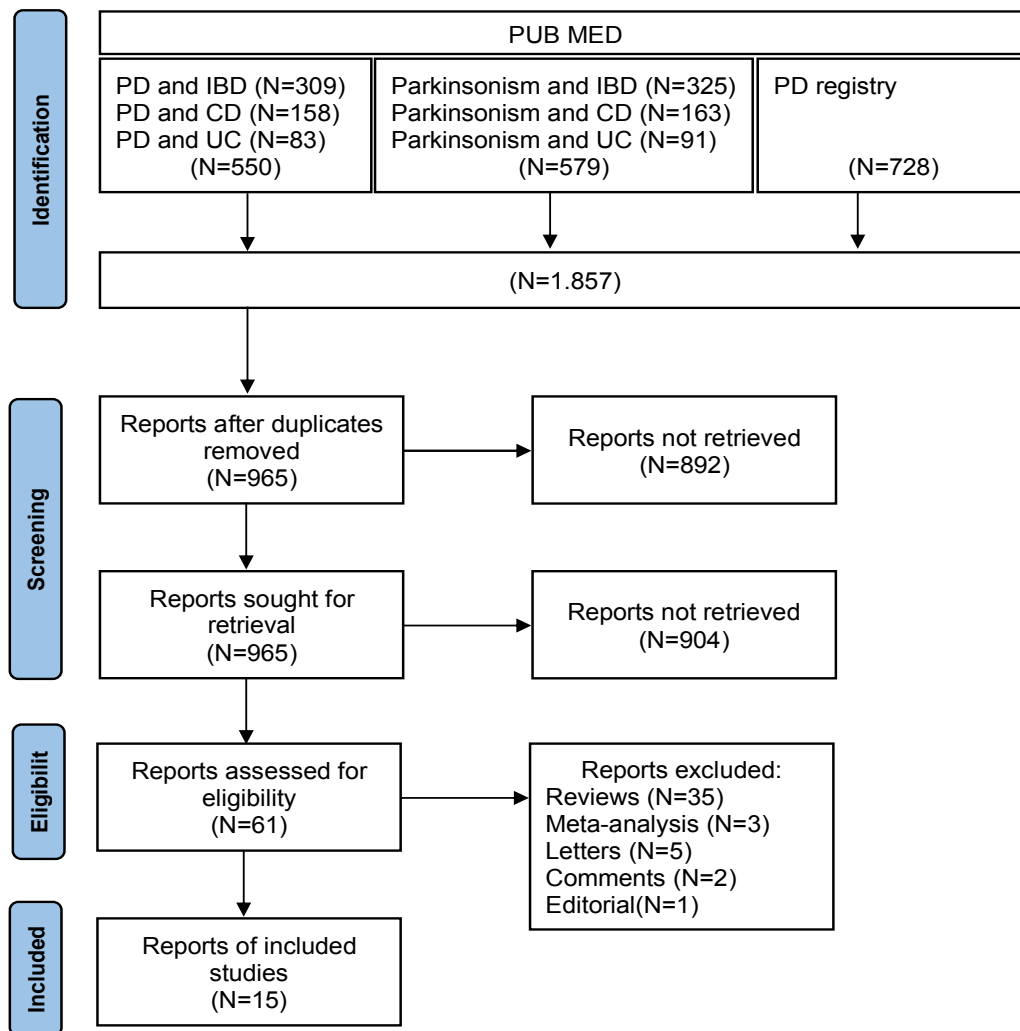
Our knowledge about the different aspects of Inflammatory bowel disease (IBD) has greatly evolved in recent years. For instance, multisystemic involvement has received greater attention in the medical literature.¹ IBD has also been linked to multiple neurological conditions. Since 2004, we started a cohort study, named NEURODII to evaluate the neurological complications in IBD patients.²⁻⁵

Among the most prevalent neurological conditions in IBD, autoimmune disorders, nutritional-related deficits and side-effects of medications play a major role.²⁻⁵ Peripheral neuropathy and headaches stand as the most prevalent neurological disorders in IBD.²⁻⁵ In recent years, there is some debate about the possibility of increased prevalence of Parkinson's disease (PD) in IBD patients due to altered gut permeability in the context of the gastrointestinal hypothesis of synucleopathies.⁶ In addition, some researchers have linked PD to an intestinal bacteria.⁷ Thus, in this study, we evaluated the prevalence of PD in our cohort of IBD patients and conducted a literature review on the subject.

Patients and Methods

Patients with IBD and neurological diseases seen at the IBD Clinic from the Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará, between 2004 and 2023, were invited to participate in a cohort study, named as NEURODII, approved by the Institutional Review Board of Universidade Federal do Ceará (CAAE: 62248416.7.0000.5045). They were evaluated for the presence of neurological disorders using a standardized protocol published elsewhere.² Here, we will describe the clinical findings of all patients with IBD and PD from this cohort. A PubMed search of the literature of cases of patients with IBD and PD was conducted on 21/03/23 with the terms “Parkinson disease registry”, “inflammatory bowel disease”, “Crohn's disease” (CD) and “ulcerative colitis” (UC) and “Parkinson's disease”, “Parkinson disease” or “parkinsonism”. All papers written in any language were included, provided minimal epidemiological data (e.g. gender, age, disease onset and course) could be extracted (Figure 1). Descriptive statistics and risk assessment of PD in comparison with the total number of patients seen in our center and worldwide were also conducted (Prevalence Ratio analysis). Results were considered to be significant if $P < 0.05$.

Figure 1.



Legend: Flowchart for study inclusion and exclusion process of large sample sizes and nationwide population-based reports related to PD x IBD association

Results

From 2004 to 2023, we have diagnosed two patients with PD and IBD among a total of 685 patients. Both patients had UC and therefore no patient with CD was found to have PD. The PR for having PD in IBD patients, compared to the total number of PD from our center (N=438) was 1.48 (CI: 0.37-5.93, P=0.57). Compared to the highest and lowest PD prevalence in the literature, there was also no significant association between IBD and PD (PR= 5.4, 0.49-59.59, and 2.7, 0.38-19.16, respectively P=0.16 and 0.31). Next, we will detail the clinical

course of the two patients with PD and IBD from our cohort study, and subsequently a literature review conducted on this subject.

Patient 1

A 62 year-old man with a 12-year history of UC started to experience fluctuating right hand resting tremor on 2020. Tremor was reportedly worse after exposure to stressful conditions. UC started with colicky abdominal pain, diarrhea, hematochezia and 3-kg weight loss over 4 months. UC had good response to sulfasalazine 500mg TID. He is currently taking mesalazine 800mg BID since 2010, with stable disease since 2015. His last colonoscopy revealed inactive disease (Mayo O) and upper endoscopy esophagitis and erosive pangastritis, H. pylori negative. His past medical history was unremarkable, except for glucose intolerance and benign prostate hyperplasia. He also reported mild alcohol intake for 33 years (quit 7 years ago) and worked as a welder. On his first neurological evaluation, his Folstein Mini-Mental score was 29. He was found to have asymmetric facial hypomimia (worse on the right side of his face), Myerson sign was present, asymmetric resting tremor (worse on the right), bradykinesia, cogwheel rigidity, decreased arm swing and muscle strength, especially on the right side and stock and glove distal sensory loss for pinprick. He was then diagnosed with PD and started on levodopa+benserazide 200/50 but stopped it due to worsening nausea and gastrointestinal symptoms. After levodopa was stopped, he was started on amantadine 100 mg TID. Two months later, he reported improvement with amantadine but still had tremor, bradykinesia and rigidity and was started on pramipexol 0.25 mg TID. Pramipexol dose was subsequently tapered up to 1 mg TID. In his last visit he was also started on rasagiline 1 mg QD. EMG performed on 6/22 was found to be normal (he was also found to have low vitamin B12 level).

Patient 2

A 71 year-old woman was diagnosed with UC on 2012, after presenting with a one-year history of colicky abdominal pain, constipation and hematochezia. She was initially started on mesalazine suppositories and then switched to oral sulfasalazine on 2013 for a short period of time. Since 2016, she has been using mesalazine. She is currently stable on mesalazine, with last UC relapse on 2018. Her last colonoscopy (1/2022) revealed mild proctitis (Mayo I). Her past medical history included hypertension, hyperlipidemia and osteopenia. On October 2021

she developed resting tremor on the right hand. She also complained of lower extremity paresthesias (mainly on feet) since February 2022 and was started on pregabalin. On June 2022, she was started on levodopa-benserazide 100/25 5 times a day and was started on IM vitamin B12 replacement after being diagnosed with vitamin B12 deficiency. Her neurological exam revealed mild facial hypomimia and otherwise normal mental status and cranial nerve exam, bilateral cogwheel rigidity, bradykinesia and asymmetric resting tremor, worse on the right side. She persisted with constipation and due to insomnia she was started on melatonin. Levodopa led to significant improvement of parkinsonism and she was also started on rasagiline 1 mg/day to further improve her disease control and prevent additional gastrointestinal complaints.

Literature review

We found 12 large sample size/nationwide population-based IBD prevalence studies, one large PD registry that reported the prevalence of IBD patients and two large evaluating and risk factor studies PD prevalence in IBD patients (Table 1). Among the 15 manuscripts, only two were prospective cohorts, one was cross-sectional study, three were case control and nine were retrospective cohorts. As can be seen in Table 1, 6 papers reported no association between PD and IBD^{8,10,12,16,18,20} and 5 reported conflicting results, some reporting increased risk of PD at least in certain subgroups studied.^{11,13,14,15,19} One of these surveys demonstrated a negative association between IBD and PD, i.e decreased prevalence of PD in IBD, UC and CD patients,⁹ while another registered a positive association.¹⁷ The Odds ratio range (lowest to highest OR) pointing towards increased risk for PD in IBD was 0.85⁹-2.34¹⁹, for CD was 0.83⁹-2.23¹⁵, and for UC 0.88⁹-1.85¹⁵.

Among these 13 papers, two found a positive association between PD and IBD, which, however, ceased to exist when the OR was adjusted for surveillance bias¹⁶ or for possible environmental or socioeconomic factors bias.¹⁸

Two Korean studies assessed the risk of association between PD and IBD under specific conditions. One of them evaluated the occurrence of PD regarding the presence or absence of depression in patients with IBD and found a prevalence of 1.1% in depressed patients and 0.3% in non-depressed patients, which generated a statistically significant difference.²¹ The second study compared a group of IBD patients (≥ 60 years) treated with conventional monotherapy with another treated with integrative therapy (Korean medicine treatment) and

found an OR = 0.56 (0.34-0.92 95%CI), and concluded that IBD patients have lower risk of PD when receiving integrative therapy.²²

Discussion

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of disorders with controversial pathogenesis, mainly represented by Crohn's disease and ulcerative colitis. Its multisystemic involvement, including neurological impairment has received greater attention in the medical literature.¹

PD ranks among the most common neurodegenerative conditions present in older individuals. It is associated with the deposition of α -synuclein aggregates in several areas, including the *substantia nigra*.²³⁻²⁵ The so-called gastrointestinal hypothesis of synucleopathies was raised after researchers found the presence of Lewy bodies in myenteric plexi prior to motor involvement.^{24, 25} Those findings led to the hypothesis that a gastrointestinal trigger, including the possibility of prionic spreading to the central nervous system could be the culprit.²³⁻²⁶ More recent evidence has linked PD to intestinal infection by *Desulfovibrio* bacteria, including correlation with PD severity.⁷ They produce hydrogen sulfide, lipopolysaccharide, and several strains magnetite, substances that can induce the oligomerization and aggregation of α -synuclein protein.⁷ This model of *Desulfovibrio* bacteria infection is consistent with prediction from the theory of Braak, detailing that PD is caused by a bacteria that passes the mucosal barrier of the gastrointestinal tract.²⁷

Following this rationale, several studies have attempted to evaluate whether IBD was associated with increased risk of PD or even if IBD treatment could somehow protect the IBD patients against PD.^{8-10,13,15} Our report literature review provided inconclusive data about the subject to due several study limitations and sources of epidemiological bias.^{9,16,18,19} In addition, systematic literature reviews have also report inconclusive findings on this matter.^{28,29} One single retrospective study in PD patients also did not find any evidence that PD was associated with higher likelihood of CD (all patients were LRRK2 negative).²¹

Our results are the first prospective evidence that IBD is not associated with increased prevalence of PD. Although our cohort is of medium size, comprising a total of 685 IBD patients and only 168 patients older than 60, one could speculate that if IBD somehow enhanced the

speed of IBD development, our sample size could be sufficient to demonstrate increased prevalence in younger patients. In this regard, we have not found a single patient with IBD younger than 50, and only 2 patients with UC and PD. In addition to a small sample older than 60 (N= 168) and medium size for patients 40 to 60 years-old, we could list as an additional study limitation our inability of conducting genetic analysis, especially to evaluate the presence of LRRK2 mutations in our population.

In summary, our study is the first prospective evidence that IBD is not associated with increased prevalence of PD and does not enhance the development of PD in younger patients. Further studies are necessary to evaluate whether different therapies for inflammatory and autoimmune aspects of IBD could alter the subtypes of gastrointestinal microbiota leading to prevention of PD in IBD patients rather than increased risk.

References

1. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004 May;126(6):1504-17. doi: 10.1053/j.gastro.2004.01.063. PMID: 15168363.
2. Oliveira GR, Teles BC, Brasil EF, Souza MH, Furtado LE, de Castro-Costa CM, et al. Peripheral neuropathy and neurological disorders in an unselected Brazilian population-based cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Mar;14(3):389-95. doi: 10.1002/ibd.20304. PMID: 17924556.
3. Gondim Fde A, Oliveira GR, Teles BC, Souza MH, Braga LL, Messias EL. A case-control study of the prevalence of neurological diseases in inflammatory bowel disease (IBD). *Arq Neuropsiquiatr*. 2015 Feb;73(2):119-24. doi: 10.1590/0004-282X20140223. PMID: 25742581.
4. Gondim Fde A, de Oliveira GR, Teles BC, Aquino Pde S, Brasil EF, Carvalho AM, et al. Clinical and Electrodiagnostic Findings in Patients with Peripheral Neuropathy and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Sep;21(9):2123-9. doi: 10.1097/MIB.0000000000000459. PMID: 25993692.
5. Leitão AMF, Ribeiro Junior HL, Araújo DF, Braga LLBC, Souza MHL, Barbosa AMC, et al. Neuropathy and primary headaches affect different subgroups of inflammatory bowel

disease patients. *Neurol Sci.* 2021 Mar;42(3):935-942. doi: 10.1007/s10072-020-04596-y. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32671582.

6. Derkinderen P, Noble W, Neunlist M, Rolli-Derkinderen M. Upregulation of enteric alpha-synuclein as a possible link between inflammatory bowel disease and Parkinson's disease. *Gut.* 2021 Oct;70(10):2010-2012. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323482. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33203725.

7. Huynh VA, Takala TM, Murros KE, Diwedi B, Saris PEJ. Desulfovibrio bacteria enhance alpha-synuclein aggregation in a *Caenorhabditis elegans* model of Parkinson's disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* Volume 13, Ano 2923. URL=<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2023.118131>. DOI=10.3389/fcimb.2023.1181315.

8. Rugbjerg K, Friis S, Ritz B, Schernhammer ES, Korbo L, Olsen JH. Autoimmune disease and risk for Parkinson disease: a population-based case-control study. *Neurology.* 2009 Nov 3;73(18):1462-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c06635. Epub 2009 Sep 23. PMID: 19776374; PMCID: PMC2779008.

9. Camacho-Soto A, Gross A, Searles Nielsen S, Dey N, Racette BA. Inflammatory bowel disease and risk of Parkinson's disease in Medicare beneficiaries. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 May;50:23-28. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.008. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29459115; PMCID: PMC5943158.

10. Li X, Sundquist J, Sundquist K. Subsequent risks of Parkinson disease in patients with autoimmune and related disorders: a nationwide epidemiological study from Sweden. *Neurodegener Dis.* 2012;10(1-4):277-84. doi: 10.1159/000333222. Epub 2011 Dec 23. PMID: 22205172.

11. Lin JC, Lin CS, Hsu CW, Lin CL, Kao CH. Association Between Parkinson's Disease and Inflammatory Bowel Disease: a Nationwide Taiwanese Retrospective Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 May;22(5):1049-55. doi: 10.1097/MIB.0000000000000735. PMID: 26919462.

12. Bähler C, Schoepfer AM, Vavricka SR, Brüngger B, Reich O. Chronic comorbidities associated with inflammatory bowel disease: prevalence and impact on healthcare costs in Switzerland. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Aug;29(8):916-925. doi: 10.1097/MEG.0000000000000891. PMID: 28471826.

13. Peter I, Dubinsky M, Bressman S, Park A, Lu C, Chen N, Wang A. Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy and Incidence of Parkinson Disease Among Patients With Inflammatory

- Bowel Disease. *JAMA Neurol.* 2018 Aug 1;75(8):939-946. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.0605. PMID: 29710331; PMCID: PMC6142934.
14. Villumsen M, Aznar S, Pakkenberg B, Jess T, Brudek T. Inflammatory bowel disease increases the risk of Parkinson's disease: a Danish nationwide cohort study 1977-2014. *Gut.* 2019 Jan;68(1):18-24. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315666. Epub 2018 May 21. PMID: 29785965.
15. Park S, Kim J, Chun J, Han K, Soh H, Kang EA, Lee HJ, Im JP, Kim JS. Patients with Inflammatory Bowel Disease Are at an Increased Risk of Parkinson's Disease: A South Korean Nationwide Population-Based Study. *J Clin Med.* 2019 Aug 8;8(8):1191. doi: 10.3390/jcm8081191. PMID: 31398905; PMCID: PMC6723604.
16. Weimers P, Halfvarson J, Sachs MC, Saunders-Pullman R, Ludvigsson JF, Peter I, Burisch J, Olén O. Inflammatory Bowel Disease and Parkinson's Disease: A Nationwide Swedish Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2019 Jan 1;25(1):111-123. doi: 10.1093/ibd/izy190. PMID: 29788069.
17. Weimers P, Halfvarson J, Sachs MC, Saunders-Pullman R, Ludvigsson JF, Peter I, Burisch J, Olén O. Inflammatory Bowel Disease and Parkinson's Disease: A Nationwide Swedish Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2019 Jan 1;25(1):111-123. doi: 10.1093/ibd/izy190. PMID: 29788069.
18. Coates MD, Ba DM, Liu G, Dalessio S, Leslie DL, Huang X. Revisiting the Association Between Inflammatory Bowel Disease and Parkinson's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2022 Jun 3;28(6):850-854. doi: 10.1093/ibd/izab175. PMID: 34259840.
19. Kim GH, Lee YC, Kim TJ, Kim ER, Hong SN, Chang DK, Kim YH. Risk of Neurodegenerative Diseases in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Population-based Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 2022 Mar 14;16(3):436-443. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab162. PMID: 34499125.
20. Fujioka S, Curry SE, Kennelly KD, Tacik P, Heckman MG, Tsuboi Y, Strongosky AJ, van Gerpen JA, Uitti RJ, Ross OA, Ikezu T, Wszolek ZK. Occurrence of Crohn's disease with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017 Apr;37:116-117. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.01.013. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28215729; PMCID: PMC7976661.
21. Choi K, Lee HJ, Han K, Koh SJ, Im JP, Kim JS. Depression in patients with inflammatory bowel disease is associated with increased risk of dementia and Parkinson's disease: A

nationwide, population-based study. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Oct 6;9:1014290. doi: 10.3389/fmed.2022.1014290. PMID: 36275822; PMCID: PMC9582438.

22. Noh H, Jang J, Kwon S, Cho SY, Jung WS, Moon SK, Park JM, Ko CN, Kim H, Park SU. The Impact of Korean Medicine Treatment on the Incidence of Parkinson's Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study in South Korea. *J Clin Med*. 2020 Jul 28;9(8):2422. doi: 10.3390/jcm9082422. PMID: 32731605; PMCID: PMC7463832.

23. Johnson ME, Stecher B, Labrie V, Brundin L, Brundin P. Triggers, Facilitators, and Aggravators: Redefining Parkinson's Disease Pathogenesis. *Trends Neurosci*. 2019 Jan;42(1):4-13. doi: 10.1016/j.tins.2018.09.007. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30342839; PMCID: PMC6623978.

24. Derkinderen P, Noble W, Neunlist M, Rolli-Derkinderen M. Upregulation of enteric alpha-synuclein as a possible link between inflammatory bowel disease and Parkinson's disease. *Gut*. 2021 Oct;70(10):2010-2012. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323482. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33203725.

25. Lee HS, Lobbetael E, Vermeire S, Sabino J, Cleynen I. Inflammatory bowel disease and Parkinson's disease: common pathophysiological links. *Gut*. 2021 Feb;70(2):408-417. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322429. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33067333.

26. Drobny A, Ngo PA, Neurath MF, Zunke F, López-Posadas R. Molecular Communication Between Neuronal Networks and Intestinal Epithelial Cells in Gut Inflammation and Parkinson's Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jul 22;8:655123. doi: 10.3389/fmed.2021.655123. PMID: 34368179; PMCID: PMC8339315.

27. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm (Vienna)*. 2003 May;110(5):517-36. doi: 10.1007/s00702-002-0808-2. PMID: 12721813.

28. Zhu Y, Yuan M, Liu Y, Yang F, Chen WZ, Xu ZZ, Xiang ZB, Xu RS. Association between inflammatory bowel diseases and Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Neural Regen Res*. 2022 Feb;17(2):344-353. doi: 10.4103/1673-5374.317981. PMID: 34269209; PMCID: PMC8463981.

29. Li M, Wan J, Xu Z, Tang B. The association between Parkinson's disease and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2023 Jan 25;14:1103053. doi: 10.3389/fimmu.2023.1103053. PMID: 36761731; PMCID: PMC9905134.

Table 1. Association between PD and IBD: large sample sizes and nationwide population-based studies

| (#) Author. Year. Country | Source | Study design | Period & Follow-up | Number of patients & controls | Gender F/M (%) | Age (y) | Rate (IBD/control)* or cases/control | IBD patient | Measures reported aHR/aIR/aOR-95%CI) | Association | Matched controls and other informations |
|---|---|----------------------|---------------------|---|------------------------|---------|--|--|---|--|---|
| PD in IBD | | | | | | | | | | | |
| (8) Rughjerg et al. 2009 Denmark | Danish national hospital register | Case control | 1986-2006 | PD: 13.695 Control: 68.445 Proportion: 5x | 45.8/54.2 45.8/54.2 | ≥35 | 42/164 | UC≥5 years before PD | Crude Risk (OR) UC: 1.28 (0.91-1.80) UC M: 1.5 (0.9-2.2) UC F: 1.1 (0.6-1.9) | No | Matched: age and sex, to 5 population controls. Conclusion: AID does not increase the risk of PD |
| (9) Camachosoto et al. 2019 USA | Comprehensive medicare data | Case control | 2004-2009 | PD: 89.790 Control: 118.095 | 50.2/49.8 57/43 | >65 | (0.29/0.2)* | IBD CD UC | IBD: 0.85 (0.80-0.91) CD: 0.83 (0.74-0.93) UC: 0.88 (0.82-0.96) | Negative | Matched: age, sex, race, smoking, comorbidities and use of medical care. |
| (10) Li et al. 2012 Sweden | MigMed database-Lund University | Retrospective cohort | 1964-2007 | PD: 26.791 Control: 310.522 | PD: 44/56 | >0 | n/a | CD UC | SIR CD: 0.62 (0.33-1.07) UC: 1.23 (0.90-1.64) | No | Matched: age, sex, socio-economic status, geography and comorbidities. |
| (11) Lin et al. 2016 Taiwan | National health insurance research database | Retrospective cohort | 2000-2011 | IBD: 8.383 Control: 33492 | 53/47 | >20 | (1.74/1.21)* | IBD CD UC | IBD: 1.35 (1.08-1.68) CD: 1.40 (1.11-1.77) UC: 0.94 (0.49-1.84) IBD M: 1.28 (1.05-1.56) | Positive Positive No Positive | Matched: age, sex, comorbidities (DM, SAH, hyperlipidemia, stroke, CAD, TBI, depression, CKD). |
| (12) Bähler et al. 2017 Switzerland | Helsana insurance group | Cross-sectional | 2014 | IBD: 4791 Control: 1.114.638 | 56/44 51.7/40.3 | ≥1 | n/a | IBD | 0.92 (0.67-1.27) | No | Matched: variety of covariates (age, sex, language, type of insurance, type of residence). |
| (13) Peter et al. 2018 USA | Truven health Marketscan | Retrospective cohort | 2000-2016 | IBD: 144.018 Control: 720.090 | 56/44 | ≥18 | (0.73/0.57)* | IBD CD UC IBD-α | IBD: 1.28 (1.14-1.44) CD: 1.26 (1.03-1.53) UC: 1.31 (1.14-1.51) IBD-α: 0.22 (0.05-0.88) | Positive Positive Positive Negative | Matched: age, sex, year of index date. Conclusion: higher incidence of PD in IBD. Early use of anti-TNFα is protective for the incidence of PD. |
| (14) Villumsen et al. 2018 Denmark | Danish national register | Retrospective cohort | 1977-2014 | IBD: 76.477 Control: 7.548.259 | 44/56 45/55 | ≥15 | (0.37/0.22)* | IBD CD UC | IBD: 1.22 (1.09-1.35) CD: 2.23 (1.12-4.45) UC: 1.35 (1.20-1.52) | Positive No Positive | Matched: age, sex, vital status at the IBD Dx. Conclusion: significant risk of IBD and subsequent PD. |
| (15) Park et al. 2019 South Korea | National healthcare insurance | Retrospective cohort | 2010-2013 | IBD: 38.861 Control: 116.583 Proportion: 3x | 38.8/61.2 38.8/61.2 | n/a | (0.49/0.24)* IBD: 92/38.861 | IBD CD UC | IBD: 1.87 (p<0.01) aHR CD: 2.23 (1.12-4.45) UC: 1.85 (1.38-2.48) CDcort: 0.08 (p<0.001) | Positive Positive Positive Negative No | Matched: healthcare use. Conclusion: 2110 IBD-TNFα -use no one with PD after 9950 person/year. |
| (16) Weimers et al. 2018 Sweden | National patient register | Prospective cohort | 2002-2014 | IBD: 39.652 Control: 396.520 Proportion: 10x | 49.3/50.7 49.3/50.7 | ≥18 | (0.3/0.2)* IBD: 103/39.652 CD: 23/11.418 UC: 69/24.422 IBD-U: 11/3.812 | IBD CD UC IBD-U | IBD: 1.3 (1.0-1.6) CD: 1.1 (0.7-1.7) UC: 1.3 (1.0-1.7) IBD-U: 1.7 (0.8-3.0) | Positive No Positive No No (after adjust.) | Matched: age, sex, index date, type of residence. Conclusion: IBD is associated with increased risk of PD, but part of this association is explained by surveillance bias (number of medical visits) |
| (17) Weimers et al. 2018 Sweden | National patient register | Case control | 2002-2014 | IBD: 39.652 Control: 396.520 Proportion: 10x | 49.3/50.7 49.3/50.7 | ≥18 | All PD that occurred before the index date was included | IBD CD UC | IBD: 1.4 (1.2-1.8) CD: 1.6 (1.1-2.3) UC: 1.4 (1.1-1.9) | Positive Positive Positive | Conclusion: IBD were more likely to have prevalent PD at the time of IBD Dx than matched controls. |
| (18) Coates et al. 2022 USA | Truven health Marketscan | Retrospective cohort | 2005-2014 FU=3.8 | IBD: 154.051 Control: 154.051 | | | IBD: 68/154.051 CD: 35 UC: 33 | IBD | IBD: 1.01 (0.72-1.42) | No (after adjust.) | Conclusion: it is possible that IBD/PD associations were confounded with environmental/socioeconomic factors. |
| (19) Kim et al. 2022 South Korea | National health insurance service | Prospective cohort | 2011-2017 | IBD: 24.830 Control: 99.320 Proportion: 4x | 46.2/53.8 46.2/53.8 | ≥40 | IBD: 98/24.830 CD: 12/4.454 UC: 86/20.376 | IBD CD UC | IBD: 1.56 (1.24-1.97) CD: 1.03 (0.58-1.84) UC: 1.69 (1.32-2.15) IBD65: 2.34 (1.63-3.35) | Positive No Positive Positive | Matched: age, sex. Conclusion: patients with IBD have higher risk of PD than control. IBD patients (40-65 years) are at even greater risk of PD. |
| CD in PD | | | | | | | | | | | |
| (20) Fujioka et al. 2017 USA | | Retrospective cohort | | 876 PD without carrying mutation in LRRK2 | 35.6/64.4 | n/a | CD in PD: 2/876 | CD | 0.2% (coincides with the prevalence rate of the general population) | No | Conclusion: it does not suggest a greater risk of occurrence of DC in PD. |
| Experimental and risk factor studies evaluating PD prevalence in IBD | | | | | | | | | | | |
| (21) Choi et al. 2022 South Korea | Health insurance Review | Retrospective cohort | 2010-2017 FU=8 | IBDd+: 1.548 IBDd-: 15.843 (control) | 39/61 40/60 | n/a | (2.5/0.6)* IBDd+: 17/1548 IBDd-: 47/15.843 | IBDd+ CDd+ UCd+ IBDd+/I BDd- | IBD: 2.54 (1.43-4.51) CD: 1.93 (0.32-11.59) UC: 2.75 (1.50-5.04) IBDd: 1.1x0.3, p<0.001 | Positive No Positive Positive | Conclusion: the risk of PD increased after Dx of depression in IBD. |
| (22) Noh et al. 2020 South Korea | National healthcare insurance service | Retrospective cohort | 2002-2006 | IBD: 1.816 (411 mono; 1.405 integ. therapy) Control: 550.000 | | ≥60 | | IBD mono x IBD integ. | IBD mono: 0.56 (0.34-0.92) | Negative | Matched – confounding variables. Conclusão: pacientes com IBD têm menor risco de PD quando recebem terapia integrativa. |

Abbreviations - Adjust.: adjustment; aHR: adjusted Hazard Ratio; AID: Autoimmune disease; aIR: adjusted Incidence Ratio; aOR: adjusted Odds Ratio; CAD: Chronic arterial disease; CDcort: CD patient in use of corticosteroid; CKD: Chronic kidney disease; CI: Confidence interval; DC: Crohn disease; DM: Diabetes mellitus; Dx: Diagnosis; F: Female; FU: Follow-up; IBD: Inflammatory bowel disease; IBD65: 40 to 65 year-old IBD patients; IBD- α : IBD patient in use of anti-TNF- α ; IBDd+: IBD patient with depression; IBDd-: IBD patient without depression; IBD mono: IBD patients in use of conventional monotherapy; IBD integ.: IBD patients in use of integrative therapy; IBD-U: IBD patient unclassified; LRRK2: Leucin-rich repeat kinase 2 gene; M: Male; PD: Parkinson disease; SAH: Systemic arterial hypertension; SRI: Standardized Incidence Ratio; TBI: Traumatic brain injury; UC: Ulcerative colitis; x: times; y: year.

Reference number

* Incidence rate p/1.000 persons-year.

On the Prevalence of Parkinson's Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease

Metanalysis group 1 (risk of Parkinson's Disease in IBD patients)

Metodologia Estatística

Os resultados dos estudos de coorte e transversal que associaram a presença de Doença Inflamatória Intestinal (IBD) com o risco de desenvolvimento de Doença de Parkinson (PD) foram incluídos na meta-análise. A meta-análise foi executada utilizando o modelo de efeito fixo devido à baixa heterogeneidade observada entre os estudos ($< 30\%$). Como medida de efeito foram consideradas as estimativas da HR reportada por cada estudo, tendo sido o erro padrão calculado de acordo com expressão ($\hat{\beta} \pm z * se$). Nesta meta-análise todas as estimativas reportadas (Hazard Ratio - HR, Odds Ratio - OR, Incidence Ratio - IR) foram tratadas igualmente como HR. Para a estimativa da medida meta-analítica foi utilizado o método de Mantel-Haenszel e a heterogeneidade entre os estudos foi estimada através estatística Q do teste Q-Cochran e esta foi quantificada utilizando o índice de inconsistência (I^2). As análises foram executadas no software R versão 4.2.3, utilizando a função *rma* do pacote *metafor*. O nível de significância adotado foi de 5% para todos os testes executados.

Resultados

A meta-análise foi conduzida incluído estudos observacionais (coorte/transversal) e as estimativas da HR para doença de Parkinson (PD) entre indivíduos com Doença Inflamatória Intestinal (IBD) e indivíduos sem a referida doença, reportada por cada um dos estudos. (**Tabela1**)

Alguns estudos apresentavam tanto a HR bruta como a ajustada (geralmente por sexo e idade), devido a isso, foram executadas as análises considerando a HR bruta (na ausência, utilizou-se a ajustada) e a HR ajustada (na ausência, utilizou-se a bruta).

Tabela 1: Características dos estudos incluídos na meta-análise

| Estudo | Autor e Ano | HR_crude (IC95%) | HR_adj (IC95%) | Delineamento |
|--------|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------------|
| 1 | Ga Hee Kim, et. Al., 2021 | 1,55 (1,14 ; 1,96) | 1,56 (1,15, 1,97) | coorte |
| 2 | Inga Peter, et.al.,2018 | 1,28 (1,12 ; 1,44) | 1,28 (1,12 ; 1,44) | coorte |
| 3 | Marie Villumsen, et. al., 2018 | 1,24 (1,10 ; 1,38) | 1,22 (1,09 , 1,35) | coorte |
| 4 | Petra Weimers, et. al., 2018 | 1,30 (1,00 ; 1,60) | - | coorte |
| 5 | Caroline Bahlrt, et. al., 2017 | - | 0,92 (0,57 ; 1,27) | transversal |
| 6 | Jun-Chun Lin, et.al., 2016 | 1,43 (1,07, 1,79) | 1,35 (1,02 , 1,68) | coorte |

HR_crude: Hazard ratio sem ajuste; HR_adj: Hazard ratio ajustada por covariáveis

Na primeira abordagem foi executada a meta-análise considerando apenas os estudos 1, 3, 4 e 6 considerando prioritariamente a HR bruta. Nesta abordagem foi estimado o incremento significativo de 29% no risco de PD em indivíduos com IBD (1.29; IC95%: 1.18 – 1.41) e a heterogeneidade estimada foi de 0% ($p = 0.453$) entre os estudos. **(Figura 1)**

Considerando prioritariamente a HR ajustada não foi observada alterações significativas para as estimativas, tendo a heterogeneidade permanecido igual a 0% e o incremento no risco de PD para indivíduos com IBD decaiu de 29% para 27% (IC95%: 1.26 – 1.38), permanecendo um efeito significativo. **(Figura 2)**

Na segunda abordagem considerou-se os 6 artigos, considerando prioritariamente as HR's brutas reportadas. Nesta abordagem os estudos apresentaram heterogeneidade não significativa de 24,1% ($p = 0,253$) e a estimativa global para a HR continuou apresentando incremento significativo (HR: 1.26; IC95: 1.17 – 1.35) no risco para os indivíduos com IBD. **(Figura 3)**

Ao considerar os 6 artigos e prioritariamente as HR's ajustadas, singelas alterações foram observadas nas estimativas, tendo a heterogeneidade passado de 24,1% para 21,88% ($p = 0,269$) e o incremento no risco de PD passou de 26% para 25% (HR:1.25; IC95: 1.16 – 1.34). **(Figura 4)**

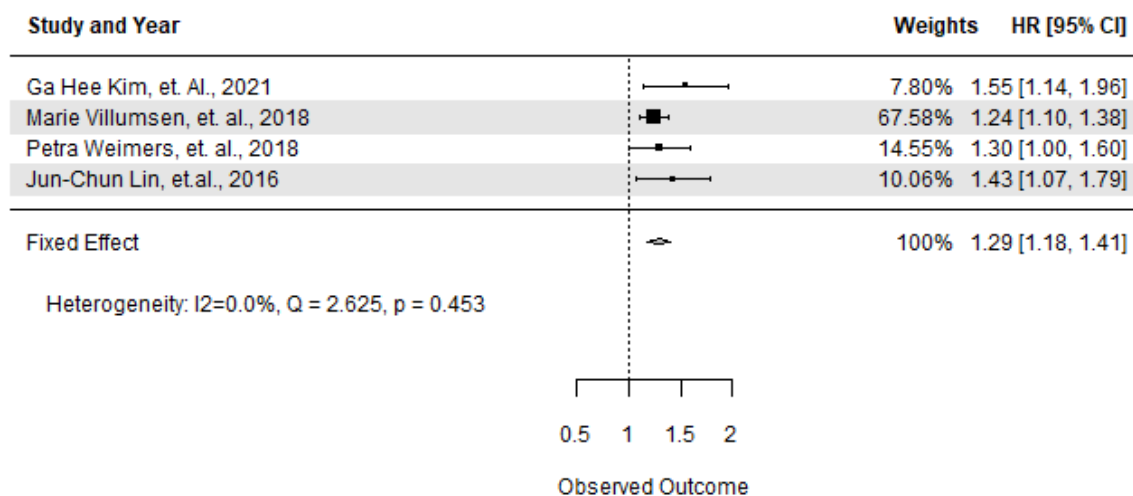


Figura 1: Forest plot para a Hazard Ratio (HR) de indivíduos com IBD em comparação com indivíduos sem IBD – artigos: 1, 3, 4 e 6 (prioritariamente HR bruta)

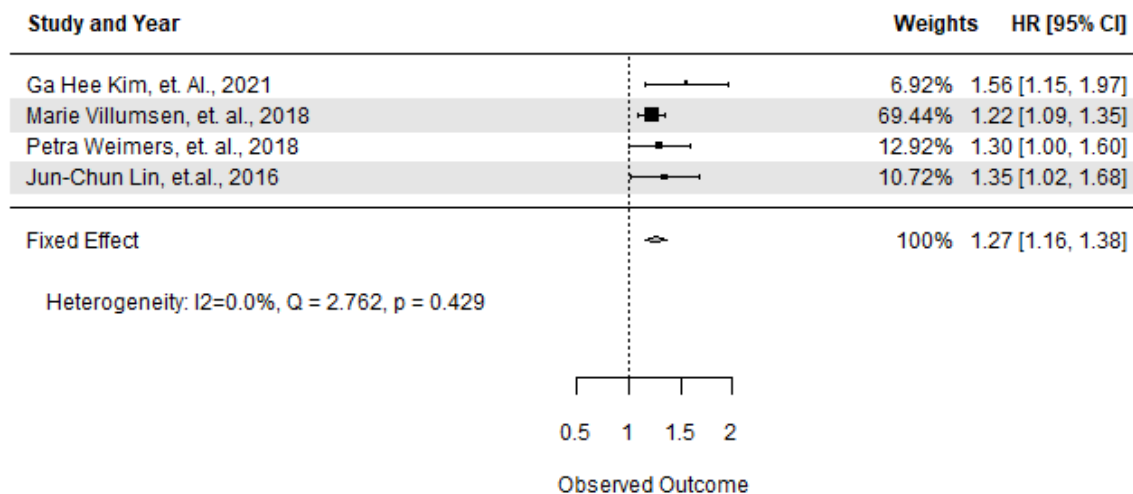


Figura 2: Forest plot para a Hazard Ratio (HR) de indivíduos com IBD em comparação com indivíduos sem IBD – artigos: 1, 3, 4 e 6 (prioritariamente HR ajustada)

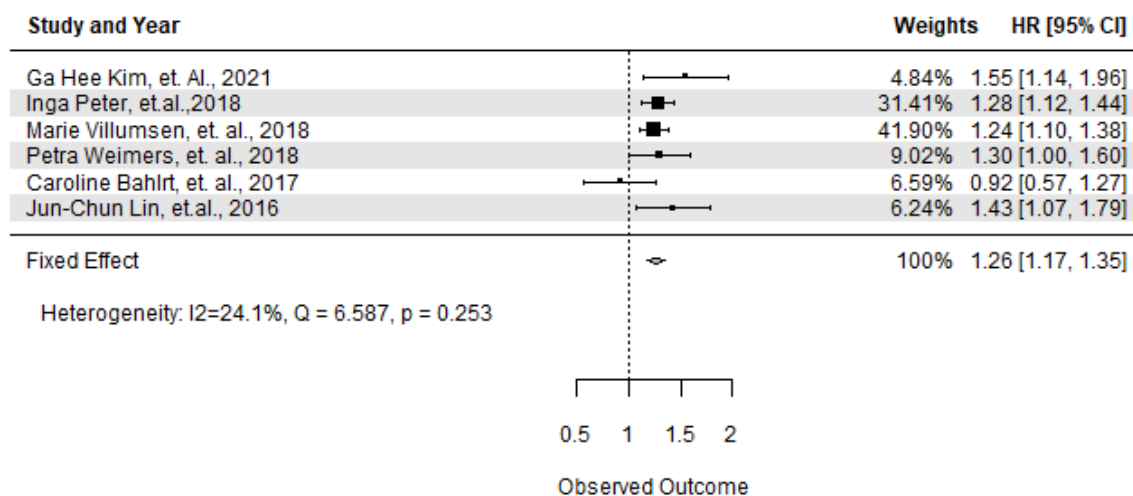


Figura 3: Forest plot para a Hazard Ratio (HR) de indivíduos com IBD em comparação com indivíduos sem IBD – 6 artigos (prioritariamente HR bruta)

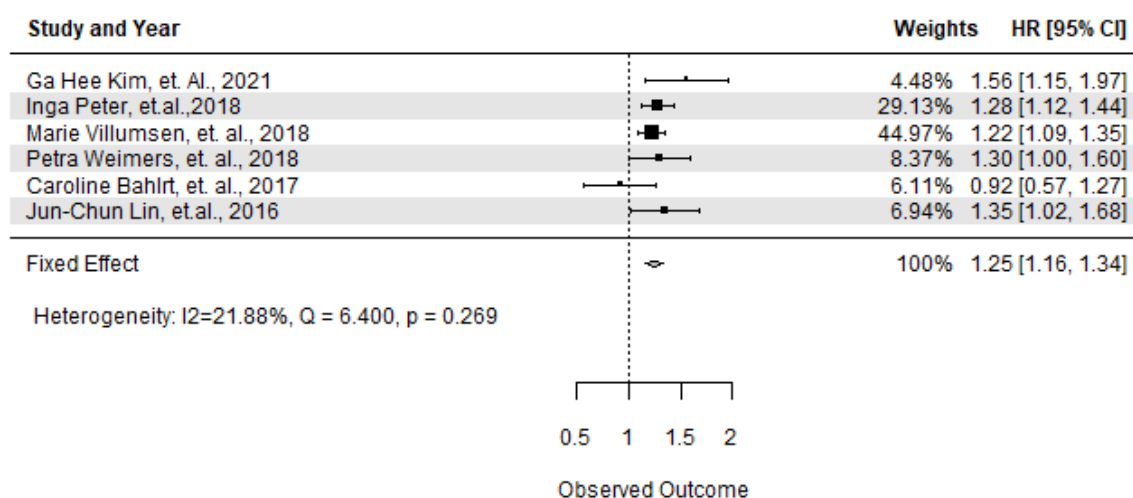


Figura 4: Forest plot para a Hazard Ratio (HR) de indivíduos com IBD em comparação com indivíduos sem IBD – 6 artigos (prioritariamente HR ajustada)

On the Prevalence of Parkinson's Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease

Metanalysis group 2 (risk of IBD in Parkinson's Disease patients)

Metodologia Estatística

Os resultados dos estudos que apresentavam a ocorrência de doença autoimune, entre elas a doença de Crohn's, em indivíduos com diagnóstico de Doença de Parkinson foram incluídos na meta-análise. A meta-análise foi executada utilizando o modelo de efeito aleatório devido à alta heterogeneidade observada entre os estudos ($> 60\%$). Como medida de efeito foram consideradas as estimativas da HR reportada por cada estudo, tendo sido o erro padrão calculado de acordo com expressão $(\hat{\beta} \pm z * se)$ e a proporção quando se abordou somente a ocorrência de Doença de Crohn's dentre os indivíduos com Doença de Parkinson. Para a estimativa da medida meta-analítica foi utilizado o método de Mantel-Haenszel e a heterogeneidade entre os estudos foi estimada através estatística Q do teste Q-Cochran e esta foi quantificada utilizando o índice de inconsistência (I^2). As análises foram executadas no software R versão 4.2.3, utilizando a função *rma* do pacote *metafor* e a função *metaprop* do pacote *meta*. O nível de significância adotado foi de 5% para todos os testes executados.

Resultados

A meta-análise foi conduzida incluído estudos observacionais (coorte/transversal) e as estimativas da HR para doença Doença Inflamatória Intestinal (IBD) para os indivíduos com Doença de Parkinson em comparação com grupo controle, reportada por cada um dos estudos e também utilizando a proporção de IBD entre os indivíduos com Doença de Parkinson em uma abordagem de grupo único. (**Tabela1**)

Tabela 1: Características dos estudos incluídos na meta-análise

| Autor e Ano | Eventos/Casos* | Eventos/Casos** | HR (IC95%) |
|---------------------------------------|----------------|-----------------|--------------------|
| Alejandra Camacho-Soto, et. al., 2018 | 2599/89790 | 749/89790 | 0,85 (0,79 ; 0,91) |
| K. Rugbjerg, et.al., 2009 | 346/13695 | 10/13695 | 0,96 (0,84; 1,08) |
| Shinsuke Fujioka, et. al., 2017 | 2/876 | 2/876 | - |

*Eventos corresponde ao número de indivíduos com IBD e Casos corresponde ao número de indivíduos com PD; ** Eventos corresponde ao número de indivíduos com Doença de Crohn's e Casos corresponde ao número de indivíduos com PD; HR: Hazard ratio; IC95%: Intervalo de Confiança 95%

Para a estimativa da Hazard Ratio (HR) a meta-análise foi executada sem o artigo K. Rugbjerg, et.al., 2009, pois este não apresentava grupo controle. Nesta abordagem foi estimado decréscimo significativo de 13% no risco de IBD em indivíduos com PD (0.87; CI95%: 0.82 – 0.93), tendo os dois estudos utilizados apresentado heterogeneidade de 61.51%. (Figura1)

A meta-análise executada para estimar a proporção de IBD em indivíduos com PD, estimou a frequência de 1.38% (CI95: 0.32 – 5.74), com alta heterogeneidade entre os estudos (89%). A referida heterogeneidade pode ter sido causada pelo fato de que o estudo K. Rugbjerg, et.al., 2009 explorou apenas a ocorrência de Doença de Crohn's entre os indivíduos com PD. (Figura 2).

Explorando então apenas a ocorrência de Doença de Crohn's entre os indivíduos com PD, a meta-análise estimou uma frequência de 0.25% (CI95%: 0.06 – 1.10), porém a heterogeneidade entre os estudos permaneceu alta (97%). (Figura 3)

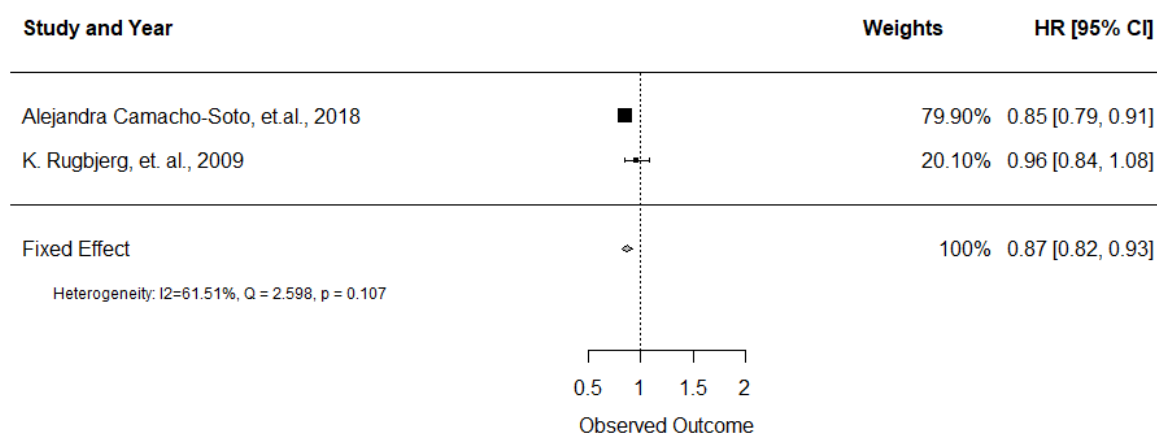


Figura 1: Forest plot para a Hazard Ratio (HR) de indivíduos com PD em comparação com indivíduos sem PD.

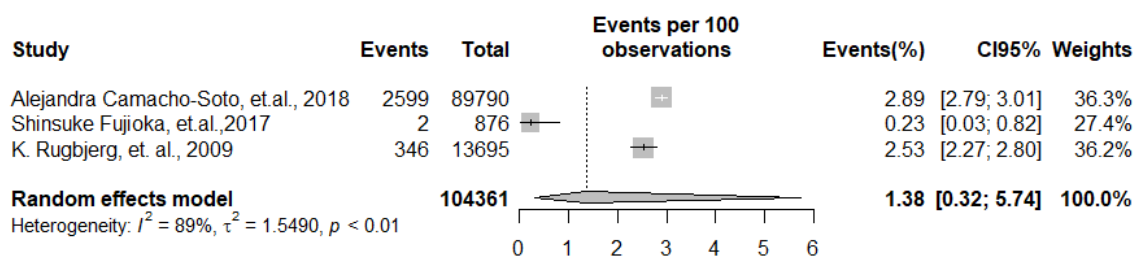


Figura 2: Forest plot para a proporção de IBD em indivíduos com PD.

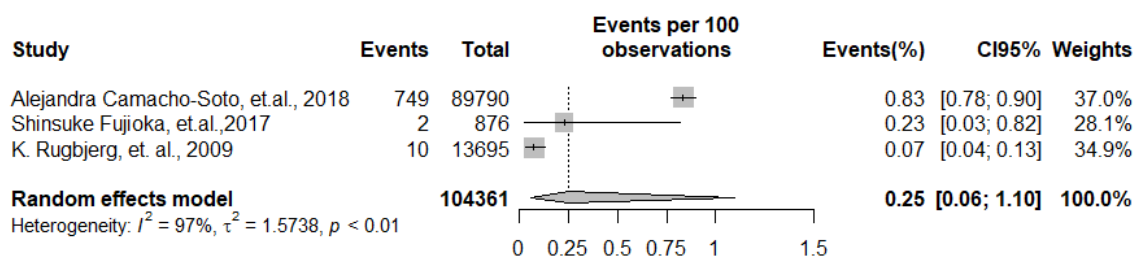


Figura 3: Forest plot para a proporção de Doença de Crohn's em indivíduos com PD.

3.5 Artigo 5

A Medical Management Survey in a Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease

Antônio Miguel Furtado Leitão; José Lopes Tabatinga Neto; Marcellus Loiola Pontes; Lúcia Libanez Bessa Campelo; Francisco de Assis Aquino Gondim

Corresponding author

Francisco de Assis Aquino Gondim, MD PhD FAAN, Department of Internal Medicine, Neurology Division, Universidade Federal do Ceará; Rua Professor Costa Mendes, 1608, CEP: 60.430-140, Fortaleza-CE, Brasil. Telephone: +55(85)3366-8052. E-mail:

gondimfranc@gmail.com

Abstract

IBD can be accompanied by several neurological disorders. Since 2004, we started designing a Brazilian cohort to assess neurological disorders in patients with IBD. Changes in therapeutic strategy and differences in the prevalence and relevance of neurological disorders have been reported in the literature. From 9.1.2021 to 8.31.2023 we conducted a patient-reported survey of medical management and neurological complications with 279 patients, 128 with UC and 151 with CD. 70% of patients reported that they were followed up by only one medical specialty and 99% were followed up by gastroenterologists. 85 (30%) confirmed having been examined by a neurologist. When comparing the results of this research with the registration of articles published in the first 10 years of this cohort (2004-2014), we noticed a marked difference between the low percentages of neurological disorders perceived by patients and those reported in medical articles. In summary, this study shows the importance of monitoring by a multidisciplinary team for the diagnosis and management of neurological disorders, which are often neglected or undiagnosed in these patients.

Introduction

The medical management of Inflammatory bowel disease (IBD) has greatly evolved in recent years.¹ It has been repeatedly demonstrated that IBD may affect all corners of the body.² IBD may also be accompanied by several neurological disorders. In this regard, we have started since 2004 a Brazilian cohort study, named NEURODII, designed to evaluate the neurological complications in IBD patients.³⁻⁶

In Brazil, we witnessed a dramatic change in the choice of therapeutic strategies for the treatment of IBD since the start of the NEURODII study, but also have noticed epidemiological differences in the prevalence of several neurological disorders. One year after the NEURODII start, infliximab and later adalimumab started to be available in Brazil at government-sponsored institutions⁴ and since then additional immunobiological agents have been available for the IBD management. Currently, there is no consensus about the overall prevalence and relevance of each individual neurological complication due to multiple study differences. In the literature, we find records in which clinical neurological disorders are cited as unusual manifestations,⁷ while others portray the varied range of neurological conditions that can be found in patients with IBD.⁸ Peripheral neuropathy has been reported to be significantly increased in our initial cohort findings but subsequently questioned by a retrospective review from the US that found no increase in peripheral neuropathy prevalence.⁹ Thus, in this study, we evaluated the patient-reported prevalence of several medical conditions, including neurological disorders in our Brazilian cohort of IBD patients.

Patients and Methods

Study design.

We conducted a patient-reported survey about the medical management of IBD and its complications in an outpatient clinic from the Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil. We evaluated all consecutive patients with CD or UC seen at the outpatient IBD Clinic from the Universidade Federal do Ceará from 9/1/2021 to 8/31/2022. The diagnosis of CD and UC was made by experienced gastroenterologists from our institution. Diagnosis was based on widely accepted diagnostic standards, combining clinical, endoscopic, radiological, and pathological criteria.^{10,11}

A questionnaire survey was conducted with each patient who signed an informed written consent form. It consisted in a 2 pages survey with a total of 6 questions. The structured questionnaire contained space for collecting information related to the subtype of IBD (CD or UC) and the patient's demographic data (name, medical record number, telephone, gender, age). Then, it contained the following questions: 1) Which medical specialties carry out your follow-up? 2) In addition to the gastroenterologist, have you been evaluated by any other specialist? Which? 3) Have you ever been evaluated by a neurologist? By a psychiatrist? 4) What are your current medications? And which others did you use? 5) List your medically diagnosed illnesses. 6) Mark the diseases that have already been diagnosed in you (all psychiatric and neurological diseases cited in the literature as comorbidities of IBD or associated with IBD were listed and inquired).

Ethical aspects.

This study was approved by the Institutional Review Board from the Universidade Federal do Ceará (CAAE 62248416.7.0000.5045). None of the patients refused to participate in this study. However, two were excluded because they were under 18 years of age.

Statistical analysis.

Descriptive statistics, chi-square testing, Mann–Whitney, analysis of variance followed by Student–Newman–Keuls test (for comparison of multiple groups) and t test were used to compare the differences among the patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. Differences were considered significant if $P < 0.05$.

Results

During the period of one year (9/1/2021 to 8/31/2022) 279 patients with IBD whose mean age was 42 ± 16 years old were interviewed, comprising 157 (56%) females. Among the 128 patients with UC, the mean age was 45 ± 15 years*, with 87 (68%) women. The group with CD had a mean age of 39 ± 15 years*, with a total of 151 respondents, of which 70 (46%) were female.

276 patients (99%) reported being followed up by gastroenterologists, 30 (11%) by proctologists, 4.3% by rheumatologists and 3.6% by dermatologists.

Table 1. Demographic findings, follow-up details (number and list of medications employed in the treatment of IBD and its subtypes).

| N | IBD 279 | CD 151 | UC 128 |
|---------------------------------------|------------|-----------------|-------------------|
| Age | 42 ± 16 | 39 ± 15 | 45 ± 15* |
| M/F Ratio | 122/157 | 81/70 | 41/87 |
| Gastroenterology | 276 (99%) | 149 (99%) | 127 (99%) |
| Proctology | 30 (11%) | 18 (12%) | 12 (9.4%) |
| Orthopedics | 2 (0.7%) | 1 (0.7%) | 1 (0.8%) |
| Rheumatology | 12 (4.3%) | 5 (3.3%) | 7 (5.5%) |
| Ophthalmology | 2 (0.7%) | 2 (1.3%) | 0 (0%) |
| Infectology | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Dermatology | 10 (3.6%) | 9 (6.0%) | 1 (0.8%)* |
| Other specialties | 49 (18%) | 26 (17%) | 23 (18%) |
| Consultation by Neurologist | 85 (30%) | 54 (36%) | 31 (24%)* |
| Consultation by Psychiatrist | 56 (20%) | 31 (21%) | 25 (20%) |
| Monitoring by 1 specialty | 194 (70%) | 103 (68%) | 91 (71%) |
| Monitoring by 2 specialties | 63 (23%) | 34 (23%) | 29 (23%) |
| Monitoring by 3 specialties | 16 (5.7%) | 11 (7.3%) | 5 (3.9%) |
| Monitoring by 4 specialties | 3 (1.1%) | 1 (0.7%) | 2 (1.6%) |
| Monitoring by 5 specialties | 2 (0.7%) | 2 (1.3%) | 0 (0%) |
| Monitoring by 6 specialties | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Monitoring by 7 specialties | 1 (0.4%) | 0 (0%) | 1 (0.8%) |
| List of IBD therapies reported | | | |
| Azathioprine | 124 (44%) | 89 (59%) | 35 (27%)** |
| Infliximab | 40 (14%) | 32 (21%) | 8 (6.2%)** |
| Adalimumab | 30 (11%) | 27 (18%) | 3 (2.3%)** |
| Sulfasalazine | 22 (7.9%) | 7 (4.6%) | 15 (12%)* |
| Mesalazine | 133 (48%) | 35 (26%) | 98 (77%)** |
| Prednisone | 46 (16%) | 25 (17%) | 21 (16%) |
| Corticosteroid | 6 (2.2%) | 3 (2%) | 3 (2.3%) |
| Psychotropics | 47 (16.8%) | 26 (17.2%) | 21 (16.4%) |

*p<0.05

**p<0.001

When asked if they had already been evaluated by a neurologist, 85 patients confirmed this information, of which 54 (36%)* were patients with CD and 31 (24%)* had UC.

70% of patients reported that they are followed by only 1 medical specialty. The remaining 30% receive follow-up from 2 to 7 medical specialties.

Among the most cited and specific drugs in use for the treatment of IBD, except corticoids and psychotropics, all others (azathioprine, inflixamab, adalimumab, sulfasalazine and mesalazine) showed a statistically significant difference between the CD and UC groups. Azathioprine, inflixamab and adalimumab were more commonly used by CD patients, while sulfasalazine and mesalazine were more consumed by individuals with UC.

As for the patients' confirmations regarding the manifestation of psychiatric and neurological conditions and comorbidities, no statistically significant difference was recorded between CD and UC patients (Table 2)

Table 2. Neurological and psychiatric comorbidities reported by patients with IBD, CD and UC

| N | IBD 279 | CD 151 | UC 128 |
|-----------------------------------|-------------|-----------|-----------|
| Psychiatric comorbidities | | | |
| Schizophrenia | 1 (0.3%) | 1 (0.7%) | 0 (0%) |
| Generalized anxiety disorder | 13 (4.6%) | 4 (2.6%) | 9 (7.0%) |
| Anxiety | 66 (23.6%) | 31 (21%) | 35 (27%) |
| Depression | 45 (16.1%) | 27 (18%) | 18 (14%) |
| Bipolar disorder | 6 (2.1%) | 5 (3.3%) | 1 (0.8%) |
| Alcoholism | 3 (1.0%) | 3 (2.0%) | 0 (0.0%) |
| Drug addiction | 3 (1.0%) | 2 (1.3%) | 1 (0.8%) |
| Fibromyagia | 12 (4.3%) | 5 (3.3%) | 7 (5.5%) |
| Neurological comorbidities | | | |
| Restless legs syndrome | 4 (1.4%) | 1 (0.7%) | 3 (2.3%) |
| Cephalia | 5 (1.7%) | 2 (1.3%) | 3 (2.3%) |
| Headache | 129 (46.2%) | 64 (42%) | 65 (51%) |
| Migraine | 41 (14.6%) | 18 (12%) | 23 (18%) |
| Tension headache | 2 (0.7%) | 1 (0.7%) | 1 (0.8%) |
| Epilepsy | 2 (0.7%) | 1 (0.7%) | 1 (0.8%) |
| Syncope | 3 (1.0%) | 2 (1.3%) | 1 (0.8%) |
| Chronic fatigue syndrome | 4 (1.4%) | 3 (2.0%) | 1 (0.8%) |
| Episodes of loss of consciousness | 6 (2.1%) | 4 (2.6%) | 2 (1.6%) |
| Fainting | 14 (5.0%) | 9 (6.0%) | 5 (3.9%) |
| Lipothymia | 4 (1.4%) | 2 (1.3%) | 2 (1.6%) |
| Trigeminal neuralgia | 2 (0.7%) | 2 (1.3%) | 0 (0.0%) |
| Facial paralysis | 7 (2.5%) | 5 (3.3%) | 2 (1.6%) |
| Hearing loss or alteration | 15 (5.3%) | 10 (6.6%) | 5 (3.9%) |
| Ischemic stroke | 1 (0.3%) | 1 (0.7%) | 0 (0.0%) |
| Central venous thrombosis | 1 (0.3%) | 1 (0.7%) | 0 (0.0%) |
| Stroke | 2 (0.7%) | 2 (1.3%) | 0 (0.0%) |
| Thrombosis | 3 (1.0%) | 3 (2.0%) | 0 (0.0%) |
| Peripheral neuropathies | 3 (1.0%) | 1 (0.7%) | 2 (1.6%) |
| Fine fiber neuropathies | 6 (2.1%) | 4 (2.6%) | 2 (1.6%) |
| Polyneuropathies | 1 (0.3%) | 0 (0.0%) | 1 (0.8%) |
| Carpal tunnel syndrome | 3 (1.0%) | 2 (1.3%) | 1 (0.8%) |
| Miopathy | 1 (0.3%) | 0 (0.0%) | 1 (0.8%) |
| Myasthenia gravis | 1 (0.3%) | 1 (0.7%) | 0 (0.0%) |

*p<0.05

The following list of neuropsychiatric diseases were part of the questionnaire but no patient reported it:

| | |
|-------------------------------------|---|
| 1. Cluster headache | 17. Hemorrhagic stroke |
| 2. Bell's palsy | 18. CNS vasculitis |
| 3. Melkersson-Rosenthal syndrome | 19. Neurite |
| 4. Pseudotumor cerebri | 20. Autonomic neuropathy |
| 5. Optic neuritis | 21. Mononeuritis multiplex |
| 6. Multiple sclerosis | 22. Peripheral nerve disease |
| 7. CNS demyelinating disease | 23. Plexopathy |
| 8. Neuromyelites optica | 24. Hansen's disease |
| 9. Myelopathy | 25. Leprosy |
| 10. Insanity | 26. Guillain-Barré syndrome |
| 11. Alzheimer disease | 27. PIDC |
| 12. Fronto-temporal dementia | 28. Demyelinating neuropathy |
| 13. Pick's disease | 29. Hereditary neuropathy/Charcot-Marie-Tooth |
| 14. Parkinson's disease | 30. Polymyositis |
| 15. Hereditary neurological disease | 31. Inclusion body myositis |
| 16. Amyotrophic lateral sclerosis | |

Discussion

Given its characteristic of a chronic, multisystemic disease, with periods of exacerbation and quiescence, accompanied by a plethora of extraintestinal manifestations that can appear in any part of the body, associated or not with the intestinal condition,⁷ the patient with IBD has a complex and lifelong follow-up (management).

Among the various approaches to follow-up, medical management surveys have been used to assess the patient's view of the various aspects of IBD.^{12,13} This tool has been used, for example, to verify the view of patients about the quality of care received,¹⁴ as well as more specific approaches such as the importance of follow-up by different specialties,^{15,16} adequate educational and psychological support¹⁷ and the need for personalized treatment plans.¹⁸

In the first 10 years of this cohort (2004-2014), all patients aged 18 years or older treated at the HUWC IBD outpatient clinic who agreed to participate in the study underwent neurological evaluation. However, due to the significant growth in the number of patients treated, this assessment began to occur either on the recommendation of the gastroenterologist or on demand by the patient himself, which generated an increasing difference between the total number of patients seen at the IBD outpatient clinic and the number of patients with neurological assessment.

To our knowledge, this is the first medical management survey aimed at verifying the level of perception of patients with IBD regarding their neurological condition. We verified the discrepancy between the findings of neurological disorders reported in the various studies carried out over the first 10 years of the cohort in comparison with the perception of the patients registered in the present management survey. Among 279 patients who answered the questionnaire, only 3 (1.0%) reported suffering from peripheral neuropathy, 6 (2.1%) confirmed having small fiber neuropathy, 1 (0.3%) polyneuropathy and 3 (1.0%) answered that they had carpal tunnel syndrome. In a manuscript concerning the neurological assessment in the first 10 years of this prospective cohort published in 2014, of 121 patients with IBD, 19.8% (24) had large fiber neuropathy, 12.4% (15) had small fiber neuropathy, and 5.8% (7) had carpal tunnel syndrome.⁴ In summary, medical management surveys have proven to be a valuable tool for gauging the perspective of patients with IBD. This study shows the importance of monitoring by a multidisciplinary team for the diagnosis and management of neurological disorders, which are often neglected or undiagnosed in these patients.

References

1. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019 Dec;68(Suppl 3):s1-s106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484. Epub 2019 Sep 27. Erratum in: *Gut*. 2021 Apr;70(4):1. PMID: 31562236; PMCID: PMC6872448.
2. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004 May;126(6):1504-17. doi: 10.1053/j.gastro.2004.01.063. PMID: 15168363.
3. Oliveira GR, Teles BC, Brasil EF, Souza MH, Furtado LE, de Castro-Costa CM, et al. Peripheral neuropathy and neurological disorders in an unselected Brazilian population-based cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Mar;14(3):389-95. doi: 10.1002/ibd.20304. PMID: 17924556.
4. Gondim Fde A, Oliveira GR, Teles BC, Souza MH, Braga LL, Messias EL. A case-control study of the prevalence of neurological diseases in inflammatory bowel disease (IBD). *Arq Neuropsiquiatr*. 2015 Feb;73(2):119-24. doi: 10.1590/0004-282X20140223. PMID: 25742581.
5. Gondim Fde A, de Oliveira GR, Teles BC, Aquino Pde S, Brasil EF, Carvalho AM, et al. Clinical and Electrodiagnostic Findings in Patients with Peripheral Neuropathy and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Sep;21(9):2123-9. doi: 10.1097/MIB.0000000000000459. PMID: 25993692.
6. Leitão AMF, Ribeiro Junior HL, Araújo DF, Braga LLBC, Souza MHL, Barbosa AMC, et al. Neuropathy and primary headaches affect different subgroups of inflammatory bowel disease patients. *Neurol Sci*. 2021 Mar;42(3):935-942. doi: 10.1007/s10072-020-04596-y. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32671582.
7. Kaplan GG, Ng SC. Epidemiology, Pathogenesis, and Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. (EDS). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier, p. 1868-1897, 2021.
8. Ferro JM, Santos MO. Neurology of inflammatory bowel disease. *J Neurol Sci*, 2021. May 15;424:117426. doi: 10.1016/j.jns.2021.117426. Epub 2021 Mar 27. PMID: 33810878.
9. Figueroa JJ, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Dyck PJ, Klein CJ. Peripheral neuropathy incidence in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Neurology*. 2013 Apr 30;80(18):1693-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182904d16. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23576624; PMCID: PMC3716471.
10. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based

Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017 Jun 1;11(6):649-670. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008. Erratum in: *J Crohns Colitis*. 2022 Aug 16;: PMID: 28158501.

11. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jan;11(1):3-25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27660341.

12. Bodger K, Ormerod C, Shackcloth D, Harrison M; IBD Control Collaborative. Development and validation of a rapid, generic measure of disease control from the patient's perspective: the IBD-control questionnaire. *Gut*. 2014 Jul;63(7):1092-102. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305600. Epub 2013 Oct 9. PMID: 24107590; PMCID: PMC4078750.

13. Restellini S, Lakatos PL. Patient-Reported Outcomes in Inflammatory Bowel Diseases: Another Piece in the Puzzle. *J Crohns Colitis*. 2021 Jul 5;15(7):1085-1086. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa261. PMID: 33515244.

14. Casellas F, Fontanet G, Borruel N, Malagelada JR. The opinion of patients with inflammatory bowel disease on healthcare received. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004 Mar;96(3):174-84. English, Spanish. doi: 10.4321/s1130-01082004000300003. PMID: 15053732.

15. Randell RL, Long MD, Martin CF, Sandler RS, Chen W, Anton K, Kappelman MD. Patient perception of chronic illness care in a large inflammatory bowel disease cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Jun;19(7):1428-33. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182813434. PMID: 23574758; PMCID: PMC4600129.

16. Feeney M, Chur-Hansen A, Mikocka-Walus A. People Living with Inflammatory Bowel Disease Want Multidisciplinary Healthcare: A Qualitative Content Analysis. *J Clin Psychol Med Settings*. 2022 Sep;29(3):570-577. doi: 10.1007/s10880-021-09801-4. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34185254.

17. Vegni E, Gilardi D, Bonovas S, Corrà BE, Menichetti J, Leone D, Mariangela A, Furfaro F, Danese S, Fiorino G. Illness Perception in Inflammatory Bowel Disease Patients is Different Between Patients With Active Disease or in Remission: A Prospective Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2019 Mar 30;13(4):417-423. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy183. PMID: 30517669.

18. Lega S, Dubinsky MC. What Are the Targets of Inflammatory Bowel Disease Management. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Jul 12;24(8):1670-1675. doi: 10.1093/ibd/izy064. PMID: 29697788.

4 CONCLUSÕES GERAIS

Em estudo pioneiro ao longo de uma coorte brasileira, constatamos que diversas manifestações extraintestinais neurológicas, sejam do sistema nervoso central, sejam do sistema nervoso periférico, são prevalentes em pacientes com doença inflamatória intestinal.

Não há sobreposição significativa entre os indivíduos que têm neuropatia periférica e cefaleia e seus respectivos subtipos nos pacientes com DII, tanto na DC como na RCU.

Constatamos também que, pela prevalência e diversidade das manifestações neurológicas, há necessidade de estreita interação entre os médicos especialistas para a adequada prevenção, vigilância, diagnóstico e conduta dessas complicações.

Estudos prospectivos com seguimento prolongado e registros detalhados da eficácia da prevenção, diagnóstico e conduta das complicações neurológicas em pacientes com DII devem ser incentivados, inclusive à luz dos novos medicamentos utilizados no tratamento da DII.

5 REFERÊNCIAS

- AGRAWAL, M.; JESS, T. Implications of the changing epidemiology of inflammatory bowel disease in a changing world. *United European Gastroenterology Journal*, v. 10, n. 10, p. 1113-1120, 2022.
- ALKHAWAJAH, M.M.; CAMINERO, A.B.; FREEMAN, H.J. et al. Multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: what we know and what we would need to know. *Multiple Sclerosis Journal*, v. 19, n. 3, p. 259-265, 2013.
- ANIWAN, S.; PARK, S.H.; LOFTUS, E.V. Epidemiology, natural history, and risk stratification of Crohn's disease. *Gastroenterology Clinics*, v. 46, n. 3, p. 463-480, 2017.
- ATZENI, F.; DEFENDENTI, C.; DITTO, M.C. et al. Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity Reviews*, v. 13, n. 1, p. 20-23, 2014.
- AUFES, JR. A. The history of Crohn's disease. *Surgical Clinics of North America*, v. 81, n.1, p.1-11, 2001.
- BATADUWAARACHCHI, V.R.; FENANDOPULE, N.; LIYANAGE, U. et al. The concurrent association of inflammatory polymyositis and Crohn's ileo-colitis in a Sri Lankan man: a case report of rare association and literature review. *BMC Gastroenterology*, v. 14, n. 1, p. 1-14, 2014.
- BENAVENTE, E.M.; MORIS, G. Neurologic disorders associated with inflammatory bowel disease. *European Journal of Neurology*, v. 18, n. 1, p. 138-143, 2011.
- BERNSTEIN, C.; FRIED, M.; KRABSHUIS, J.H. et al. Doença Inflamatória Intestinal: uma perspectiva global. *World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines*, p. 1-26, 2009.
- BERNSTEIN, C.N.; BENCHIMOL, E.I.; BITTON, A. et al. The impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: Extra-intestinal diseases in IBD. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, v. 2, n. 1, p. S73-S80, 2019.
- BERNSTEIN, C.N.; BLANCHARD, J.F.; RAWSTHORNE, P. et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *American Journal of Gastroenterology*, v. 96, n. 4, p. 1116-1122, 2001.
- BRAZILIAN STUDY GROUP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. *Arquivos de Gastroenterologia* [online], v. 47, n. 3, p. 313-325, 2010.
- CABRAL, M.G.; ABBY, F. Diagnóstico das doenças inflamatórias intestinais. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, v. 11, n. 4, p. 17-21, 2012.
- CADER, M.Z.; KASER, A. Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation. *Gut*, v. 62, n. 11, p. 1653-1664, 2013.

CADWELL, K.; LIU, J.Y.; BROWN, S.L. et al. A key role for autophagy and the autophagy gene *Atg16l1* in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature*, v. 456, n. 7219, p. 259–263, 2008.

CAMPOS, F.G.; KOTZE, P.G. Burrill Bernard Crohn (1884-1983): the man behind the disease. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, v. 26, n. 4, p. 253-255, 2013.

CARR, I.; MAYBERRY, J.F. The effects of migration on ulcerative colitis: a three-year prospective study among Europeans and first- and second-generation South Asians in Leicester (1991-1994). *American Journal of Gastroenterology*, v. 94, n. 10, p. 2918-2922, 1999.

CHEBLI, J.M.F.; GABURRI, P.D.; DE SOUZA, A.F.M. et al. Benign intracranial hypertension during corticosteroid therapy for idiopathic ulcerative colitis: another indication for cyclosporine? *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 38, n. 9, p. 827-8, 2004.

CHO, J.H. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology*, v. 8, p. 458-466, 2008.

COATES, M.D.; BA, D.M.; LIU, G. et al. Revisiting the Association Between Inflammatory Bowel Disease and Parkinson's Disease. *Inflammatory Bowel Disease*, v. 28, n. 6, p. 850-854, 2022.

COGNAT, E.; CRASSARD, I.; DENIER, C. et al. Cerebral venous thrombosis in inflammatory bowel disease eight cases and literature review. *International Journal of Stroke*, v. 6, n. 6, p. 487-492, 2011.

COLOMBEL, J.F.; SANDBORN, W.J.; RUTGEERTS, P. et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*, v. 132, n. 1, p. 52-65, 2007.

COSNES, J.; GOWER-ROUSSEAU, C.; SEKSIK, P. et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, v. 140, n. 6, p. 1785-94, 2011.

CROHN, B.B.; GINZBURG, L.; OPPENHEIMER, G.D. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *Journal of the American Medical Association*, v. 99, n. 16, p. 1323-9, 1932.

DE SOUZA, E.A.; HAYS, A.P.; CHIN, R.L. et al. Characteristic of patients with sensory neuropathy diagnosed with abnormal small nerve fibres on skin biopsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 77, n. 8, p. 983-985, 2006.

DEVIGILI, G.; TUGNOLI, V.; PENZA, P. et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*, v. 131, n. 7, p. 1912-1925, 2008.

DIGNASS, A.; GASCHE, C.; BETTENWORTH, D. et al. European consensus of the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 9, n. 3, p. 211-222, 2015.

DIMITROVA, A.K.; UNGARO, R.C.; LEBWOHL, B. et al. Prevalence of migraine in patients with celiac disease and inflammatory bowel disease. *Headache*, v. 53, n. 2, p. 344-355, 2013.

DOBSON, R.; GIOVANNINI, G. Autoimmune disease in people with multiple sclerosis and their relatives: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*, v. 260, n. 5, p. 1272-1285, 2013.

ELSEHETY, A.; BERTORINI, T.E. Neurologic and neuropsychiatric complications of Crohn's Disease. *Southern Medical Journal*, v. 90, n. 6, p. 606-610, 1997.

FAGAGNINI, S.; HEINRICH, H.; ROSSEL, J.B. et al. Risk factors for gallstones and kidney stones in a cohort of patients with inflammatory bowel disease. *PLoS ONE*, v. 12, n. 10, 2017.

FAUCI, A.S.; KASPER, D.L.; HAUSER, L. et al. Harrison's Principles of internal medicine. *McGraw-Hill Professional*, v. 2, 18 ed., 2011, 4012 p.

FERRO, J.M.; SANTOS, M.O. Neurology of inflammatory bowel disease. *Journal of Neurological Sciences*, 2021. May 15;424:117426. doi: 10.1016/j.jns.2021.117426. Epub 2021 Mar 27. PMID: 33810878.

FINE, S. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Rhode Island Medical Journal*, v. 105, n. 9, p. 13-19, 2022. PMID: 36300958.

FUJIKAWA, T.; TAKAYAMA, K. Spinal cord abscess and inflammatory bowel disease. *QJM: An International Journal of Medicine*, v. 108, n. 3, p. 253-254, 2015.

FULLER-THOMSON, E.; SULMAN, J. Depression and inflammatory bowel disease: findings from two nationally representative Canadian surveys. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 12, n. 8, p. 697-797, 2006.

GALBRAITH, R.F.; SUMMERSKILL, W.H.J.; MURRAY, J. Systemic lupus erythematosus, cirrhosis and ulcerative colitis after thymectomy for myasthenia gravis. *New England Journal of Medicine*, v. 270, p. 229-232, 1964.

GARLAND, C.F.; LILIENFELD, A.M.; MENDELOFF, A.J. et al. Incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease in fifteen areas of the United States. *Gastroenterology*, v. 81, n. 6, p. 1115-24, 1981.

GHANCHI, F.D.; REMBACKEN, B.J. Inflammatory bowel disease and the eye. *Survey of Ophthalmology*, v. 48, n. 6, p. 663-676, 2003.

GONDIM, F.A.A.; BRANNAGAN, T.H.; SANDER, H.W. et al. Peripheral neuropathy in patients with inflammatory bowel disease. *Brain*, v. 128, n. 4, p. 867-879, 2005.

GONDIM, F.A.A.; OLIVEIRA, G.R.; TELES, B.C.V. et al. A case-control study of the prevalence of neurological diseases in inflammatory bowel disease (IBD). *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 73, n. 2, p. 119-124, 2015.

GONDIM, F.A.A.; OLIVEIRA, G.R.; ARAÚJO, D.F. et al. Two patients with co-morbid myasthenia gravis in a Brazilian cohort of inflammatory bowel disease. *Neuromuscular Disorders*, v. 24, n. 11, p. 999-1002, 2014.

GONDIM, F.A.A. *Neuropatias periféricas e manifestações neurológicas em duas populações de pacientes com doença inflamatória intestinal de diferentes nacionalidades*. 2008. Tese de

Livre-Docência – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo.

GONDIM, F.A.A.; LEITÃO, A.M.F. *A Neurologia da Doença Inflamatória Intestinal*. 1th ed. EdUnichristus. 2016. ISBN: 978-85-99562-85-7.

HOIVIK, M.L.; REINISCH, W.; CVANCAROVA, M. et al. Anaemia in inflammatory bowel disease: a population-based 10 year follow-up. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, v. 39, n. 1, p. 69-76, 2014.

HOLDEN, W.; ORCHARD, T. WORDSWORTH. Enteropathic Arthritis. *Reumatic Diseases Clinics of North America*, v. 29, n. 3, p. 513-30, 2003.

HOPKINS, D.J.; HORAN, E.; BURTON, I.L. et al. Ocular disorders in a series of 332 patients with Crohn's disease. *British Journal of Ophthalmology*, v. 58, n. 8, p. 732, 1974.

HUGUES, R.A.; CURRY, N.; LESSOF, M.H. Relapsing polychondritis. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, v. 64, n. 6, p. 664-666, 1971.

ISENE, R.; BERNKLEV, T.; HOIE, O. et al. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 50, n. 3, p. 300-305, 2015.

JACKSON, L.M.; O'GORMAN, P.J.; OCONNELL, J. et al. Thrombosis in inflammatory bowel disease: clinical setting, procoagulant profile and factor V Leiden. *QJM: An International Journal of Medicine*, v. 90, n. 3, p. 183-188, 1997.

JEWEL, D.P. Ulcerative colitis. In: FELDMAN, M. et al. *Sleisenger; Fordtran's gastrointestinal and liver disease Pathophysiology, diagnosis and management*. 7th ed. Philadelphia: W B Saunders, p. 2039-2067, 2002.

JOSTINS, L.; RIPKE, S.; WEERSMA, R.K. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, v. 491, n. 7422, p. 119-124, 2012.

JUKIC, A.; BAKIRI, L.; WAGNER, E.F. et al. Calprotectin: from biomarker to biological function. *Gut*, v. 70, n. 10, p. 1978-1988, 2021. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324855. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34145045; PMCID: PMC8458070.

KAPLAN, G.G.; NG, S.C. *Epidemiology, Pathogenesis, and Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease*. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. (EDS). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier, p. 1868-1897, 2021.

KAROLYI, Z.; EROS, N.; UJSZASZY, L. et al. Cutaneous and mucosal manifestations of inflammatory bowel disease. *Orvosi Hetilap*, v. 141, p. 1391-1395, 2000.

KELLER, J.J.; WANG, J.; HWANG, Y.L. et al. Increased risk of stroke among patients with Crohn's disease: a population-based matched cohort study. *International Journal of Colorectal Disease*, v. 30, n. 5, p. 645-53, 2015.

KIRSNER, J.B. Crohn's disease: yesterday, today and tomorrow. *Gastroenterology*, v.112, n. 3, p. 1028-30, 1997.

KIRSNER, J.B. Historical origins of current IBD concepts. *World Journal of Gastroenterology*, v. 7, n. 2, p. 175-184, 2001.

KNOX, D.L.; SCHACHAT, A.P.; MUSTONEN, E. Primary, secondary and coincidental ocular complications of Crohn's disease. *Ophthalmology*, v. 91, n. 2, p. 163-173, 1984.

KOH, K.B. *Stress and somatic symptoms*. In: Stress and Illness, Springer Link. Korea. p. 55-63, 2018.

LANNA, C.C.D.; FERRARI, M.C.A.; CARVALHO, M.A.P. et al. Manifestações articulares em pacientes com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 1, n. 46, p. 45-51, 2006.

LOCKHART-MUMMERY, H.E.; MORSON, B.C. Crohn's disease (regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis. *Gut*, v. 1, n. 2, p. 87-105, 1960.

LOCKHART-MUMMERY, J.P. A discussion on ulcerative colitis. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, v. 16, p. 97-100, 1923.

LOFTUS JR, E.V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, v. 126, n. 6, p. 1504-17, 2004.

LOSSOS, A.; RIVER, Y.; ELIAKIM, A. et al. Neurologic aspects of inflammatory bowel disease. *Neurology*, v. 45, n. 3, p. 416-421, 1995.

MAHMOUD REZA, A.; FIROZEH, H.; HOVMAN, A. et al. Pseudotumor cerebri in a case of ulcerative colitis with sagittal sinus thrombosis. *Iranian Journal of Pediatrics*, v. 23, n. 1, p. 109-12, 2013.

MARRIE, R.A.; COHEN, J.; STUVE, O. et al. A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, v. 21, n. 3, p. 282-293, 2015.

MASANETZ, R.K.; WINKLER, J.; WINNER, B. et al. The Gut-Immune-Brain Axis: An Important Route for Neuropsychiatric Morbidity in Inflammatory Bowel Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 19, p. 11111, 2022. doi: 10.3390/ijms231911111. PMID: 36232412; PMCID: PMC9570400.

MAZMANIAN, S.K.; ROUND, J.L.; KASPER, D.L. Amicrobial symbiosis prevents intestinal inflammatory disease. *Nature*, v. 453, p. 620-625, 2008.

MENEGHEL, A.; ZULIAN, F.; MARTINI, G. et al. Ischemic ulceratives colitis in juvenile dermatomyositis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 49, n. 5, p. 549, 2009.

MINORDI, L.M.; BEVERE, A.; PAPA, A. CT and MRI Evaluations in Crohn's Complications: A Guide for the Radiologist. *Academic Radiology*, v. 29, n. 8, p. 1206-1227, 2022.

MOISSET, X.; BOMMELAER, G.; BOUBE, M. et al. Migraine prevalence in inflammatory bowel disease patients: a tertiary-care centre cross-sectional study. *European Journal of Pain*, v. 21, n. 9, p. 1550-1560, 2017.

MORÍS, G. Inflammatory bowel disease: an increased risk factor for neurologic complications. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 5, p. 1228-1237, 2014.

MORRISON, J.F.; NAROTAM, P.K.; NATHOO, N. Rhinogenic metastatic brain and spinal cord abscesses in Crohn's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, v. 121, p. 35-38, 2014.

MOTA, E.; KISS, D.R.; TEIXEIRA, M.G. et al. Manifestações extra-intestinais em doença de Crohn e retocolite ulcerativa: prevalência e correlação com o diagnóstico, extensão, atividade, tempo de evolução da doença. *Revista Brasileira de Coloproctologia*, v. 27, n. 4, p. 349-363, 2007.

MOTA, E.S. Manifestações Extra-Intestinais em Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa: prevalência e correlação com o diagnóstico, extensão, atividade, tempo de evolução da doença. 2007. 113 f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2007.

MOULTON, C.D.; PAULIDIS, P.; NORTON, C. et al. Depressive symptoms in inflammatory bowel disease: an extraintestinal manifestation of inflammation? *Clinical & Experimental Immunology*, v. 197, n. 3, p. 308-318, 2019.

MULDER, D.J.; NOBLE, A.J.; JUSTINICH, C.J. et al. A tale of two diseases: the history of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, v. 8, n. 5, p. 341-48, 2014.

MUT, S.E.; KUTLU, G.; UCLER, S. et al. Reversible encephalopathy due to sulfasalazine. *Clinical Neuropharmacology*, v. 31, n. 6, p. 369-71, 2008.

NAVANEETHAN, U.; SHEN, B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, v.16, n. 9, p. 1598–1619, 2010.

NEMETH, E.; GANZ, T. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 12, p. 6493, 2021. doi: 10.3390/ijms22126493. PMID: 34204327; PMCID: PMC8235187.

NG, W.P.; LEE, K.O.; SHEN, L. et al. EMLA-induced skin wrinkling for the detection of diabetic neuropathy. *Frontiers in Neurology*, v. 4, p. 126, 2013.

NG, S.C.; BERNSTEIN, C.N.; VATN, M.H. et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*, v. 62, n. 4, p. 630-649, 2013.

NG, S.C.; SHY, H.Y.; HAMIDI, N. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. v. 390, n. 10114, p. 2769–2778, 2017.

OLIVEIRA, G.R.; COSTA, A.C. et al. Migraine prevalence is increased in patients with ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Journal of Neurology*, v. 255, p. 215, 2008.

OLIVEIRA, G.R.; TELES, B.C.V.; BRASIL, E.T. et al. Peripheral neuropathy and neurological disorders in an unselected Brazilian population-based cohort of IBD patients. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 14, n. 3, p. 389-95, 2008a.

PARENTE, J.M.L.; COY, C.S.R.; CAMPELO, V. et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World Journal of Gastroenterology*, v. 21, n. 4, p. 1197-1206, 2015.

RAMOS, G.P.; PAPADAKIS, K.A. Mechanisms of disease: inflammatory bowel diseases. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 94, n. 1, p. 155-165, 2019.

RAO, S.S.; HOLDSWORTH, C.D.; READ, N.W. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut*, v. 28, p. 1474-1477, 1987.

RIMOLA, J.; TORRES, J.; KUMAR, S. et al. Recent advances in clinical practice: advances in cross-sectional imaging in inflammatory bowel disease. *Gut*, v. 71, n. 12, p. 2587-2597, 2022.

RODRIGO QUERA, P.; RENATO PALMA, C. Enfermedades Inflamatorias Intestinales: colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn – Parte 1: Epidemiología, cuadro clínico y diagnóstico. *Revista Médica Clínica Las Condes*, v. 19, n. 4, p. 331-341, 2008.

ROSA, N.; GIAMUNDO, A.; JURA, A. et al. Mesalazine-associated benign intracranial hypertension in a patient with ulcerative colitis. *American Journal of Ophthalmology*, v. 136, n. 1, p. 212-3, 2003.

ROTHFUSS, K.S.; STANGE, E.F.; HERRLINGER, K.R. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*, v. 12, n. 30, p. 4819–4831, 2006.

RUEMMELE, F.M.; EL KHOURY M.G.; TALBOTEC, C. et al. Characteristics of inflammatory bowel disease with onset during the first year of life. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 43, n. 5, p. 603–609, 2006.

SIDDARTH, S.; KUMAR, N.; LOFTUS JR, E.V. et al. Neurologic complications in patients with inflammatory bowel disease: Increasing relevance in the era of biologics. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 19, n. 4, p. 864-72, 2013.

SINGH, N.; BERNSTEIN, C.N. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterology Journal*, v. 10, n. 10, p. 1047-1053, 2022.

SMITH, C.; KAVAR, B. Extensive spinal epidural abscess as a complication of Crohn's disease. *Journal of Clinical Neuroscience*, v. 17, n. 1, p. 144-6, 2010.

STEPHEN, B.; HANAUER, M.D. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 12, n. 1, p. S3-S9, 2006.

TEOH, H.L.; CHOW, A.; WILDER-SMITH, E.P. Skin wrinkling for diagnosis small fibre neuropathy: comparison with epidermal nerve density and sympathetic skin response. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 9, n. 7, p. 835-837, 2008.

TORRE, C.D.; LUCCHETTA, M.; CACCIAVILLANI, M. et al. Reversible isolated sensory axonal neuropathy due to cobalamin deficiency. *Muscle Nerve*, v. 45, n. 3, p. 428-430, 2012.

- TYSK, C.; LINDBERG, E.; JÁMEROT, G. et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins: a study of heritability and the influence of smoking. *Gut*, v. 29, n. 7, p. 990–996, 1988.
- VAN BODEGRAVEN, A.A.; SCHOORL, M.; LINSKENS, R.K. et al. Persistent activation of coagulation and fibrinolysis after treatment of active ulcerative colitis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 14, n. 4, p. 413-8, 2002.
- VAVRICKA, S.R.; SCHOEPFER, A.; SCHARL, M. et al. Extraintestinal manifestations of Inflammatory Bowel Diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 21, n. 8, p. 1982-1992, 2015.
- VEGH, Z.; GOLOVICS, P.A.; LOVASZ, B.D. et al. Low incidence of venous thromboembolism in inflammatory bowel diseases: prevalence and predictors from a population-based inception cohort. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 50, n. 3, p. 306-11, 2015.
- VICTORIA, C.R.; SASSAK, L.Y.; NUNES, H.N.C. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in Midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 46, n. 1, p. 20-25, 2009.
- VILLAIN, M.D.; PAGEAUX, G.P.; VEYRAC, M. et al. Effect of acetazolamide on ocular hemodynamics in pseudotumor cerebri associated with inflammatory bowel disease. *American Journal of Ophthalmology*, v. 134, n. 5, p. 778-80, 2002.
- WANG, Y.D.; ZHANG, R.N.; MAO, R.; LI, X.H. Inflammatory bowel disease cross-sectional imaging: What's new? *United European Gastroenterology Journal*, v. 10, n. 10, p. 1179-1193, 2022.
- WEINSTOCK, L.B.; BOSWORTH, B.P.; SCHERL, E.J. et al. Crohn's disease is associated with restless legs syndrome. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 16, n. 2, p. 275-9, 2010.
- XAVIER, R.J.; PODOLSKY, D.K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, v. 448, n. 7152, p. 427–434, 2007.
- YARUR, A.J.; CZUL, F.; LEVY, C. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, v.20, n. 9, p. 1655-1667, 2014.
- ZHENG, J.; SUN, Q.; ZHANG, J.; NG, S.C. The role of gut microbiome in inflammatory bowel disease diagnosis and prognosis. *United European Gastroenterology Journal*, v. 10, n. 10, p. 1091-1102, 2022..
- ZÉPHIR, H.; GOWER-ROUSSEAU, C.; SALLERON, J. et al. Milder multiple sclerosis course in patients with concomitant inflammatory bowel disease. *Multiple Sclerosis Journal*, v. 20, n. 8, p. 1135-39, 2014.
- ZEZOS, P.; MPOUMPONARIS, A.; KOUTSOPETRAS, P. et al. Acute motor sensory polyneuropathy complicating active ulcerative colitis with a patchy distribution. *Acta Gastroenterologica Belgica*, v. 70, n. 2, p. 226-230, 2007.
- ZEZOS, P.; KOUKLAKIS, G.; SAIBIL, F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 38, p. 13863-13878, 2014.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Estudo das Complicações Neurológicas em uma Coorte de Pacientes com Doença Inflamatória Intestinal (DII).

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa intitulado “Estudo das Complicações Neurológicas em uma Coorte de Pacientes com Doença Inflamatória Intestinal (DII)”, que tem por objetivo estudar as manifestações neurológicas em pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa e de Doença de Crohn.

Para a realização da pesquisa, coletaremos informações a partir da história da sua doença, do exame clínico e dos resultados do Teste de Enrugamento Cutâneo (TEC), com o objetivo de melhor compreender as complicações neurológicas que você possa desenvolver ou que já tenha desenvolvido em decorrência da Doença Inflamatória Intestinal, o que irá proporcionar um diagnóstico mais precoce e mais exato dessas complicações, contribuindo com o seu tratamento.

Todos os procedimentos utilizados no exame físico desta pesquisa seguem rigorosamente o padrão de exames de todos os ambulatórios de Neurologia do país. A realização do exame físico ocorrerá por meio de um contato físico normal e necessário, o qual será feito por meio de objetos comuns que causam pouca ou nenhuma dor, sem gerar nenhum tipo de dano permanente, tais como pequenos martelos para testar os seus reflexos; chaves e diapasões (objeto metálico que produz vibrações) para testar a sua sensibilidade.

Para realização do TEC, você colocará sua mão numa bacia contendo água morna (a uma temperatura média de 40°C, oscilando entre 39 e 41°C; temperatura correspondente a da água morna de chuveiros elétricos usados para banho) por meia hora, **não** havendo, portanto, risco de queimaduras, pois ocorrerá um extremo controle e cautela para que a temperatura da água se mantenha entre 39 e 41°C. Durante todo o processo do Teste de Enrugamento Cutâneo (TEC), haverá a presença de uma pessoa responsável capacitada para a realização do referido teste.

Nos casos em que seja identificada alguma doença neurológica, seguindo a própria rotina do Ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário Walter Cantídeo, realizaremos os exames padronizados necessários para uma melhor compreensão e diagnóstico da sua condição neurológica. Tais testes podem incluir: exames de neuroimagem (tomografia computadorizada e ressonância magnética nuclear), bem como testes de eletroneuromiografia, potenciais evocados, QST e QSART. Exames de neuroimagem como a tomografia, utilizam quantidades baixas de radiação. Ressonância magnética nuclear emprega um campo magnético, sem nenhum risco documentado para você. Procedimentos como a eletroneuromiografia fazem parte da bateria tradicional de exames diagnósticos em pacientes com suspeita ou risco de doenças nos nervos, envolvendo a aplicação de choques elétricos nos nervos do paciente, implicando em desconforto moderado, porém sem causar nenhum dano físico permanente. A avaliação da musculatura por eletromiografia inclui a utilização de pequenas agulhas esterilizadas que serão utilizadas nos músculos da panturrilha e da parte da frente da perna, o que pode vir a causar dores e desconforto no local em que a agulha é introduzida, além de pequenos sangramentos e formação de diminutos hematomas, que não trazem nenhum risco à saúde. Após a introdução das agulhas no músculo, será pedido que você mova a perna e os pés para cima e para baixo, o que permitirá identificar se há algum problema relacionado à contração muscular. O QST, por sua vez, compõe parte importante do estudo de lesões de terminações de nervos na pele, sendo utilizado para diagnosticar e avaliar a gravidade de lesões de nervos, identificar os nervos afetados e acompanhar a resposta das doenças nervosas ao tratamento. É um procedimento em que você sentirá na pele apenas leves sensações de vibração (através do estímulo por um aparelho vibratório) ou de frio e calor (através

do uso de metais de temperaturas mais quentes ou mais frias, sempre dentro de certos limites que não causam dor), não apresentando quaisquer riscos. O QSweat, por fim, é um teste que mede a quantidade de suor produzido pela estimulação elétrica (por pequenos choques) na pele gerada por eletrodos (polos de um circuito elétrico) colocados nas pernas e nos pulsos. O procedimento pode causar desconforto leve.

O principal benefício da realização do Estudo constitui um avanço do conhecimento médico em relação às manifestações neurológicas da Doença Inflamatória Intestinal (DII), o qual poderá ser, futuramente, aplicado no Sistema Único de Saúde do País. Além de ajudar a complementar a Literatura Médica sobre este assunto, a sua participação nesta Pesquisa ainda irá facilitar o desenvolvimento de formas mais eficazes de diagnóstico e tratamento para futuros pacientes que desenvolvam tais manifestações.

A sua participação nessa pesquisa é voluntária. Independentemente de sua participação ou não no estudo, seu manejo clínico continuará sendo feito seguindo as normas de cada ambulatório, sem prejuízos para o seu tratamento ou para o seu acompanhamento.

Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem prejuízo para seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros pacientes, não sendo divulgada a identidade de nenhum paciente. Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais e, caso seja solicitado, todas as informações que solicitar serão dadas.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa, sem que haja ônus econômico-financeiro adicional para você ou para o hospital. Os dados e o material coletado serão utilizados somente para esta pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim, que pode ser encontrado no endereço: Rua Professor Costa Mendes, 1608 - Quarto Andar; telefone: (85) 33668052/ (85) 85872363.

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará/COMEPE – Rua Cel. Nunes de Melo, 1000, Rodolfo Teófilo, Fortaleza CEP 60.430-275 no horário de 08:00 - 12:00hrs; fone: (85) 3366-8344 – E-mail: comepe@ufc.br.

Caso você se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se você concordar em participar solicitamos que assine no espaço abaixo.

Assinatura ou Digital do paciente/representante legal. Data ____/____/____

Assinatura ou Digital do paciente/representante legal. Data ____/____/____

Assinatura do responsável pelo estudo. Data ____/____/____

APÊNDICE B – Artigo publicado na revista Arquivos Médicos (Qualis B4)

Arquivos Médicos

DOS HOSPITAIS E DA FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DA SANTA CASA DE SÃO PAULO

ARTIGO DE REVISÃO

Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo. 2021; 66:e036
https://doi.org/10.26432/1809-3019.2021.66.036

Neuropatia de fibras finas na doença de Wilson: revisão de literatura

Small fiber neuropathy in Wilson's disease: literature review

Jéssica Queiroz de Sousa Sobrinho¹, José Lopes Tabatinga Neto¹, Antônio Miguel Furtado Leitão¹,
Francisco de Assis Aquino Gondim¹

Resumo

Introdução: A neuropatia periférica é um distúrbio neurológico bastante comum e vem aumentando sua prevalência devido ao processo de envelhecimento da população e aumento de comorbidades como diabetes e obesidade. A neuropatia periférica de fibras finas (NFF) é considerada uma síndrome que apresenta manifestações sensitivas isoladas, ou a combinação de manifestações sensitivas e autonômicas. A doença de Wilson (DW) é um transtorno autossômico recessivo causado por deficiência na metabolização do cobre decorrente de mutações no gene ATP7B. Entre as alterações neurológicas apresentadas pelos pacientes com DW está a neuropatia periférica. **Objetivo:** Revisar a literatura acerca da neuropatia de fibras finas na Doença de Wilson aumentando a compreensão dessa disfunção sobre suas causas e tipos de abordagens apresentadas na literatura. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica a partir do levantamento de dados presente nas bases de dados Scielo e PUBMED no período de janeiro a junho de 2021, utilizando os descritores: "Small Fiber Neuropathy", "Wilson's Disease", "Peripheral Neuropathy". **Resultados:** Foram selecionados 29 artigos, cujos originais foram utilizados para composição deste estudo. Para melhor compreensão, os resultados encontrados no levantamento bibliográfico foram divididos em tópicos. Dos 29 artigos recrutados 15 foram excluídos, pois apresentavam outras doenças de base que pudessem justificar a presença de neuropatia além da doença de Wilson. Dos 14 artigos incluídos na pesquisa: 3 descreveram a presença

de neuropatia de fibras finas na DW, 4 artigos destacaram a presença de leve polineuropatia sensitivo motora axonal na DW, 7 artigos mostraram evidência de neuropatia autonômica, sendo 2 com disfunção predominantemente simpática e 1 parassimpática. **Conclusão:** Neuropatia de fibras finas permanece como um diagnóstico desafiador na literatura, podendo estar presente em formas leves, mesmo em doenças com envolvimento predominante do SNC. Na DW também há relatos desse acometimento neurológico periférico, com predomínio de envolvimento de fibras finas autonômicas de repercussões ainda não completamente compreendidas. A compreensão dessa disfunção ainda não está totalmente esclarecida e ainda há muitas coisas a serem compreendidas sobre a doença de Wilson, portanto faz-se necessário mais estudo sobre essa temática uma vez que ainda é escasso na literatura estudos que abordem esse assunto mesmo havendo aumento do número de casos diagnosticados com doença de Wilson e que apresentam queixas sensitivas associadas.

Palavras chave: Neuropatia de fibras finas, Doença de Wilson, Doenças do sistema nervoso periférico, Neuropatias periféricas

Abstract

Introduction: Peripheral neuropathy is a very common neurological disorder and its prevalence is increasing due to the aging process of the population and the increase in comorbidities such as diabetes and obesity. Fine fiber peripheral neuropathy (NFF) is considered a syndrome that presents isolated sensory manifestations, or a combination of sensory and autonomic manifestations. Wilson's disease (WD) is an autosomal recessive disorder caused by impaired copper metabolism due to mutations in the ATP7B gene. Among the neurological alterations presented by patients with WD is peripheral neuropathy. **Objective:** To review the literature about thin fiber neuropathy in Wilson's Disease, increasing the understanding of this dysfunction about its causes and types of approaches presented in the literature. **Methods:** A literature review was carried out based on the data survey present in the Scielo and PUBMED databases from January to June 2021, using the descriptors:

1. Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Fortaleza – CE - Brasil

Trabalho realizado: Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Fortaleza – CE - Brasil

* O presente estudo fez parte das atividades da Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais (Mestrado) da Universidade Federal do Ceará da primeira autora

Endereço para correspondência: Francisco de Assis Aquino Gondim, MD PhD. FAAN, Departamento de Clínica Médica, Divisão de Neurologia, Universidade Federal do Ceará; Rua Professor Costa Mendes, 1608, CEP: 60.430-140, Fortaleza-CE, Brasil. Telefone: 55(85)3366-8052. E-mail: gondimfranc@gmail.com



"Small Fiber Neuropathy", "Wilson's Disease", "Peripheral Neuropathy". **Results:** 29 articles were selected, whose For a better understanding, the results found in the literature review were divided into topics. From 29 recruited articles, 15 were excluded, as they had other underlying diseases that could justify the presence of neuropathy in addition to Wilson's disease. Of the 14 articles included in the research: 3 described the presence of fine fiber neuropathy in WD, 4 articles highlighted the presence of mild axonal sensory motor polyneuropathy in WD, 7 articles showed evidence of autonomic neuropathy, 2 with predominantly sympathetic dysfunction and 1 parasympathetic. **Conclusion:** Fine fiber neuropathy remains a challenging diagnosis in the field. and may be present in mild forms, even in diseases with predominant involvement of the CNS. In WD there are also reports of this peripheral neurological involvement, with a predominance of involvement of thin autonomic fibers with repercussions that are not yet completely understood. The understanding of this dysfunction is still not fully clarified and there are still many things to be understood about Wilson's disease, so further study on this topic is necessary since studies addressing this issue are still scarce in the literature, even with an increase in number of cases diagnosed with Wilson's disease and presenting associated sensory complaints.

Keywords: Small fiber neuropathy, Wilson disease, Peripheral nervous system diseases, Peripheral neuropathies

Introdução

Diversos mecanismos como os distúrbios metabólicos, infecciosos, nutricionais, genéticos e autoimunes podem danificar a integridade de nervos periféricos, causando neuropatia periférica⁽¹⁾. A neuropatia periférica é um distúrbio neurológico bastante comum e que vem aumentando sua prevalência cada vez mais devido ao processo de envelhecimento da população e ao aumento de comorbidades como diabetes, distúrbios do controle glicêmico e obesidade. Esse distúrbio é uma causa importante de redução da qualidade de vida devido à dor, alteração da marcha e quadros depressivos⁽²⁾.

As neuropatias podem ser classificadas como: mononeuropatias quando acometem um nervo isoladamente; mononeuropatias múltiplas quando ocorre comprometimento sucessivo de vários nervos; e polineuropatias quando vários nervos são afetados simetricamente e de forma difusa. Em relação à duração, podem ser aguda (até um mês), subaguda (meses) e crônica (anos). Além disso, podem ser classificadas como sensitivas, motoras, sensitivo-motoras ou autonômicas; ou ainda, levando-se em conta o envolvimento exclusivo de fibras grossas versus de fibras finas⁽³⁾.

Objetivo

Revisar a literatura a cerca da neuropatia de fibras finas na Doença de Wilson aumentando a compreensão dessa disfunção sobre suas causas e tipos de abordagens apresentadas na literatura.

Métodos

Este trabalho consiste em uma revisão de literatura sobre neuropatias periféricas na Doença de Wilson. Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados Scielo e PubMed, assim como uma busca adicional nas referências citadas pelos artigos coletados. Foram utilizados os seguintes descritores: "Small Fiber Neuropathy", "Wilson's Disease", "Peripheral Neuropathy".

Observou-se escassez de literatura relacionada ao tema, que vem sendo objeto de estudo dos autores há vários anos, além de ausência de estudos acerca deste assunto em trabalhos publicados em português, tornando-se assim a motivação para a escrita desta revisão, pois tem sido observado o crescente aumento de casos diagnosticados com doença de Wilson que apresentam no curso da doença a presença de neuropatia periférica.

Foram analisados os títulos e resumos dos artigos durante o levantamento bibliográfico. Aqueles cujo conteúdo mais se aproximasse do objetivo do estudo foram lidos na íntegra e determinados aqueles que permaneceriam e os que seriam excluídos. Nos artigos que apresentavam casos clínicos com outras doenças de base que pudessem estar associadas ao surgimento da neuropatia além da doença de Wilson foram excluídos da pesquisa.

Resultados

Por meio da revisão de literatura, foram selecionados 29 artigos originais utilizados para composição deste estudo. Para melhor compreensão do assunto abordado, Os resultados encontrados no levantamento bibliográfico foram divididos em tópicos. Desses 29 artigos, 14 permaneceram na pesquisa, pois apresentaram apenas a doença de Wilson como doença de base que pudesse justificar o aparecimento da neuropatia periférica. De acordo com os achados da pesquisa apresentamos abaixo em tópicos os resultados encontrados a cerca dessa temática compreendendo desde a explicação de definição da neuropatia de fibras finas até os tipos de tratamentos propostos na literatura.

Neuropatia de fibras finas

As fibras finas do sistema nervoso periférico podem ser pouco mielinizadas ou amielínicas (maioria).

Essas fibras (fibras C e A delta) são responsáveis pela condução de estímulos como temperatura e sensação dolorosa, após estímulo mecânico ou térmico na pele. Devido ao envolvimento das fibras C na função autonômica, a sua degeneração pode se refletir em disfunções autonômicas puras no indivíduo⁽⁴⁾.

Chama-se de neuropatia periférica de fibras finas (NFF) uma síndrome que apresenta manifestações sensitivas e autonômicas, com o exame neurológico (em geral) quase normal. Esse grupo de doenças em geral acomete as terminações distais dos nervos, o que desencadeia disfunção. As queixas relatadas interferem diretamente na qualidade de vida dos pacientes⁽¹⁾.

Classificação

A neuropatia periférica pode apresentar-se com queixas somáticas, sendo as mais comuns a queimação nos pés, alteração da sensibilidade térmica e dolorosa, que podem seguir um padrão comprimento dependente, ou seja, a distribuição da neuropatia depende do comprimento do nervo. Geralmente ela é simétrica, tem início com envolvimento distal de mãos e pés (padrão em bota ou em luva) e vai ascendendo, no caso dos membros inferiores até o tornozelo ou joelhos⁽⁵⁾.

Nas neuropatias não comprimento-dependente, as queixas podem ser focais ou multifocais, podendo apresentar topografia bizarra, como no caso da síndrome da ardência bucal. Além de queixas somáticas, pode haver comprometimento autonômico mediado por fibras colinérgicas e vasomotoras que desencadeiam os seguintes sintomas: disfunção pupilar, taquicardia, intolerância ao exercício físico, hipotensão ortostática, anidrose, intolerância ao calor, pele seca, dismotilidade esofágica, gastroparesia, diarreia, constipação, disfunção erétil, bexiga neurogênica e ejaculação retrógrada^(3,6).

Causas

Atualmente vários fatores estão relacionados ao desenvolvimento de NFF, entre eles estão:

- Disfunções metabólicas: diabetes, intolerância à glicose, hipotireoidismo e deficiência de vitamina B12;
- Doenças infecciosas: influenza, HIV, hanseníase e hepatite C;
- Drogas e substâncias tóxicas: medicamentos anti-retrovirais, metronidazol, nitrofurantoína, abuso crônico de álcool, tálio, arsênico, estatinas;
- Doenças imunomediadas: doença celíaca, sarcoidose, síndrome Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, doença do tecido conjuntivo, doença inflamatória intestinal;

- Alterações genéticas: doença de Fabry, hemocromatose, mutação dos canais de sódio, doença de Tangier, amiloidose;
- Neuropatia associada a neoplasias: síndrome paraneoplásica;
- Neurodegenerativas: doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica;
- Causas idiopáticas

Entre todos esses fatores apresentados acima, a causa mais comum de NFF é o diabetes. A prevalência desse tipo de neuropatia no diabetes é maior que a neuropatia de fibras grossas^(6,4,7,1).

Manifestações clínicas

Os sintomas da NFF variam muito, entre os indivíduos, em relação à gravidade, distribuição e progressão, podendo estar associadas a queixas somáticas, autonômicas ou mistas. Geralmente a NFF é comprimento-dependente, apresentando as alterações inicialmente nas extremidades dos membros inferiores. Todavia, há relatos de casos não comprimento dependentes, sendo as alterações distribuídas de formas irregulares nas extremidades superiores, face, tronco e outras regiões focais, condições estas mais relacionadas às doenças inflamatórias e imunomediadas⁽⁸⁾.

Os sintomas relatados são: sensação de queimação, alodínia, dor generalizada, câibras, dores musculares, sensação de choque elétrico, dor evocada, parestesia, dormência, discriminação diminuída, quadros dolorosos relacionados ao aumento da temperatura ou ao exercício físico, dor neuropática paroxística, podendo haver componente pruriginoso associado. Outros sintomas também relatados incluem cefaleia, fadiga, síndrome do intestino irritável, disfunção cognitiva e distúrbio do sono. Os sintomas autonômicos citados por esses pacientes são: náuseas, vômitos, hipotensão postural, disfunção sexual, desregulação vasomotora com descoloração roxa ou azul flutuante em mãos e pés, sudorese anormal, arritmias, pré-síncope e queixas urinárias⁽⁹⁻¹⁰⁾.

Neuropatia periférica de fibras finas na doença de Wilson

A doença de Wilson (DW) é um transtorno autossômico recessivo causado por deficiência na metabolização do cobre decorrente de mutações no gene ATP7B. Esse gene é responsável pela decodificação da proteína ATP7B, principal transportadora da excreção biliar de cobre. O metabolismo deficiente de cobre gera acúmulo desse metal no organismo e ocasiona posteriormente o aparecimento de manifestações clínicas decorrentes dessa intoxicação, entre as quais se encontram as alterações neurológicas. As

manifestações neurológicas correspondem a 60% da apresentação inicial dos pacientes na terceira e quarta década de vida com DW⁽¹¹⁻¹²⁾.

Entre as alterações neurológicas apresentadas pelos pacientes com DW, está a neuropatia periférica. As descrições de neuropatias periféricas na doença de Wilson são limitadas. Há raros registros de neuropatias de fibras grossas na doença de Wilson, descritas na tabela 1. Nas neuropatias sensitivas, as queixas consistem em parestesias, formigamento, queimação, alteração de sensibilidade térmica e dolorosa³. A tabela 1 detalha todos os estudos relativos à literatura de fibras finas na DW descritos na literatura, assim como os raros casos de neuropatia de fibras grossas.

Os estudos de neuropatias de fibras finas na DW são raros (tabela 1). As neuropatias de fibras finas po-

dem ser sensitivas puras, autonômicas puras ou mistas (sensitivas+autonômicas). No estudo realizado por Gondim et al (2014) envolvendo quatro casos clínicos de pacientes com doença de Wilson com neuropatia de fibras finas, as principais queixas clínicas foram queimação e parestesia. As alterações relacionadas à disfunção de fibras autonômicas foram incontinência urinária e síncope. A tabela 1 descrita abaixo apresenta os estudos coletados nessa pesquisa que apresentaram neuropatia periférica associada à Doença de Wilson e seus respectivos achados de forma clara e detalhada.

O estudo realizado por Bhattacharya et al⁽¹⁵⁾ com 14 pacientes portadores de DW observou que quase um terço dos pesquisados apresentaram anormalidade nos testes autonômicos de função cardiovascular, com maior comprometimento da função parassimpática.

Tabela 1

Revisão bibliográfica de estudos inerentes à neuropatia periférica de fibras finas na DW, neuropatia de fibras grossas e autonômica na DW

| <i>Autores</i> | <i>Tipo de neuropatia</i> | <i>Achados do estudo</i> |
|--|----------------------------|---|
| (Sturniolo et al, 2015) ¹⁴ | Fibras finas | Investigaram as alterações da córnea e avaliou os parâmetros do plexo nervoso sub-basal da córnea em pacientes com DW por meio da microscopia confocal da córnea. A análise apresentou alterações significativas no plexo sub-basal da córnea e no epitélio corneano, apresentando neuropatia periférica de fibras finas nesses pacientes. |
| (Gondimet al, 2014) ¹³ | Fibras finas | Relataram a evidência de alterações sensitivas de fibras finas em 2 pacientes, entre 4 dos indivíduos recrutados com DW utilizando o teste de enrugamento cutâneo (TEC) e evidências clínicas da disfunção autonômica. |
| (Junget al, 2005) ¹⁹ | Fibras grossas | Descreveu um relato de caso de um paciente com DW que apresentava sinais de neuropatia periférica antes de ser submetido ao tratamento com penicilamina. A suspeita foi confirmada mediante a biópsia de nervo e eletroneuromiografia, uma neuropatia do tipo misto. Portanto, o estudo sugere que, embora incomum, a neuropatia periférica deve levantar suspeitas ao neurologista de DW em pacientes jovens. |
| (Miyakawa et al, 1973) ²¹ | Fibras grossas | O relato de caso descreveu um jovem de 16 anos com DW que apresentou piora progressiva dos sintomas neurológicos. Foi submetido à biópsia de nervo. As alterações patológicas a nível microscópico das fibras nervosas consistiram em desmielinização primária e mudança secundária no formato dos axônios. |
| (Leven, Fasshauer, 1978) ²² | Fibras grossas | Realizaram estudos eletrodiagnósticos com 3 pacientes diagnosticados com DW. Os estudos apresentaram diminuição da velocidade de condução nervosa motora, porém não foi muito acentuada. A velocidade de condução sensitiva também foi baixa, os potenciais de ação sensorial mostraram baixas amplitudes e continham grandes quantidades de fases tardias. O eletromiografia de um paciente mostrou desnervação no início do tratamento. |
| (Samier et al, 2009) ²³ | Fibras grossas | Descreveu o relato de caso de um paciente com DW que evidenciou em um estudo eletrofisiológico a presença de neuropatia periférica axonal sensitivo-motora dependente do comprimento. |
| (Giesen et al, 2003) ²⁰ | Fibras autonômicas e finas | Descreveu o estudo com dezessete pacientes com DW submetidos a testes sensitivos e autonômicos. Os achados foram compatíveis com um potencial comprometimento das fibras C não mielinizadas na DW, sendo esta independente da disfunção motora predominante constatada nos núcleos da base. |

Tabela 1

Revisão bibliográfica de estudos inerentes à neuropatia periférica de fibras finas na DW, neuropatia de fibras grossas e autonômica na DW

| <i>Autores</i> | <i>Tipo de neuropatia</i> | <i>Achados do estudo</i> |
|--|---------------------------|---|
| (Bhattacharya et al, 2002) ¹⁵ | Fibras autonômicas | Realizaram um estudo utilizando testes de funções autonômicas em quatorze pacientes que tinham diagnóstico de DW. O estudo concluiu que um terço dos pacientes com DW apresentaram disfunção autonômica com maior comprometimento da função parassimpática e que o envolvimento dos neurônios centrais está relacionado à disfunção autonômica da função cardíaca. |
| (Quick et al, 2019) ¹⁶ | Fibras autonômicas | Realizaram um estudo prospectivo com 122 pessoas, divididos igualmente em grupo controle e grupo de pessoas com DW. O objetivo do estudo foi determinar se os pacientes com DW mostravam sinais de comprometimento cardíaco, doença cardíaca estrutural ou disfunção autonômica. O estudo demonstrou que o envolvimento cardíaco e a disfunção autonômica na DW são possíveis, todavia a causa subjacente ainda é desconhecida. |
| (Chuet al, 1997) ¹⁷ | Fibras autonômicas | Avaliaram o envolvimento do sistema nervoso autônomo na Doença de Wilson em 25 pacientes através da resposta simpática da pele e a variação do intervalo RR, em seguida comparados ao grupo controle. Os achados desse estudo sugeriram que a disfunção autonômica pode ocorrer na DW e que a função simpática é mais comprometida, principalmente devido ao envolvimento central. |
| (Liet al, 2017) ¹⁸ | Fibras autonômicas | Realizaram um estudo prospectivo de pacientes com DW para observar se apresentavam disfunções e deficiências autonômicas após 3 anos de acompanhamento adequado. O estudo revelou disfunção autonômica cardiovascular envolvendo os ramos simpáticos e parassimpáticos nos pacientes com DW. A função autonômica se torna geralmente estável após o início do tratamento. |
| (Soni et al, 2009) ²⁴ | Fibras autonômicas | Avaliaram os reflexos autonômicos cardiovasculares clínico e eletrofisiologicamente em 30 pacientes e em seguida comparado ao grupo controle. Os autores concluíram que a disfunção autonômica ocorre na DW e afeta mais as funções parassimpáticas do que as simpáticas. |
| (Meenakshi-Sundaram et al, 2002) ²⁵ | Fibras autonômicas | Avaliaram 50 pacientes com DW, que tinham duração e gravidade variável da doença, usando resposta simpática da pele e variabilidade do intervalo RR na respiração profunda. Concluíram nesse estudo que a disautonomia, frequentemente subclínica, é comum na DW e provavelmente de origem central. É mais frequente naqueles que apresentam manifestações neurológicas. As funções simpáticas e parassimpáticas são igualmente afetadas. |

Devido à disfunção autonômica cardiovascular ter sido mais comum em pacientes com alterações graves no sistema nervoso central, os autores concluíram que essa disfunção autonômica está relacionada ao comprometimento dos neurônios autonômicos centrais. Entretanto não houve confirmação da ausência de envolvimento autonômico de fibras finas⁽¹⁵⁾.

Outro estudo realizado por Quick et al⁽¹⁶⁾ identificaram os pacientes com acometimentos mais severos decorrentes da doença de Wilson apresentaram níveis mais elevados NT-proBNP, um preditor prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca avançada. No exame Holter 24hs, 84% dos pacientes tiveram ritmos ectópicos supraventriculares. Os autores acreditam

que o aumento da troponina, em casos com maiores exacerbações, está relacionado a uma toxicidade e inflamação decorrentes do acúmulo de cobre no miocárdio⁽¹⁶⁾.

Chu et al⁽¹⁷⁾ recrutaram 25 pacientes com DW para verificar o envolvimento autonômico pela resposta simpática da pele e a variação do intervalo RR. Nesse estudo, os sinais e sintomas autonômicos mais comuns entre os pacientes foram: seborreia, salivação e boca seca. Os sintomas relacionados à transpiração também foram relativamente comuns: transpiração excessiva, transpiração diminuída, anidrose e pele seca. Quatro pacientes apresentaram intolerância ao calor e outros quatro relataram intolerância ao frio.

A metade dos pacientes teve a resposta simpática da pele anormal e três tiveram anormalidade na variação do intervalo RR. Esses dados sugerem que o sistema nervoso simpático é mais afetado na DW, todavia há também acometimento do sistema nervoso parassimpático⁽¹⁷⁾.

Li et al⁽¹⁸⁾, em seu estudo longitudinal acerca de disfunção autonômica na DW empregando sensibilidade barorreflexa e análise espectral, obtiveram os seguintes resultados: a frequência cardíaca tendeu a ser mais elevada; os parâmetros parassimpáticos, especialmente a razão Valsalva, foram reduzidos; o aumento da frequência cardíaca durante a preensão manual isométrica era menor, implicando em disfunção simpática; a sensibilidade barorreflexa esteve diminuída sob múltiplas condições; a disfunção autonômica foi mais grave no subgrupo com disfunções neurológicas e o UPDRS foi correlacionado a diversas disfunções autonômicas⁽¹⁸⁾.

Diagnóstico

O diagnóstico de neuropatia de fibras finas não é fácil, principalmente em pacientes com outras queixas neurológicas mais intensas, como por exemplo, as queixas extra-piramidais na doença de Wilson. O relato de sintomas característicos de alteração nervosa é fundamental para se levantar alguma suspeita de neuropatia periférica. Por esse motivo devem ser enfatizadas, durante o processo de estabelecimento do diagnóstico, as características neurofisiológicas, histológicas e investigações morfológicas dos nervos periféricos. O diagnóstico definitivo de neuropatia periférica de fibras finas só pode ser realizado mediante a comprovação comprometimento das fibras A delta e C. Vale ressaltar que é muito comum a descrição de queixa sensitiva compatível como acometimento do comprimento dependente do nervo na neuropatia de fibras finas^(27,8).

Os estudos de condução nervosa e eletroneuromiografia comuns são ineficazes nessa condição patológica para estabelecer o seu diagnóstico, pois não conseguem avaliar esses tipos de fibras nervosas (Fibras C e A delta). Portanto são necessários testes especializados que foram desenvolvidos para avaliação da função das fibras sensitivas amielínicas e autonômicas. Eles podem ser divididos em testes para avaliação de fibras finas somáticas e teste para avaliação das fibras autonômicas. A tabela 2 abaixo descreve esses tipos de testes⁽¹⁾.

O teste termorregulador de suor permite avaliar as fibras finas, as fibras simpáticas pré-ganglionares e as vias autonômicas do sistema nervoso central. O teste da quantificação sensitiva (QST) avalia os limites de percepção das sensações referentes a estímulos de temperatura, sensibilidade vibratória e dolorosa. Os testes eletrofisiológicos específicos incluem potenciais evocados de laser, medição do limiar de detecção da temperatura e testes de função autonômica, tornando-se assim eficazes para a o diagnóstico de NFF. O uso dos potenciais evocados por laser permite a investigação das fibras A e possivelmente das fibras C, periféricamente, e o trato espinotalâmico, centralmente. O estímulo causado por esse dispositivo permite adquirir respostas reproduzíveis e quantificáveis especificamente das fibras finas sensitivas e do trato espinotalâmico. Sua sensibilidade para NFF varia de 70% a 80%^(1,28).

O teste QSART permite avaliar a função sudomotora pré-ganglionar por meio de iontoforese induzida com acetilcolina na pele. É sensível e reproduzível, todavia requer equipamentos específicos tornando sua disponibilidade limitada. O teste de enrugamento da pele consiste na avaliação de uma resposta simpática das fibras finas presentes nas polpas digitais a partir do contato da pele com uma substância estimuladora, geralmente é utilizado o creme vasoconstritor EMLA. A resposta simpática reflexada pele é avaliada a partir

Tabela 2

Testes específicos para avaliação de neuropatia de fibras finas

| Testes de avaliação de fibras finas somáticas | Testes de avaliação das fibras finas autonômicas | Teste para avaliação de fibras autonômicas e somáticas |
|---|--|--|
| Teste termorregulador de suor | Teste quantitativo de reflexo axonal sudomotor (QSART) | Biópsia de pele |
| Teste da quantificação sensitiva (QST) | Teste de enrugamento da pele | Microscopia confocal <i>in vivo</i> |
| | Respostas simpáticas da pele | Escala de classificação de certeza para o diagnóstico de pequenas neuropatias de fibra |
| Potenciais evocados por calor de contato | Resposta da frequência cardíaca à respiração profunda e teste de Valsalva (testes de função cardiovagal) | Testes para confirmar a etiologia de neuropatias de fibra finas |

de potenciais elétricos obtidos na pele decorrentes de estímulos enviados por eletrodos posicionados nas mãos e nos pés que desencadeiam alteração da resposta sudomotora. O teste de medição da variação do intervalo R-R é amplamente utilizado para avaliar o suprimento de nervo autonômico ao coração, todavia há outros testes que avaliam simultaneamente a pressão arterial e a frequência cardíaca em resposta a manobras dinâmicas, como manobra de Valsalva, teste de inclinação e preensão manual^(27-28,6).

A biópsia de pele usada para medir a densidade das fibras nervosas epidérmicas é considerada padrão-ouro para avaliação da função das fibras finas, e é associada à imunohistoquímica que é utilizada para marcação das fibras nervosas aumentando assim o seu valor diagnóstico. A microscopia confocal da córnea é um método não invasivo utilizado para avaliar a densidade das fibras finas tipo C originadas do nervo trigêmeo presente na córnea do olho⁽⁴⁾.

A Escala de classificação de certeza para o diagnóstico de neuropatias de fibras finas baseia-se nos sintomas clínicos, sinais e achados dos exames. Os testes para confirmar a etiologia de neuropatias de fibra finas consistem no rastreio da causa a partir da história da doença, histórico médico, histórico familiar e exame clínico. Caso essas informações sejam insuficientes, testes e exames podem ser solicitados para auxiliar na identificação da causa. Entre os exames solicitados para a identificação da etiologia da neuropatia, são solicitados inicialmente: teste de glicose em jejum; VDRL; TSH; vitamina B12 sérica; testes para níveis de colesterol total, LDL e triglicerídeos. Em um segundo momento, podem ser solicitados: homocisteína e níveis de ácido metilmalônico; eletroforese de imunofixação; anticorpos antinucleares; níveis de ACE; anticorpos anti-endomísio (ou anti-glutamina-se); HIV; HTLV; e triagem de hepatite B e C. Podem ser solicitados testes adicionais de acordo com o gênero, estado nutricional e idade. Caso haja suspeita de distúrbios inflamatórios, autoimunes ou paraneoplásicos, a punção lombar deve ser solicitada^(1,5).

Tratamento

Torna-se fundamental no tratamento a identificação da causa subjacente (que seja tratável), eliminar os fatores de risco e controlar o quadro doloroso. A dor é a principal queixa na NFF, portanto o tratamento deverá ter como objetivo primário o controle do quadro algico. Os principais tipos de medicamentos utilizados para controlar a dor neuropática são os antidepressivos, anticonvulsivantes e os opióides⁽²⁸⁾.

A literatura recomenda como primeira linha de tratamento farmacológico no controle da dor as antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação de

serotonina, pregabalina e gabapentina. Como segunda linha de tratamento estão os adesivos de lidocaína, adesivos de alta concentração de capsaicina e tramadol; a recomendação como terceira linha de tratamento são os opióides fortes e toxina botulínica⁽²⁷⁾.

A etiologia e a prevenção de novos danos devem ser consideradas durante o tratamento, assim como correções de deficiências dietéticas, remoção de compostos tóxicos ou medicamentos inapropriados e o controle de doenças imunomediadas que estejam associadas⁽⁴⁾.

A dor neuropática é uma condição patológica complexa que interfere bastante na qualidade de vida do indivíduo, desencadeando alteração de humor, depressão, distúrbios do sono e disfunção cognitiva leve. Portanto, a atuação multiprofissional deve ser recomendada, contando com profissionais como fisioterapeutas e psicólogos objetivando restaurar a funcionalidade e controle emocional⁽²⁸⁾.

Conclusão

A neuropatia na doença de Wilson é um diagnóstico desafiador tendo em vista o predomínio de queixas referentes ao envolvimento do sistema nervoso central. Apesar disso, destacam-se a presença de neuropatia de fibras finas, com envolvimento restrito autonômico ou sensitivo e autonômico. Por ser tratar de uma disfunção que não é tão explorada na literatura, este trabalho vem colaborar com a compreensão dessa temática, assim como reforçar a importância de se desenvolver mais estudos relacionados ao tema a fim de esclarecer pontos que ainda permanecem obscuros acerca da neuropatia de fibras finas na doença de Wilson.

Referências

- Gondim FAA, Barreira AA, Claudino R, Cunha FMBD, Freitas MRG, França Jr MC, et al. Definition and diagnosis of small fiber neuropathy: consensus from the Peripheral Neuropathy Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology. Arq Neuropsiquiatr. 2018; 76(3):200-8.
- Barrel K, Smith G. Peripheral neuropathy. Med Clin North Am. 2019;103(2): 383-97.
- Kraychete DC, Sakata RK. Neuropatias periféricas dolorosas. Rev Bras Anestesiol. 2011; 61(5) 649-58.
- Basantsova NY, Starshinova AA, Dori A, Zinchenko YS, Yablonskiy PK, Shoenfeld Y. Small-fiber neuropathy definition, diagnosis, and treatment. NeurolSci. 2019; 40(7):1343-50.
- Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, Freeman R, Finnerup NB, Jensen TS. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. Lancet Neurol. 2017; 16(11):934-44.
- Lauria G, Merkies ISJ, Faber CG. Small fibre neuropathy. Curr Opin Neurol. 2012; 25(5):542-9.
- Chiang MC, Tseng MT, Pan CL, Chao CC, Hsieh ST. Progress in the treatment of small fiber peripheral neuropathy. Expert Rev Neurother. 2015; 15(3):305-13.

8. Levine TD. Small fiber neuropathy: disease classification beyond pain and burning. *J Cent Nerv SystDis*. 2018; 10:1179573518771703.
9. Voortman M, Fritz D, Vogels OJM, Eftimov F, van de Beek D, Brouwer MC, et al. Small fiber neuropathy: a disabling e underrecognized syndrome. *Curr Opin Pulm Med*. 2017; 23(5):447-57.
10. Themistocleous AC, Ramirez JD, Serra J, Bennett DLH. The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy. *Pract Neurol*. 2014; 14(6): 368-79.
11. Mohr I, Weiss KH. Biochemical markers for the diagnosis and monitoring of Wilson disease. *Clin Biochem Rev*. 2019; 40(2):59-77.
12. Subramanian I, Vanek ZF, Bronstein JM. Diagnosis and treatment of Wilson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2002; 2(4):317-23.
13. Gondim FAA, Araújo DF, Oliveira IS, Vale OC. Small fiber dysfunction in patients with Wilson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014; 72(8):592-5.
14. Sturniolo GC, Lazzarini D, Bartolo O, Berton M, Leonardi A, Fregona IA, et al. Small fiber peripheral neuropathy in Wilson disease: an in vivo documentation by corneal confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56(2):1390-5.
15. Bhattacharya K, Velickovic M, Schilsky M, Kaufmann H. Autonomic cardiovascular reflexes in Wilson's disease. *Clin Auton Res*. 2002; 12(3):90-192.
16. Quick S, Reuner U, Weidauer M, Hempel C, Heidrich FM, Mues C, et al. Cardiac and autonomic function in patients with Wilson's disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14(1):22.
17. Chu EC, Chu N-S, Huang C-C. Autonomic involvement in Wilson's disease: a study of sympathetic skin response and RR interval variation. *J Neurol Sci*. 1997; 149(2):131-7.
18. Li K, Lindauer C, Haase R, Rüdiger H, Reichmann H, Reuner U, et al. Autonomic Dysfunction in Wilson's Disease: a comprehensive evaluation during a 3-year follow up. *Front Physiol*. 2017; 8:778.
19. Jung HW, Ahn TB, Jeon, BS. Wilson disease with an initial manifestation of polyneuropathy. *Arch Neurol*. 2005; 62(10):1628-31.
20. Giesen HJ, Weiss P, Arendt G, Heffer H. Potential c-fiber damage in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2003; 108(4):257-61.
21. Myiakawa T, Murayama E, Sumiyoshi S, Deshimaru M, Myiakawa K. A biopsy case of Wilson's disease pathological changes in peripheral nerves. *Acta Neuropath*. 1973; 24(2):174-7.
22. Leven B, Fasshauer K. Lesions of the peripheral nerves in Wilson's disease. *Electrodiagnostic findings*. *Fortschr Neurol Psychiatr Grenzgeb*. 1978; 46(4):202-6.
23. Foubert-Samier A, Kazadi A, Rouanet M, Vital A, Lagueny A, Tison F, et al. Axonal sensory motor neuropathy in copper-deficient Wilson's disease. *Muscle Nerve*. 2009; 40(2):294-6.
24. Soni D, Shukla G, Singh S, Vinay G, Behari M. Cardiovascular and sudomotor autonomic dysfunction in Wilson's disease--limited correlation with clinical severity. *Auton Neurosci*. 2009; 151(2):154-8.
25. Meenakshi-Sundaram S, Taly AB, Kamath V, Arunodaya GR, Rao S, Swamy HS. Autonomic dysfunction in Wilson's disease --a clinical and electrophysiological study. *Clin Auton Res*. 2002; 12(3):185-9.
26. Sopacua M, Hoieijmakers JGJ, Merkies ISJ, Lauria G, Waxman SG, Faber CG. Small-fiber neuropathy: expanding the clinical pain universe. *J Peripher Nerv Syst*. 2019; 24(1):19-33.
27. Sène, D. Small fiber neuropathy: Diagnosis, causes, and treatment. *Joint BoneSpine*. 2018; 85(5):553-9.
28. Cazzato D, Lauria G. Small fibre neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2017; 30(5): 490-9.

Trabalho recebido: 27/05/2021

Trabalho aprovado: 26/10/2021

Trabalho publicado: 29/10/2021

Editor Responsável: Prof. Dr. Eitan Naaman Berezin (Editor Chefe)

APÊNDICE C – Artigo publicado na revista Neurociências UNIFESP
(Qualis B2)



Relato
de Caso

4-Year Multiple Sclerosis Disease remission after a single cycle of Alemtuzumab: a case report

Remissão da Esclerose Múltipla por 4 anos após um ciclo único de Alemtuzumabe: relato de caso

Remisión de la enfermedad de esclerosis múltiple a los 4 años después de un solo ciclo de Alemtuzumab: reporte de un caso

Francisco de Assis Aquino Gondim¹, Antonio Miguel Furtado Leitão²,
Eduardo Ferreira Soares³, Gabriela Mie Ejima Basso⁴

1.MD, PhD, FAAN, Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza-CE, Brazil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8957-5796>

2.MD, MSc, Department of Morphology, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza-CE, Brazil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4590-812X>

3.Medical Student, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza-CE, Brazil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9655-9914>

4.Medical Student, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza-CE, Brazil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5622-4957>

Resumo

Introdução. O Alemtuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado contra o antígeno CD52. É uma droga altamente eficaz para o tratamento da esclerose múltipla (EM) remitente recorrente. O protocolo de tratamento consiste em 2 ciclos de tratamento: 12mg/dia i.v. em infusões por 5 dias consecutivos e após um ano, infusões de 12mg/dia durante 3 dias. Até onde sabemos, há uma única série de casos na literatura detalhando a remissão da EM após um único ciclo de Alemtuzumabe. Aqui, relatamos uma experiência semelhante. **Relato de caso.** Uma mulher de 48 anos com fraqueza flutuante na perna direita há três anos e dor em queimação no pé direito foi diagnosticada com EM. Ela foi inicialmente tratada com Betaferon®. Sua condição progrediu e em menos de um ano, foi trocada para glatirâmer e, após novas recaídas de EM, para fingolimode. A doença progrediu para a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) de 7,0. Ela começou a tomar Alemtuzumabe (ciclo de cinco dias de 12mg i.v. em 6/2018). Um segundo ciclo de Alemtuzumabe não foi administrado porque ela não seguiu as diretrizes de monitoramento. Ela não desenvolveu sinais de atividade da doença após quatro anos. **Conclusão.** É possível que a remissão da EM seja alcançada com um único ciclo de Alemtuzumabe.

Unitermos. Esclerose Múltipla; Alemtuzumabe; Tratamento Modificador da Doença; Relato de Caso

Abstract

Introduction. Alemtuzumab is a humanized monoclonal antibody against the CD52 antigen. It is a highly efficacious drug for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis (MS). The treatment protocol consists in 2 treatment cycles: 12mg/day i.v. infusions for 5 consecutive days and after one-year 12mg/day infusions for 3 days. To our knowledge, there is a single case series in the literature detailing MS remission after a single cycle of Alemtuzumab. Here, we report a similar experience. **Case report.** A 48-year-old woman with fluctuating right leg weakness for three years and burning pain in the right foot was diagnosed with MS. She was started on Betaferon®. Her condition progressed and in less than one year, she was switched to glatiramer and after new MS relapses to fingolimod. Disease progressed to Expanded Disability Status Scale (EDSS) of 7.0. She was started on Alemtuzumab (five-day course of 12mg i.v. on 6/2018). A second Alemtuzumab cycle was not given since she failed to follow monitoring guidelines. She had no signs of disease

activity after four years. **Conclusions.** It is possible that MS remission may be achieved with a single cycle of Alemtuzumab.

Keywords. Multiple Sclerosis; Alemtuzumab; Disease Modifying Treatment; Case Report

Resumen

Introducción. Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el antígeno CD52. Es un fármaco muy eficaz para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) remitente recidivante. El protocolo de tratamiento consta de 2 ciclos de tratamiento: 12mg/día i.v. infusiones durante 5 días consecutivos y después de un año 12mg/día infusiones durante 3 días. Hasta donde sabemos, hay una serie de casos únicos en la literatura que detalla la remisión de la EM después de un solo ciclo de Alemtuzumab. Aquí, reportamos una experiencia similar. **Reporte de Caso.** Una mujer de 48 años con debilidad fluctuante en la pierna derecha durante tres años y dolor ardiente en el pie derecho fue diagnosticada con EM. Comenzó con Betaferon®. Su condición progresó y en menos de un año, se cambió a glatiramer y después de una nueva EM recayó a fingolimod. La enfermedad progresó a la Escala de Estado de Discapacidad Expandida (EDSS) de 7.0. Comenzó con Alemtuzumab (curso de cinco días de 12mg i.v. el 6/2018). No se administró un segundo ciclo de Alemtuzumab porque no siguió las pautas de seguimiento. No tenía signos de actividad de la enfermedad después de cuatro años. **Conclusión.** Es posible que la remisión de la EM se logre con un solo ciclo de Alemtuzumab.

Palabras clave. Esclerosis Múltiple; Alemtuzumab; Tratamiento Modificador de la Enfermedad; Reporte de Caso

Research developed at the Universidade Federal do Ceará. Fortaleza-CE, Brazil.

Conflict of interest: no

Received in: 10/10/2022

Accept in: 11/30/2022

Corresponding address: Antonio Miguel Furtado Leitão. Department of Morphology, Universidade Federal do Ceará. Rua Delmiro de Farias s/n. CEP 60430-170. Fortaleza-CE, Brazil. Telephone +55(85)3366-8471. E-mail: miguelleitao1955@gmail.com

INTRODUCTION

Alemtuzumab is a humanized CD52 (Cluster of differentiation 52) monoclonal antibody approved for the treatment of multiple sclerosis (MS) in Europe since 2013. The treatment protocol for Alemtuzumab occurs in 2 treatment cycles. The first cycle consists in 12mg/day i.v. infusions for 5 consecutive days. After one year, the second cycle is administered: 12mg/day i.v. infusions for 3 days¹. Although highly efficacious, it is associated with a 30-40% induction of additional auto-immune conditions^{1,2}. Although Alemtuzumab can induce remyelination and reversal of old neurological deficits³, it can occasionally lead to less predictable side effects, including *alopecia universalis*,

which can be sustained or permanent^{1,2}. Therefore, it requires monthly laboratory testing for a prolonged period (60 months) to monitor side effects.

Kocsik *et al*⁴ described their experience with the Alemtuzumab treatment in 29 patients. In their series, five patients had signs of MS activity, 4/5 in the first year after the first cycle of Alemtuzumab, that led to the second treatment. Among the 24 patients without relapses in the first year, eight received a second dose at one year and 16 did not receive a second dose. Since 96% of the patients who did not relapse after the first cycle remained disease-free regardless of the second dose, the authors postulated that Alemtuzumab could induce remission after one cycle. Here, like Kocsik *et al*⁴, we report a patient who reached disease remission for four years after a single cycle of Alemtuzumab and no additional immunotherapy. Part of this study has been published in abstract form elsewhere⁵.

METHOD

This is a retrospective case report study based on data collection from medical records and literature review. Written informed consent was obtained from the patient and the study is part of a 10-year cohort study approved by the Institutional Review Board from the Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza, Ceará, Brazil to evaluate the clinical course and treatments of patients with Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica (Study identification CAAE: 73722017.3.0000.504).

Case report

A 48-year-old woman, smoker for 35 years, previously healthy with no family history of MS, complained of fluctuating right leg weakness for three years and burning pain in the right foot and popliteal fossa for two years. She was diagnosed with MS at age 50 and started on Betaferon®. Her condition progressed and in less than one year, she was switched to glatiramer (Copaxone®). In the same period, Natalizumab was prescribed for three months but discontinued for unclear reasons. After new MS relapses in less than a year, fingolimod (Gilenia®) was started. While taking fingolimod, she experienced a major disease worsening, becoming paraplegic due to multiple new spinal cord lesions.

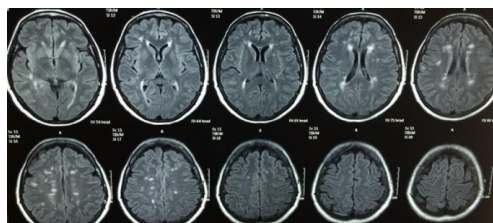
Her neurological exam revealed Expanded Disability Status Scale (EDSS) of 7.0 with paraparesis and minor weakness of the left upper extremity and a thoracic sensory level. Alemtuzumab was then prescribed, and while waiting for taking it, she had two additional relapses, that were treated with i.v. methylprednisolone and prednisone taper. She was then admitted to a five-day course of 12 mg i.v. Alemtuzumab in 6/2018.

She had no side effects from Alemtuzumab, but since she had lost several follow-ups and had not complied with the guidelines for monthly cell blood count (CBCs), renal, hepatic, and thyroid testing after 11 months, we decided not to pursue the second cycle of Alemtuzumab. She remained in remission (at least NEDA-3 status and although

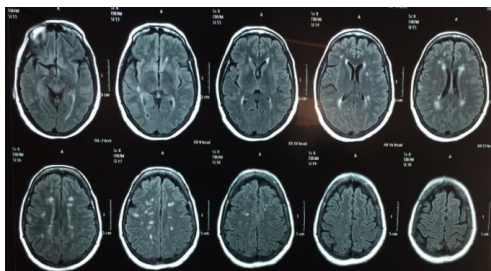
no formal atrophy measurement was available, no atrophy was visually seen, therefore pointing towards NEDA-4 status, Figure 1) 2¹/₂ years after the single Alemtuzumab cycle, without any need for treatment of relapses or new prophylactic agents. Subsequent blood tests and urine analysis did not reveal any side effect from Alemtuzumab after four years. Magnetic resonance imaging (MRI) was repeated only twice. Three years after Alemtuzumab treatment there was no imaging evidence of disease progression. Due to the Covid pandemics, she decided not to repeat MRI testing. She currently denies any clinical relapse and had no clinical evidence of disease progression. MRI of the cervical spine from 10.13.22 did not disclose any evidence of disease activity.

Figure 1.

A



A. Brain MRI, supratentorial Flair sequences reveal the presence of multiple periventricular and juxtacortical white matter lesions consistent with the diagnosis of Multiple Sclerosis, prior to Alemtuzumab treatment.

B

B. Brain MRI, supratentorial Flair sequences almost 2 years after a single Alemtuzumab cycle reveals similar pattern of multiple periventricular and juxtacortical white matter lesions, therefore documenting that disease did not progress.

DISCUSSION

Traditionally, MS has been treated with escalation of disease modifying therapies based on the aggressiveness of the condition⁶. However, treatment with high efficacy therapies has challenged those previous views⁶. Early treatment with high efficacy medications for the treatment of MS can prevent progression to secondarily progressive MS⁷. There is evidence that Alemtuzumab can provide partial lesion remyelination and may have neuroprotective effects in addition to the possibility of complete disease remission or at least excellent disease control³. Our patient had severe neurological deficits and reached the secondarily progressive MS stage, but she still exhibited signs of active inflammatory disease prior to Alemtuzumab treatment. After one single Alemtuzumab cycle, disease remission was achieved. Although certainly not appropriate or recommended by the primary neurologists, this status

was reached even after not adhering to safe follow-up laboratory monitoring guidelines recommended by the Brazilian government agencies. This reason for not providing the second course of Alemtuzumab after one year is different from the original report of Kocsik *et al*⁴. However, this issue is also very relevant for MS caregivers who experience the same challenges in providing adequate adherence to standard clinical guidelines. Further studies are important to evaluate the possible beneficial effects of one cycle of Alemtuzumab for MS control, including in Brazil, where new federal guidelines for the management of MS are under discussion⁸.

CONCLUSIONS

In summary, to our knowledge, the present findings are the second available evidence (there is a single prior study) that a single 5-day course of Alemtuzumab can induce sustained MS remission.

ACKNOWLEDGEMENTS

We did receive research scholarship grants from Universidade Federal do Ceará and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERENCES

- 1.Devonshire V, Phillips R, Wass H, Roza GD, Senior P. Monitoring and management of autoimmunity in multiple sclerosis patients treated with alemtuzumab: practical recommendations. *J Neurol* 2018;265:2494-505. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8822-y>
- 2.Borriello G, Lanniello A, Toosy AT. Alopecia Universalis occurring after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis. A two-year

- follow-up of two patients. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:7338. <https://doi.org/10.3390/ijerph18147338>
- 3.Wang C, Barton J, Kyle K, Ly L, Barnett Y, Hartung HP, *et al.* Multiple sclerosis: structural and functional integrity of the visual system following alemtuzumab therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92:1319-24. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-326164>
- 4.Kocsik AS, Klein DE, Liedke M, Kaunzner UW, Nealon NM, Gauthier SA, *et al.* Induction of disease remission with one cycle of alemtuzumab in relapsing-remitting MS. *J Neurol* 2018;265:1226-9. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8845-4>
- 5.Souares EF, Basso GME, Gondim FAA. A case report: of 2-year NEDA4 status after a single dose of alemtuzumab. *In: Anais do XXVIII Congresso Brasileiro de Neurologia*, 2018; São Paulo.
- 6.Riera R, Porfírio GJM, Torloni NR, Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group. Alemtuzumab for Multiple Sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016(4):CD011203. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011203.pub2>
- 7.Brown JW, Coles A, Horakova D, Havrdova E, Izquierdo G, Prat A, *et al.* Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA* 2019;321:175-87. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20588>
- 8.Marques VD, Passos GR, Mendes MF, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Comini-Frota ER, *et al.* Brazilian Consensus for the treatment of multiple sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on treatment and research in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiq* 2018;76:539-54. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20180078>

APÊNDICE D – Artigo publicado na revista *Brazilian Journal of Psychiatry* (Qualis A1 / Fator de Impacto: 6.328)

Letters to the Editors

299

How to cite this article: Figueiredo LF, Lannes ME, Mathias C, Gomes MM, Nardi AE. The mirror neuron: thirty years since its discovery. *Braz J Psychiatry*. 2023;45:298-299. <http://doi.org/10.47626/1516-4446-2022-2870>

References

- 1 Di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G. Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp Brain Res*. 1992;91:176-80.
- 2 Mukamel R, Ekstrom AD, Kaplan J, Iacoboni M, Fried I. Single-neuron responses in humans during execution and observation of actions. *Curr Biol*. 2010;20:750-6.
- 3 Felipe A, Caetano R, Rômulo F, Ferreira M. Neurônios espelho: reflexos de uma reflexão. *Filos Hist Biol*. 2018;13:147-68.
- 4 Ramachandran V. Mirror neurons and imitation learning as the driving force behind the great leap forward in human evolution [Internet]. 2000 [cited 2022 July 3]. <https://www.edge.org/conversation/mirror-neurons-and-imitation-learning-as-the-driving-force-behind-the-great-leap-forward-in-human-evolution>
- 5 Sale P, Franceschini M. Action observation and mirror neuron network: a tool for motor stroke rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2012;48:313-8.
- 6 Acharya S, Shukla S. Mirror neurons: enigma of the metaphysical modular brain. *J Nat Sci Biol Med*. 2012;3:118-24.
- 7 Chen W, Ye Q, Ji X, Zhang S, Yang X, Zhou Q, et al. Mirror neuron system based therapy for aphasia rehabilitation. *Front Psychol*. 2015;6:1665.
- 8 Lameira AP, Gawryszewski LG, Pereira Jr A. Neurônios espelho. *Psicol USP*. 2006;17:123-33.

Tourette syndrome and multiple sclerosis: a case report

Braz J Psychiatry. 2023 May-Jun;45(3):299-300
doi:10.47626/1516-4446-2022-3024



Tourettism and tics have rarely been reported in multiple sclerosis (MS).¹⁻⁵ Tourette syndrome (TS) is a complex neuropsychiatric disease of uncertain etiology not previously reported in MS.¹⁻⁵ Here, we present a patient with TS who was later diagnosed with MS.

In 2013, a 29-year-old male was referred for possible motor neuron disease after developing left arm fasciculations, numbness, and weakness for 5 years. The patient agreed to the discussion and publication of this case, and his anonymity was guaranteed. Electromyography revealed restricted fasciculations and re-innervation in the left arm, with normal nerve conduction studies. He was diagnosed with TS: multiple motor and vocal tics (head turning, blinking, throat clearing, humming), coprolalia, and obsessive compulsive disorder. His neurological exam revealed left proximal arm paresis (4/5) with proximal fasciculations, decreased left biceps and triceps reflexes, atrophy, and no sensory deficits. He was started on risperidone for tics and obsessive compulsive disorder, with good response. Tics began at 10 years of age and

progressed over the years. His maternal grandfather had tics and a history suggestive of TS.

Cervical spine magnetic resonance imaging revealed a cervical demyelinating lesion (Figure 1A).

The fasciculations and left arm weakness improved over the next months. In 2016, he experienced bilateral leg weakness. Brain magnetic resonance imaging revealed slowly progressive subcortical white matter lesions (including brainstem plaques), characterizing dissemination in time and space (Figures 1B and C). The cerebrospinal fluid protein and cell count were normal, with no oligoclonal bands. Anti-aquaporin 4, ANA, P and C-ANCA, RF, anti-SSA and SSB, anti-cardiolipin, and lupus anticoagulant were negative. The patient was diagnosed with MS and started on glatiramer acetate (Copaxone[®]) sc 20 mg/day in December 2017. Risperidone (1 mg/day) and clonazepam (1 mg/day) were continued to control tics and obsessive compulsive disorder. In 2019, he developed insomnia, worsening tics, irritability, and depression, and was started on sertraline 25 mg/day and an increased dose of risperidone (1 mg BID). As of his last outpatient visit to our clinic (January 2023), no further MS relapses have been reported after glatiramer treatment began. Glatiramer had no effect on TS symptoms, which were well controlled with risperidone, clonazepam, and sertraline.

To our knowledge, this is the first case to simultaneously fulfill all diagnostic criteria for TS in the DSM 5/ ICD-10 and the latest McDonald MS criteria. Tics have been rarely reported in MS and, among the 5 reported cases of tics and/or tourettism (features of TS that do not meet all the criteria), the movement disorders were considered secondary to MS disease activity, i.e., MS plaques affecting the basal ganglia.¹⁻⁵ Our patient had no basal ganglia demyelinating plaques. Tics and tourettism in MS have been attributed to involvement of the corticostriatal-thalamocortical circuit and/or basal ganglia.⁶

The phenomenology underlying the 5 other reported MS cases with tics was quite variable, but only one mention of tourettism was made, coincidentally in a Brazilian patient.⁴ Both cases of MS patients with tics were reported in the USA,^{2,3} and these patients had serious behavioral disorders. One of them was diagnosed with Asperger syndrome, pedophilia, and seizures³; the tics were the least striking symptom. The other had serious issues with criminal behavior and substance abuse.² The 2 patients from Italy had secondary progressive MS.^{1,5} Finally, the Brazilian patient with Tourettism had phonic tics following diagnosis of MS.⁴

In summary, our patient is the first report of an association between TS and MS. No basal ganglia plaques were identified. Further studies are necessary to determine whether this association is coincidental or due to a common genetic and/or (less likely) immunological basis. In classic autoimmune disorders, there is ample evidence of genetic susceptibility – at least in part – related to human leukocyte antigen subtypes. However, in TS, there is evidence that both autoimmune and genetic factors may play a significant role, indicating the need for more elaborate and collaborative studies in this field.

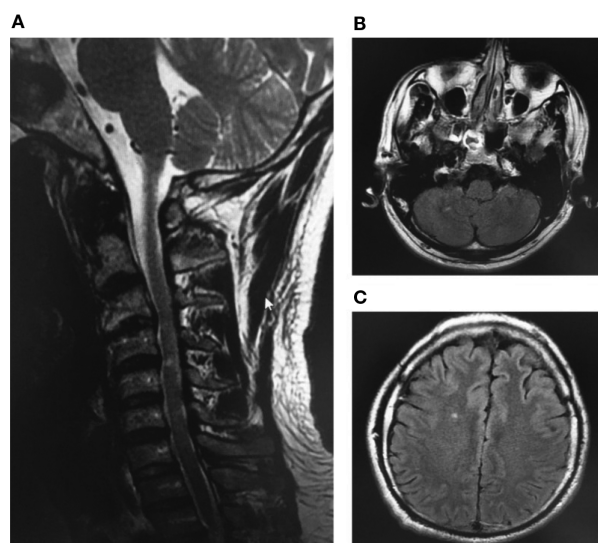




Figure 1 Brain and cervical spine neuroimaging of a patient with Tourette syndrome and multiple sclerosis. A) Flair image of the cervical spinal cord showing the demyelinating lesion near the C5 level; B) and C) latest brain magnetic resonance imaging depicts scattered bilateral subcortical and brainstem white matter lesions.

Francisco de Assis Aquino **Gondim**,^{1*} 
 Antônio Miguel Furtado **Leitão**,^{2*} 
 Leonardo José Rodrigues de **Araújo Melo**,¹ Ineusi Teixeira de **Araújo**³
¹Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (UFC), CE, Brazil. ²Departamento de Anatomia e Morfologia, UFC, Fortaleza, CE, Brazil. ³Hospital Universitário Walter Cantídio, UFC, Fortaleza, CE, Brazil. * These authors have contributed equally to this manuscript.

Submitted Dec 25 2022, accepted Mar 13 2023.

Acknowledgements

This study was supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Universidade Federal do Ceará (UFC).

Disclosure

FAAG has received travel grants from Genzyme, Biogen, Pfizer, Teva, Novartis, Roche, and Ipsen to attend scientific meetings. The other authors report no conflicts of interest.

How to cite this article: Gondim FAA, Leitão AMF, Araújo Melo LJR, Araújo IT. Tourette syndrome and multiple sclerosis: a case report. *Braz J Psychiatry*. 2023;45:299-300. <http://doi.org/10.47626/1516-4446-2022-3024>

References

- 1 Nociti V, Bentivoglio AR, Frisullo G, Fasano A, Soleti F, Iorio R, et al. Movement disorders in multiple sclerosis: Causal or coincidental association? *Mult Scler*. 2008;14:1284-7.
- 2 Deutsch SI, Rosse RB, Connor JM, Burket JA, Murphy ME, Fox FJ. Current status of cannabis treatment of multiple sclerosis with an illustrative case presentation of a patient with MS, complex vocal tics, paroxysmal dystonia, and marijuana dependence treated with dronabinol. *CNS Spectr*. 2008;13:393-403.
- 3 Dubisar BM, Stoner SC, Khan R, Farrar CD. Seizures and extrapyramidal symptoms in a patient with Tourette's syndrome, Asperger's syndrome, and multiple sclerosis treated with interferon beta-1a and clomipramine. *Pharmacotherapy*. 2002;22:1504-7.
- 4 Lana-Peixoto MA, Teixeira AL; Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Simple phonic tic in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2002;8:510-1.
- 5 Nociti V, Fasano A, Bentivoglio AR, Frisullo G, Tartaglione T, Tonali PA, et al. Tourettism in multiple sclerosis: a case report. *J Neurol Sci*. 2009;287:288-90.
- 6 Ghosh R, Roy D, Dubey S, Das S, Benito-León J. Movement disorders in multiple sclerosis: an update. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2022;12:14.

APÊNDICE E – Artigo submetido à revista Arquivos de Neuro-psiquiatria
(Qualis B2 / Fator de Impacto: 2.035)

Arquivos de Neuro-Psiquiatria

ARQUIVOS DE
NEURO-PSIQUIATRIA

**A Web-Based Census to Map the Electromyography Practice
in Brazil**

| | |
|-------------------------------|---|
| Journal: | <i>Arquivos de Neuro-Psiquiatria</i> |
| Manuscript ID | Draft |
| Manuscript Type: | Original Article |
| Date Submitted by the Author: | n/a |
| Complete List of Authors: | Tabatinga Neto, José Lopes; Universidade Federal do Ceará, Hospital Universitário Walter Cantídio Basso, Gabriela Mie; Universidade Federal do Ceará, Lima Jr, David; Universidade Federal do Ceará, Hospital Universitário Walter Cantídio Soares, Eduardo; Universidade Federal do Ceará, Hospital Universitário Walter Cantídio Paula, Denisse; Universidade Federal do Ceará, Hospital Universitário Walter Cantídio Furtado Leitão, Antônio; Universidade Federal do Ceará, Anatomy and Morphofunctional Sciences Viana Júnior, Antonio; Clinical Research Unit of Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará, Thomas, Florian; Hackensack Meridian Hackensack University Medical Center Gondim, Francisco de Assis Aquino; Universidade Federal do Ceará, Hospital Universitário Walter Cantídio |
| Keyword: | electromyography, Brazil, Clinical Neurophysiology, Neurology, Psychiatry |

SCHOLARONE™
Manuscripts

<https://mc04.manuscriptcentral.com/anp-scielo>

Original Article

A Web-Based Census to Map the Electromyography Practice in Brazil

José Lopes Tabatinga Neto ^{a*}, Gabriela Ejima Mie Basso ^{a*}, David Nunes de Lima Júnior^a, Eduardo Soares Ferreira^a, Denisse Sales Paula^a, Antônio Miguel Furtado Leitão^b, Antonio Brazil Viana Júnior^a, Florian P. Thomas^c, Francisco de Assis Aquino Gondim^{a*}

^a Department of Internal Medicine, Neurology Division, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil

^b Department of Anatomy and Morphological Sciences, Federal University of Ceará

^c Department of Neurology, Hackensack Meridian School of Medicine; Chair, Neuroscience Institute and Department of Neurology; Director, Hereditary Neuropathy Center, Hackensack University Medical Center, New Jersey, USA

* Both authors contributed equally to the manuscript

Corresponding author:

Francisco de Assis Aquino Gondim, MD MSc PhD FAAN, Universidade Federal do Ceará, Rua Professor Costa Mendes, 1608, Serviço de Neurologia, Departamento de Medicina Clínica, Fortaleza, Ceará, Brazil, 60.430-140; e-mail: gondimfranc@gmail.com; Phone: +55-85-3366-8354; Fax: +55-85-3366-8333

Abstract

Background and objectives: To evaluate where and how electromyography is performed in Brazil, regional disparities, professional and academic credentials of electromyographers. **Methods:** We conducted an internet-based census of active brazilian electromyographers. We screened websites of Healthcare insurance companies, professional academies, medical cooperatives, online search engines and social networks in each Brazilian state. We then evaluated credentials for each electromyographer listed on the Brazilian Federal Medical Board (BFMB) registration website and their online *Curriculum Vitae* on the Brazilian Research Council (CNPq). We evaluated the same parameters in a control group of non-electromyographers neurologists randomly matched by geographical distribution and gender. **Results:** We found male predominance and 469 electromyographers: 384 neurologists and 85 non-neurologists. 81.9% were BFMB-certified neurologists, 49.9% BFMB-certified clinical neurophysiologists, 10.4% BFMB-certified physiatrists. Among non-neurologists, 48.2% were physiatrists. Most of the electromyographers practiced in Southern/Southeastern states. When adjusted by population, the states of Distrito Federal, Mato Grosso do Sul and Goiás exhibited the highest eletromyographer density. Electromyographers were not more likely to have current/past academic appointments. **Conclusion:** In Brazil, electromyography is performed predominantly by neurologists. Half are BFMB-certified clinical neurophysiologists. This study highlighted regional disparities and may guide government-based actions to improve the leprosy diagnosis and neuromuscular disorders management.

Key words:

Brazil; Clinical Neurophysiology; Electromyography; Neurology

Resumo

Justificativa e objetivos: Avaliar onde e como a eletromiografia é realizada no Brasil, disparidades regionais, credenciais profissionais e acadêmicas dos eletromiografistas. Métodos: Realizamos um censo via internet de eletromiografistas brasileiros ativos. Foram rastreados sites de operadoras de planos de saúde, academias profissionais, cooperativas médicas, buscadores online e redes sociais em cada estado brasileiro. Em seguida, avaliamos as credenciais de cada eletromiografista listado no site de registro do Conselho Federal de Medicina (CFM) e seu Curriculum Vitae online no Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq). Avaliamos os mesmos parâmetros em um grupo controle de neurologistas não eletromiografistas pareados aleatoriamente por distribuição geográfica e sexo. Resultados: Encontramos predominância do sexo masculino e 469 eletromiografistas: 384 neurologistas e 85 não neurologistas. 81,9% eram neurologistas certificados pelo site do CFM, 49,9% neurofisiologistas clínicos certificados pelo site do CFM, 10,4% fisiatras certificados pelo site do CFM. Entre os não neurologistas, 48,2% eram fisiatras. A maioria dos eletromiografistas atuava nos estados do Sul/Sudeste. Quando ajustados pela população, os estados do Distrito Federal, Mato Grosso do Sul e Goiás apresentaram a maior densidade de eletromiografistas. Os eletromiografistas não eram mais propensos a ter compromissos acadêmicos atuais/passados. Conclusão: No Brasil, a eletromiografia é realizada predominantemente por neurologistas. Metade são neurofisiologistas clínicos com certificação pelo CFM. Este estudo destacou as disparidades regionais e pode orientar ações governamentais para melhorar o diagnóstico da hanseníase e o manejo das doenças neuromusculares.

Introduction

The neuromuscular field has greatly evolved and different neuroimaging and neurophysiology techniques have been developed recently. Among the several diagnostic procedures, electromyography (EMG) still stands as the most important exam for the diagnosis of neuromuscular disorders, being usually performed by neurologists and physiatrists.¹ Automatic devices and other ancillary new technology have partially challenged the traditional monopoly role of nerve conduction studies and electromyography in the field.² Attempts have been made to evaluate the epidemiology of neuromuscular disorders worldwide and standardize nomenclature in the field.^{3, 4, 5, 6, 7} In Brazil - as in most parts of the world - the distribution, academic and professional credentials of the physicians who perform this exam (electromyographers) are largely unknown.

Considering that diseases like leprosy are still highly prevalent in Brazil and require specialized care and close follow-up monitoring, it is important to understand the workforce availability to direct public efforts to monitor and provide better patient care. Our aim was to evaluate the demographic, academic and professional credentials of electromyographers in Brazil. Preliminary findings of this study were reported in abstract form elsewhere.⁸

Methods

Overview.

We conducted an internet-based survey to evaluate the status of electromyography (EMG) practice in Brazil, including regional disparities and practice trends.

Search strategies and data collection.

We initially searched for general demographic parameters (gender, practice patterns – public versus private) for each professional found. Thus, websites of healthcare insurance company, professional academies (neurological and neurophysiological societies), medical cooperatives, online search engines (e.g. google) and social networks were screened using key words “eletromiografia” and “eletroneuromiografia” (electromyography and electroneuromyography in Portuguese) for each Brazilian state and Metropolitan region. We included all full and part-time electromyographers and then confirmed the specialty and sub-specialty credentials for each electromyographer on the Brazilian Federal Medical Board registration website (<https://cremec.org.br/busca-medicos/>) and evaluated their available online *Curriculum Vitae* on the website of the Brazilian National Research Council (CNPq) – www.cnpq.br.

Neurological control group.

After completing the search for the electromyographers, we formed a control group of neurologists that did not perform EMGs for comparison of demographic and credentials characteristics. Using similar methodology, we matched the neurologist electromyographers by gender and Brazilian state with neurologists that did not perform EMGs, by randomly searching the Brazilian Federal Medical Board registration website.

2.4. Ethical aspects.

Because entire data collection was from public internet-based resources and data presentation is deidentified, the Institutional Review Board approval was waived.

2.5. Statistical Analysis.

We conducted descriptive statistics for the basic demographic factors. Patients were divided into groups: 1. All electromyographers; 2. Neurologist electromyographers; 3. Non-Neurologist electromyographers; 4. Neurologists non-electromyographers. The number of physicians for all 4 categories was evaluated for each state, and the density of professionals/100.000 inhabitants was also calculated. We used the Pearson χ^2 test for categorical variables and 2-sided Student *t* tests for means of continuous variables to evaluate differences among the groups. Results were considered to be significant if $P \leq 0.05$. Statistics were performed with Stata (StataCorp, College Station, TX).

Results

There were 469 active electromyographers in Brazil: 384 neurologists and 85 non-neurologists (Figure 1). 47.1% were BFMB-certified clinical neurophysiologists. Among the non-neurologists performing EMGs, 48.2% were physiatrists, 19% neurosurgeons, 4.7% orthopedists, 3.5% child neurologists, 3.5% internists, 2.4% general surgeons, 2.4% rheumatologists, 1.2% leprosy specialists and 1.2% hand surgeons.

81.9% of electromyographers were BFMB-certified neurologists, 10.4% BFMB-certified physiatrists. Among neurologist electromyographers 83.6% were BFMB-certified neurologists, 50.5% were BFMB-certified clinical neurophysiologists. 100% of physiatrists, were BFMB-certified, 60.9% BFMB-certified clinical neurophysiologists. Gender distribution was similar among neurologists and non-neurologists: 1.77 male/female ratio. Table 1 shows that electromyographers were not more likely to have current or past academic appointments than non-electromyographers ($P=0.892$ and

0.722, respectively). Electromyographers had similar numbers of scientific publications as non-electromyographers ($P>0.05$).

Based on census data from the Brazilian Federal Medical Board registration website, there are approximately 4892 practicing neurologists in Brazil (Figure 2). 2.9% in the North of Brazil, 16.6% in the Northeast, 51.7% in the Southeast, 19.7% in the South and 9% in the Midwest region. Therefore, 6.6% of the Brazilian neurologists registered in the Brazilian Federal Medical Board perform EMG. There are approximately 913 physiatrists in Brazil: 1.7% in the North, 9.3% in the Northeast, 62.2% in the Southeast, 17.5% in the South and 9.2% in the Midwest. Thus, 5 % of physiatrists perform EMG. Numbers for neurologists and physiatrists consider only the state in which the professional has the main record. Some professionals provide their services in more than one state.

Figures 1 and 2 reveals that most electromyographers practiced in Southern and Southeastern states. Table 2 shows that states with the highest number of electromyographers were São Paulo ($N=137$), Rio de Janeiro ($N=57$) and Minas Gerais ($N=48$). When adjusted by population, the states of Distrito Federal, Mato Grosso do Sul and Goiás exhibited the highest density. There was no clear relationship between human development index and the number of eletromyographers in a given state.

Discussion

To our knowledge, the present study is the first attempt to detail patterns of electromyography in a country by using public, internet-based information. Considering the widespread use of internet and that we accessed information from healthcare insurances, we estimate that we likely achieved our major goal, i.e. identify all (or at

least almost all) active eletromyographers in each Brazilian state and evaluated their academic and professional credentials.

This strategy is important for understanding the status quo of the neuromuscular workforce in Brazil and fostering additional studies in different countries to evaluate the differences and similarities in the electromyography field. This is also important to promote clinical neurophysiology development in developing countries and is likely to further contribute to improve the quality of electrodiagnostic testing in Brazil since it will allow the government and private insurances to evaluate areas that need more assistance. Although largely performed by neurologists and physiatrists, similar to most countries, it is surprising that a small minority of electromyographers (35 professionals) were neurosurgeons, internists, rheumatologists, orthopedic surgeons or even surgeons.

There are some limitations on our efforts. First it is possible that a few electromyographers did not advertise in the internet and were not part of healthcare plans, therefore focusing their practice on either exclusively government-based or fee-for-service strategies. This is unlikely considering our own experience and thorough evaluation in our own state and nearby areas, but cannot be completely excluded, especially in remote regions. Second, several electromyographers did not have active Curriculum Vitae available in the government-sponsored website (www.cnpq.br). Nevertheless, this study confirms the large disparity in healthcare resources in the Northern and Northeastern parts of Brazil. most of Brazilian electromyographers live in Southeastern states and some Brazilian states have very few electromyographers. There was no good correlation between economical status (Human Development Index) and number of electromyographers, since some the states with few electromyographers were not the poorest. A slight male predominance was observed.

Electromyographers were not more academically oriented than other neurologists or physicians; only about half of electromyographers were BFMB-certified in Clinical Neurophysiology. This reality is likely to continue or even get worse, since current clinical neurophysiology training was recently changed to a 2-year curriculum of at least 3 disciplines (EEG, EMG and polyssonography),

In summary, electromyography is mostly performed by neurologists in Brazil. There are major regional inequalities, leading to significant burden to evaluate neuromuscular disorders (e.g. to diagnosis treatable conditions like CIDP and leprosy), especially in Northern states where leprosy is highly prevalent. Electromyographers are not particular devoted to academic practice, focusing their efforts mostly in medical practice. BFMB certification in Clinical Neurophysiology is also not widespread.

Funding

Universidade Federal do Ceará

References

- 1 Al-Shekhlee A, Shapiro BE, Preston DC. Iatrogenic complications and risks of nerve conduction studies and needle electromyography. *Muscle Nerve* 2003;27:517-526. <https://doi.org/10.1002/mus.10315>.
- 2 Lesser EA, Starr J, Kong X, Megerian JT, Gozani SN. Point-of-service nerve conduction studies: an example of industry-driven disruptive innovation in health care. *Perspect Biol Med* 2007;50(1):40-53. <https://doi.org/10.1353/pbm.2007.0007>.
- 3 Deenen JC, Horlings CG, Verschuuren JJ, Verbeek AL, van Engelen BG. The Epidemiology of Neuromuscular Disorders: A Comprehensive Overview of the Literature. *J Neuromuscul Dis* 2015;2(1):73-85.

- 1
2
3
4 4 Deenen JC, van Doorn PA, Faber CG, et al. The epidemiology of neuromuscular
5 disorders: Age at onset and gender in the Netherlands. *Neuromuscul Disord*
6 2016;26(7):447-52. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.04.011>.
7
8
9
10
11 5 Dengler R, de Carvalho M, Shahrizaila N, et al. AANEM - IFCN Glossary of Terms
12 in Neuromuscular Electrodiagnostic Medicine and Ultrasound. *Muscle Nerve*
13 2020;62(1):10-12. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.03.014>.
14
15
16
17 6 Megarbane A, Bizzari S, Deepthi A, et al. A 20-year Clinical and Genetic
18 Neuromuscular Cohort Analysis in Lebanon: An International Effort. *J Neuromuscul*
19 *Dis* 2022;9(1):193-210. <https://doi.org/10.3233/JND-210652>.
20
21
22
23 7 Abel NA, De Sousa EA, Govindarajan R, Mayer MP, Simpson DA. Guidelines for
24 ethical behavior relating to clinical practice issues in neuromuscular and
25 electrodiagnostic medicine. *Muscle Nerve* 2015;52(6):1122-9.
26
27 <https://doi.org/10.1002/mus.24910>.
28
29
30 8 Ribeiro LLPA, Basso GME, Lima Jr DN, Soares EG, Gondim FAA. Demographic
31 profiles of electromyographers in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2018; 76 (Suppl 1):242.
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

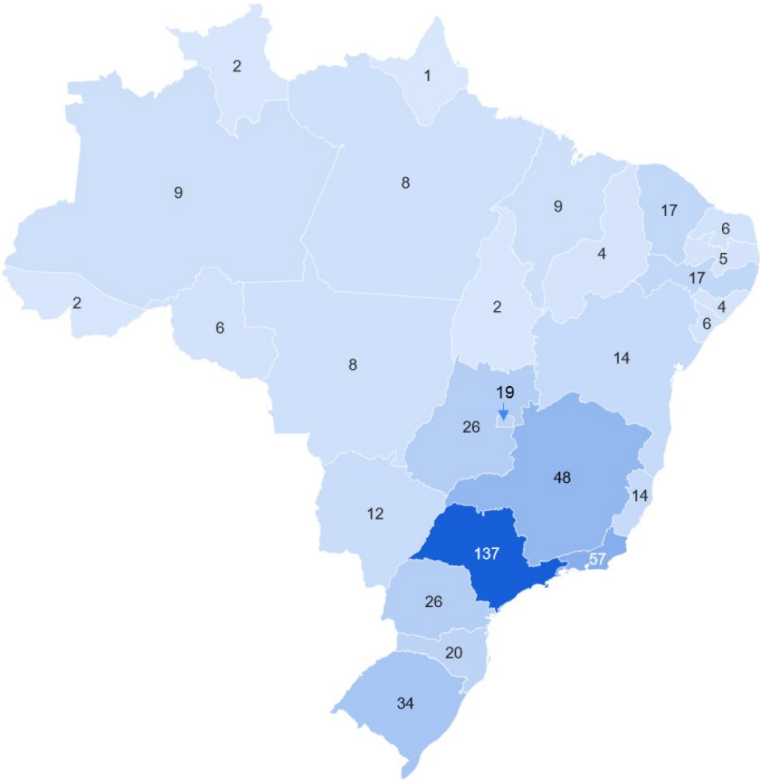


Figure 1: Brazilian Map with the number of electromyographers from each Brazilian state.

APÊNDICE F – Artigo publicado na revista *Neurological Sciences* (Qualis A3/Fator de Impacto 3.83)

Neurological Sciences
https://doi.org/10.1007/s10072-020-04596-y

ORIGINAL ARTICLE



Neuropathy and primary headaches affect different subgroups of inflammatory bowel disease patients

Antônio M. F. Leitão^{1,2} · Howard L. Ribeiro Junior^{3,4} · Davi F. Araújo¹ · Lúcia L. B. C. Braga⁵ · Marcellus H. L. P. Souza⁵ · Alzira M. C. Barbosa⁵ · Antônio B. Viana Júnior⁵ · Francisco De A. A. Gondim⁵

Received: 26 March 2020 / Accepted: 11 July 2020
© Fondazione Società Italiana di Neurologia 2020

Abstract

Background Peripheral neuropathies (PN) and primary headaches (PH) are common comorbidities in inflammatory bowel disease (IBD) patients. We aimed to evaluate whether PN and PH affect the same subgroups of IBD patients.

Methods Since 2004, we established a cohort study to evaluate neurological diseases in IBD patients. Over 2 years, all consecutive ($N = 155$) IBD patients (either Crohn's disease (CD) or ulcerative colitis (UC)) were evaluated for the presence of PN and PH. PH were also evaluated in dyspeptic patients ($N = 84$) and IBD relatives (controls, $N = 101$). After neurological evaluation, symptomatic patients underwent skin wrinkling test to evaluate small fiber function and/or electromyography.

Results Headaches and migraine were more prevalent in IBD than control patients: 52.3 and 34.2% vs. 40.6 and 20.8% ($P < 0.05$). Migraine was 2.6 times more common in CD patients than controls ($CI = 1.34\text{--}5.129$) and 8.6 times (13.3 times in the CD group) more common in men with IBD ($P < 0.05$). Headache and migraine were also more common in dyspeptic patients ($P < 0.05$). Chi-square, univariate, and multivariate regression analysis did not disclose any association between PN, headache, or PH ($P > 0.05$). Multivariate regression analysis disclosed that headaches were more prevalent in women, co-existing psychiatric disease, IBD, CD, and UC. After age, gender distribution, and prevalence of hypertension and psychiatric diseases were matched among the groups, there were still differences in the prevalence of headaches and migraine among IBD, CD, and UC versus control patients.

Conclusion In summary, PH and PN are common in IBD and do not affect the same subgroups of patients.

Keywords Headache · Inflammatory bowel disease · Peripheral neuropathy

This study is part of the requirements for a MSc degree presented by Dr. Antônio Miguel Furtado Leitão at the Post Graduation Program in Surgical Sciences, Universidade Federal do Ceará.

✉ Francisco De A. A. Gondim
gondimfranc@gmail.com

¹ Department of Morphology, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil

² Centro Universitário Unichristus, Fortaleza, Ceará, Brazil

³ Drug Research and Development Center, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil

⁴ Faculty of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil

⁵ Department of Internal Medicine, Neurology Division, Federal University of Ceará, Rua Professor Costa Mendes, 1608, Fortaleza, Ceará CEP: 60430-140, Brazil

Abbreviations

| | |
|-----------|---|
| CD | Crohn's disease |
| ECCO-2010 | European Crohn's and Colitis Organization criteria |
| ECCO-2012 | European Crohn's and Colitis Organization |
| EMG | Electromyography |
| IBD | Inflammatory bowel disease |
| IHS | International Headache Society |
| IRB | Institutional Review Board |
| NEURODII | Brazilian cohort study designed to evaluate the prevalence of neurological diseases in IBD patients |
| PN | Peripheral neuropathies |
| SWT | Skin wrinkling test |
| UC | Ulcerative colitis |

Introduction

In recent years, the knowledge about the spectrum of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease (IBD) has significantly expanded, to the point that IBD is considered to affect “all corners of the body” [1]. In this regard, neurological manifestations have been gaining attention, especially after the development of new therapies [2, 3]. They result from IBD itself and multiple different risk factors, such as immune-mediate phenomena, nutritional deficits, and prothrombotic conditions [4].

Recently, the prevalence of IBD has been steadily climbing in all regions of the world [5]. The prevalence of its main subtypes, i.e., Crohn’s disease (CD) and ulcerative colitis (UC) has also increased in Brazil [6]. In 2004, we have launched a prospective study (acronym NEURODII) to evaluate the incidence and prevalence of neurological disorders in a cohort of patients with IBD [2, 3]. Peripheral neuropathies (PN) and headaches were the 2 most common manifestations of IBD [2]. Other studies have also confirmed those findings [7–9].

The aim of this study is to evaluate whether PNs and headaches, the 2 most frequent manifestations of IBD, affect the same subgroups of patients with IBD. Part of this study has been published in abstract form elsewhere [10].

Methods

Study population

This study was designed as a cross-sectional, prospective, single-center study, and was part of our ongoing Brazilian cohort study, acronym NEURODII. Enrollment for the first part of the NEURODII cohort was finished in 2014. The results of the first 10-year block are currently being processed. Subsequently, renewed IRB approved was obtained and we continued the second part of the cohort, which included the present study. As can be seen in Fig. 1, all patients with confirmed IBD and older than 18 years seen at the IBD Clinic from the Hospital Universitário Walter Cantídio were invited to participate. CD patients were diagnosed according to the European Crohn’s and Colitis Organization (ECCO-2010) criteria [11] and UC patients according to European Crohn’s and Colitis Organization (ECCO-2012) criteria [12]. Over a period of 2 years, we enrolled patients (from January/2015 to January/2016) and continued to evaluate them until 9/2016 (completing the appropriate tests for the neurological evaluation). As can be seen in Fig. 1, 56 patients refused to participate or to complete the neurological evaluation and/or were excluded because they were younger than 18 or had pending IBD diagnosis. During the enrollment period, the number of patients increased from 253 to 292 (Fig. 1), but since the new patients were still under

diagnostic evaluation, they were not included. This clinic is a major referral clinic for most IBD patients in the state of Ceará, Brazil, since it is responsible for the prescription of immunotherapies for IBD patients. We have also studied 2 different control groups: (1) consisting of healthy relatives of IBD patients (control) and (2) consisting of patients with dyspepsia (dyspepsia). Control patients did not have IBD or other systemic disorders. Written consent was obtained from all participants. The study was approved by the Institutional Review Board (IRB) from the Universidade Federal do Ceará (Protocol 62248416.7.0000.5045).

Clinical assessment

Initially, all patients had a standardized clinical interview and neurological examination, which also comprised manual assessment of blood pressure with inclusion of the palpation method to estimate the systolic blood pressure. Additional clinical interviews and neurological work-up (e.g., neuroimaging and blood tests) were conducted for clarification of the neurological conditions. They followed standard neurological care completed by a board-certified neurologist (FAA Gondim). Patients from all groups were screened by a standard questionnaire for evaluation of headache and neurological conditions. The relationship between headache and the course of IBD was also studied by specific screening questions, and additional demographic factors and other details about the disease course were searched in each individual medical record and at the databank from the IBD clinic. The presence of psychiatric comorbidities, including therapies for depression and anxiety were also studied separately. Patients with headache had their headache patterns/subtypes classified according to the newest version of the International Headache Society (IHS) set of criteria (beta version) [13]. Severity of the headache in migraine patients was assessed by the MIDAS scale [14], and we also recorded the number of days with headache in the last 3 months.

Since IBD patients were also evaluated for the presence of other neurological conditions, especially peripheral neuropathies, as part of the undergoing cohort study (NEURODII), patients with clinical evidence of peripheral neuropathy also underwent skin wrinkling test (SWT) to evaluate small fiber function [15], and/or electromyography (EMG). The diagnosis of PN was established according to standard diagnostic criteria, similar to our previous studies [2, 3, 8].

Statistical analysis

The different variables were initially analyzed by descriptive statistical methods (mean, standard error of means, median, frequency, and ratio). Subsequently, one-way ANOVA followed by Bonferroni test was used to compare the differences in age and BMI (multiple group comparisons). For

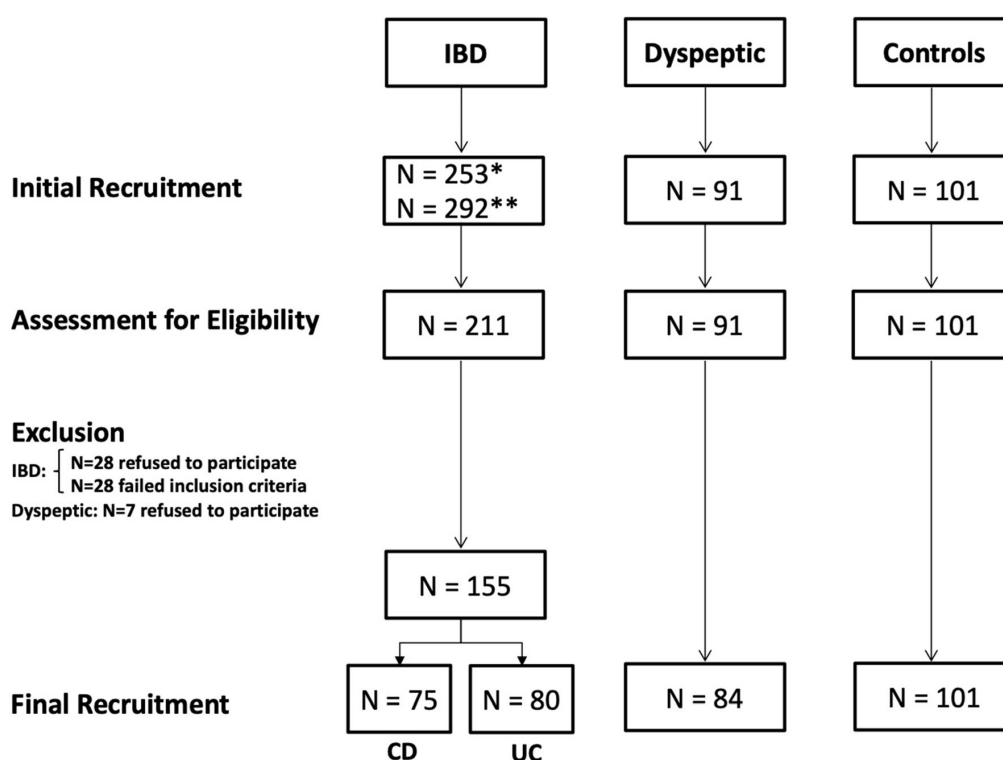


Fig. 1 Flow diagram providing details about the enrolment process for the study, including initial recruitment, assessment for eligibility, exclusion criteria, and numbers and total of patients recruited among the different groups

comparison of the other qualitative parameters, we employed Chi-square and Fischer's exact test. Thereafter, univariate and multivariate regression analysis were used to evaluate the relationship between the different variables. The results were considered significant in a confidence interval of 95% and at a significance level of $p < 0.05$.

Results

As can be seen in Table 1, we studied 75 patients with CD, 80 patients with UC, 84 patients with dyspepsia, and 101 relatives of the IBD patients (controls). Patients with IBD and CD were younger than the dyspeptic patients and also had lower body mass index than controls. Prevalence of alcohol abuse and smoking did not differ among the different groups. However, patients with IBD (and also CD and UC groups, each one separately) or dyspepsia were significantly more likely than controls to suffer from psychiatric disease (depression and/or anxiety, including use of antidepressants and/or benzodiazepines). IBD patients were also more likely to be men than controls (OR = 1.8, CI = 1.05–3.1, $p = 0.03$) and less likely to have history of hypertension than dyspeptic patients (OR = 3.6, CI = 1.86–

6.82, $p < 0.001$). IBD patients were less likely to have high blood pressure during our physical exam than dyspeptic patients (OR = 2.06, CI = 1.13–3.73, $p = 0.018$).

As can be also seen in Table 1, Chi-square test revealed that headaches (combination of all types) were more common in IBD than in control patients ($\chi^2 = 3.917$; $p = 0.03$) but not than in dyspeptics. Migraine comprised 70.7% of all cases of primary headache in IBD patients and was also more prevalent than in control patients ($\chi^2 = 6.253$; $p = 0.01$). Migraines comprised 81% of the primary headache subtypes in CD patients and were significantly more prevalent than in control patients ($\chi^2 = 8.197$, $p = 0.007$). Tension-type headaches were also common affecting 13.5% of the IBD patients, but were not significantly more prevalent in IBD patients (or subtypes, i.e., CD or UC) than controls. The prevalence of different chronic headache subtypes was also similar among the groups. Headache severity, as assessed by the MIDAS scale or the number of days with headache was also not different among the different groups ($p > 0.05$). The clinical characteristics of migraine and tension-type headache were also similar among the different groups, i.e., pain location, severity, associated symptoms, and duration.

Univariate regression analysis first confirmed that headache was more prevalent in IBD and dyspeptic patients than

Table 1 Demographic and Headache features of the inflammatory bowel disease (IBD) patients and controls

| | IBD | CD | UC | Dyspeptic | Controls |
|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------|
| <i>N</i> | 155 | 75 | 80 | 84 | 101 |
| Age, years (mean \pm SEM)# | 43 \pm 1 ^a | 41 \pm 2 ^c | 45 \pm 2 | 51 \pm 1 | 46 \pm 2 |
| Male (%) [*] | 46.5 ^{a, b} | 54.7 ^{c, d} | 38.8 | 32.1 | 34.7 |
| Smoker (%) [*] | 25.6 | 27.9 | 23.4 | 16.7 | 14.7 |
| Alcoholism (%) [*] | 15.2 | 14.8 | 15.6 | 27.8 | 20.6 |
| BMI# | 24.3 \pm 0.5 ^b | 24.1 \pm 0.9 ^d | 24.5 \pm 0.5 ^f | 26.2 \pm 0.8 | 28 \pm 0.7 |
| HTN (%) [*] | 12.9 ^a | 13.3 ^c | 12.5 ^e | 34.5 ^g | 20.8 |
| Psychiatric diseases [*] | 26 (16.8%) ^b | 13 (17.3%) ^d | 13 (16.3%) ^f | 14 (16.7%) ^g | 5 (5%) |
| Headache [*] | 81 (52.3%) ^b | 39 (52.0%) | 42 (52.5%) | 50 (59.5%) ^g | 41 (40.6%) |
| Primary [*] | 75 (48.4%) | 37 (49.3%) | 38 (47.5%) | 48 (57.1%) ^g | 39 (38.6%) |
| Migraine [*] | 53 (34.2%) ^b | 30 (40.0%) ^d | 23 (28.7%) | 29 (34.5%) ^g | 21 (20.8%) |
| Tension headache [*] | 21 (13.5%) | 6 (8.0%) ^c | 15 (18.7%) | 19 (22.6%) | 19 (18.8%) |
| Chronic subtypes [*] | 7 (4.5%) | 3 (4.0%) | 4 (5.0%) | 9 (10.7%) | 6 (5.9%) |
| MIDAS scale [*] | | | | | |
| Grade I (0–5) | 144 (92.9%) | 70 (93.3%) | 74 (92.5%) | 72 (85.7%) | 91 (90.9%) |
| Grade II (6–10) | 4 (2.6%) | 1 (1.3%) | 3 (3.8%) | 4 (4.8%) | 3 (3.0%) |
| Grade III (11–20) | 3 (1.9%) | 2 (2.7%) | 1 (1.3%) | 3 (3.6%) | 4 (4.0%) |
| Grade V (\geq 21) | 3 (1.9%) | 2 (2.7%) | 1 (1.3%) | 5 (6.0%) | 2 (2.0%) |
| Headache days (in last 3 months)# | 18.5 \pm 3.4 | 21.2 \pm 5.7 | 16 \pm 4.1 | 27.8 \pm 5.3 | 19.7 \pm 4.3 |

BMI, body mass index; CD, Crohn's disease; HTN, hypertension; UC, ulcerative colitis; MIDAS, migraine disability assessment scale. ^aIBD versus dyspeptic. ^bIBD versus controls. ^cCD versus dyspeptic. ^dCD versus controls. ^eUC versus dyspeptic. ^fUC versus controls. ^gDyspeptic versus controls. Italicized overwritten letters indicate significant differences ($p < 0.05$) between variables analyzed by ^{*}Pearson's Chi-square test or #Mann-Whitney test

controls: OR = 1.67 (CI = 2.78–13, $p = 0.048$) and OR = 2.29 (CI = 1.26–4.15, $p = 0.006$) respectively for IBD and dyspeptics. Migraine was also more prevalent in IBD, CD, and dyspepsia, but not in UC patients: OR = 2.1 (CI = 1.17–3.77, $p = 0.01$), OR = 2.63 (CI = 1.34–5.13, $p = 0.005$), OR = 2.06 (CI = 1.06–3.99, $p = 0.03$) and OR = 1.66 (CI = 0.84–3.31, $p = 0.147$) respectively for IBD, CD, dyspepsia, and UC. Univariate regression analysis also identified female gender (OR = 4.16; CI = 2.62–6.62, $p < 0.001$) and the presence of psychiatric disease (OR = 3.06; CI = 1.52–6.16, $p = 0.002$) as significant, independent risk factors for the development of headache (all types) in IBD patients.

Lastly, a multivariate regression analysis was conducted to identify whether the differences in the headache prevalence between IBD and IBD subtypes and controls remained significant once the demographic differences in gender, age, prevalence of hypertension, and prevalence of psychiatric diseases between the groups were adjusted. Multivariate regression analysis confirmed that gender was a significant risk factor for headache. Female patients were 4.87 times more likely to have headache than men (CI = 2.94–8.04, $p < 0.001$), 4.39 times more likely to have migraine than men (CI = 2.46–7.84, $p < 0.001$), and 2.08 times more likely to have tension-type headache than men (CI = 1.09–3.95, $p = 0.026$). Multivariate regression analysis also revealed that headache

was more prevalent in CD than in control patients (OR = 2.29, CI = 1.148–4.549, $p = 0.019$). The difference in headache prevalence between IBD and controls also remained significant once age, gender, psychiatric disease, and hypertension prevalence were corrected as confounding factors, reinforcing the association between IBD and headache: OR = 2.01, CI = 1.14–3.56 ($p = 0.016$). This difference in headache prevalence also persisted after correction for age, gender, psychiatric disease, and hypertension prevalence for dyspeptic patients (OR = 2.43, CI = 1.26–4.70, $p = 0.008$) and CD patients (OR = 2.29, CI = 1.15–4.55, $p = 0.019$), but not for patients with UC: OR = 1.8, CI = 0.94–3.48, $p = 0.078$.

Electromyography was abnormal in 20.7% of the IBD patients tested (18/87), indicating the presence of large fiber neuropathy. SWT was abnormal in 41.0% of the IBD patients tested (41/100), indicating the presence of small fiber neuropathy. As can be seen in Table 2, patients with abnormal SWT or EMG were not more likely to have headaches ($p = 0.54$ and 0.79, respectively). Overall, patients with symptomatic polyneuropathy were not more likely to have headache ($p = 0.48$, Table 2). Patients with abnormal SWT or EMG were also not more likely to have migraine ($p = 0.50$ and 0.79, respectively). Patients with abnormal SWT or EMG were also not more likely to have tension-type headache ($p = 0.52$ and 0.72, respectively). Overall, as can be seen in Table 2,

Table 2 Univariate (absolute values) and multivariate analysis (adjusted values) of the interaction between neuropathies and headache in inflammatory bowel disease and its respective subtypes

| Variables | Absolute ^a | | Adjusted ^b | |
|---|-----------------------|----------|-----------------------|----------|
| | OR (CI 95%) | <i>p</i> | OR (CI 95%) | <i>p</i> |
| Inflammatory bowel disease | | | | |
| Peripheral neuropathy × headache | 1.02 (0.44–2.35) | 0.97 | 0.93 (0.37–2.33) | 0.882 |
| Peripheral neuropathy × tension headache | 0.88 (0.27–2.86) | 0.831 | 0.77 (0.23–2.62) | 0.681 |
| Peripheral neuropathy × migraine | 1.08 (0.47–2.49) | 0.86 | 1.05 (0.43–2.55) | 0.92 |
| Small fiber neuropathy × headache | 1 (0.43–2.35) | 0.99 | 1.07 (0.43–2.66) | 0.885 |
| Small fiber neuropathy × tension headache | 1.14 (0.35–3.72) | 0.824 | 1.13 (0.36–3.82) | 0.841 |
| Small fiber neuropathy × migraine | 0.92 (0.39–2.13) | 0.84 | 0.97 (0.40–2.37) | 0.951 |
| Large fiber neuropathy × headache | 1.25 (0.44–3.56) | 0.67 | 1.12 (0.36–3.47) | 0.845 |
| Large fiber neuropathy × tension headache | 0.64 (0.13–3.18) | 0.587 | 0.52 (0.10–2.70) | 0.435 |
| Large fiber neuropathy × migraine | 1.30 (0.47–3.61) | 0.61 | 1.25 (0.42–3.77) | 0.689 |
| Crohn's disease | | | | |
| Peripheral neuropathy × headache | 1.14 (0.36–3.57) | 0.827 | 0.81 (0.21–3.13) | 0.767 |
| Peripheral neuropathy × tension headache | 1.60 (0.13–18.94) | 0.709 | 2.09 (0.13–33.59) | 0.601 |
| Peripheral neuropathy × migraine | 1.07 (0.33–3.37) | 0.912 | 0.68 (0.17–2.65) | 0.586 |
| Small fiber neuropathy × headache | 1.20 (0.38–3.74) | 0.754 | 1.18 (0.34–4.06) | 0.792 |
| Small fiber neuropathy × tension headache | 2.28 (0.19–27.05) | 0.512 | 3.37 (0.25–55.08) | 0.334 |
| Small fiber neuropathy × migraine | 0.97 (0.31–3.07) | 0.971 | 0.86 (0.25–2.99) | 0.824 |
| Large fiber neuropathy × headache | 2.12 (0.59–7.58) | 0.246 | 1.78 (0.42–7.43) | 0.425 |
| Large fiber neuropathy × tension headache | 4.92 (0.41–59.11) | 0.209 | 8.81 (0.48–160.53) | 0.142 |
| Large fiber neuropathy × migraine | 1.18 (0.34–4.05) | 0.784 | 0.78 (0.19–3.21) | 0.739 |
| Ulcerative colitis | | | | |
| Peripheral neuropathy × headache | 1.03 (0.28–3.74) | 0.963 | 1.03 (0.25–4.19) | 0.966 |
| Peripheral neuropathy × tension headache | 0.97 (0.22–4.15) | 0.972 | 0.96 (0.22–4.15) | 0.962 |
| Peripheral neuropathy × migraine | 1.05 (0.30–3.68) | 0.939 | 1.06 (0.27–4.11) | 0.932 |
| Small fiber neuropathy × headache | 0.88 (0.24–3.22) | 0.850 | 0.94 (0.22–3.86) | 0.934 |
| Small fiber neuropathy × tension headache | 1.11 (0.26–4.75) | 0.887 | 1.09 (0.25–4.74) | 0.907 |
| Small fiber neuropathy × migraine | 0.81 (0.22–2.93) | 0.758 | 0.87 (0.22–3.47) | 0.850 |
| Large fiber neuropathy × headache | 0.52 (0.06–4.12) | 0.536 | 0.44 (0.04–4.15) | 0.477 |
| Large fiber neuropathy × tension headache | 2.23 (0.00–inf) | 0.996 | 1.87 (0.00–inf) | 0.996 |
| Large fiber neuropathy × migraine | 1.53 (0.17–12.09) | 0.685 | 1.80 (0.17–18.80) | 0.620 |

^a Based on univariate logistic regression analysis^b Based on multivariate logistic regression analysis adjusted for sex and ageStatistical significance value observed in bold when $p < 0.05$ or $p < 0.001$

univariate and multivariate regression analysis did not disclose any significant relationship between PN, neuropathy subtypes (i.e., small or large fiber neuropathy) and total headache prevalence or headache subtypes (migraine, tension-type, or chronic headaches).

Discussion

Headaches are the second most common medical cause leading to search for medical assistance and a common cause of transient disability and loss of work capacity worldwide [16]. Peripheral neuropathies are also very prevalent and

incapacitating, being frequently neglected and misdiagnosed as different medical conditions [2].

Our study revealed that patients with IBD were more likely than controls to suffer from headache and migraine. Patients with CD and dyspepsia (and less likely UC) were more prone than controls to headaches and migraines. Small and large fiber PN were also common in both CD and UC patients. However, this is the first study in the literature that reported that IBD patients with PN were not more likely to suffer from headaches than patients without PN, i.e., PN and headache affect different subgroups of IBD patients.

Those findings are consistent with few previous studies that evaluated the prevalence of headaches in IBD patients.

To our knowledge, Gondim et al. were the first to retrospectively report that IBD patients with PN were more likely to have several neurological diseases, including headaches and migraines [17]. Before that, the 2 previous retrospective studies that evaluated the neurological complications of IBD, conducted by Lossos et al. and Bertorini & Elsehety reported 3% and 33.2% of neurological complications, respectively and no significant emphasis on headaches as a manifestation of IBD [4, 7].

In 2008, we reported the initial findings from our cohort study named NEURODII that revealed a high percentage of neurological manifestations in IBD patients, especially PN and headaches [2]. Subsequently, Ford et al. evaluated 100 IBD patients and observed that migraine was more prevalent in IBD and CD than in controls (30 and 36 vs. 14%) [18]. Dimitrova et al. also conducted a prospective study (using a standard migraine questionnaire screening test) in patients with IBD and celiac disease, and reported that both groups had high percentages of migraine [19]. Interestingly, although several studies in celiac disease patients have also disclosed high percentages of PN, to our knowledge there are no studies that evaluated whether PN and headaches affected the same subgroups of celiac disease patients or not.

More recently, Kelleci et al. evaluated the prevalence of different types of headache in CD patients [20]. They have conducted a single-center study in Turkey and reported that CD was associated with a higher percentage of primary headaches than controls (68.6 vs. 41.2%, $p = 0.01$), especially tension-type headaches [20]. There is a wide variation of the presence of different primary headache subtypes. In the USA, Elsehety et al. found in 253 CD patients a prevalence of 4.3% of headaches, being migraine the most common subtype [7]. Overall, the prevalence of primary headaches is higher in auto-immune disorders, up to 76% in systemic lupus erythematosus [21] and 78% in systemic sclerosis [22]. In our CD patients, migraine was more common than in control patients, but not tension-type headaches. This difference, compared to the results from Kelleci, maybe due to different ethnic backgrounds, but may also be due to selection bias, since in the study from Kelleci only 51 CD patients were studied. In addition, different to our patients, all CD patients studied by Kelleci had a normal neurological exam, while our patients had a high percentage of neurological abnormalities, especially due to peripheral nervous system involvement. These findings are also in agreement with the study of Stovicek et al. that revealed a high incidence of neurological changes on the neurological exam in IBD patients [9].

In our regression analysis, statistically significant differences were found in age, gender, prevalence of hypertension, and prevalence of psychiatric diseases among the different groups. Moreover, gender and prevalence of psychiatric conditions were found to be the most important possible confounding factors. However, when we conducted our

multivariate regression analysis, the higher prevalence of headache and migraine in IBD, dyspeptic, and CD patients persisted after statistical adjustment for those factors. This indicated a strong association between IBD and headache, especially for CD, since in UC patients; the difference did not reach statistical significance, possibly due to a relatively small sample (type II error) after segregation of both IBD groups. One can argue that another possible limitation of our study is that it was conducted in a single center, and therefore not representative of the disease. However, it is important to stress out, that our outpatient Gastrointestinal Clinic receives referrals from the whole state of Ceará, Brazil and that we offered the opportunity to participate in the study to all consecutive patients seen during that period of time (not a convenience sample, or due to a specific type of selection bias).

As we have previously observed, patients with IBD also had a wide variety of peripheral neuropathies [2, 3, 8, 17]. Therefore, since headache and peripheral neuropathies were the two most common neurological complications of IBD, we attempted to establish whether those two conditions were secondary to the same disease process in IBD patients. Patients with abnormal SWT or EMG were not more likely to have headaches ($p = 0.54$ and 0.79 , respectively) and therefore, patients with symptomatic polyneuropathy were not more likely to suffer from headache ($p = 0.48$). Patients with abnormal SWT or EMG were also not more likely to have migraine or tension-type headache.

These findings are surprising and to our knowledge not previously reported. A possible explanation is that patients with headache suffered more from inflammatory factors that modulated negatively the gut-brain axis imbalance, leading to headache while the neuropathy patients were more prone to metabolic and auto-immune complications. In fact, some studies, e.g. have reported higher levels of IL-1, IL-6 and IL-8 in subgroups of patients with CD [23, 24]. Since we have not specifically evaluated concomitant evidence of auto-immune or inflammatory dysfunction, e.g., IL measurements, any additional attempt to explain the underlying mechanisms will be merely speculative and therefore out of the scope of this study. However, one possible and reasonable explanation for our findings is that patients with peripheral neuropathy, especially with small fiber involvement exhibited impairment of non-myelinated vagal afferents, therefore decreasing a possible abnormal signaling in the gut-brain axis of IBD patients. In fact, vagal nerve stimulation has been proposed as a possible therapy for IBD and is also known as an effective therapy for the treatment of migraine [25, 26]. Several previous papers have also highlighted the frequent prevalence of parasympathetic involvement in patients with IBD and decreased vagal tone [27–29]. Thus, a wide range of headache triggers could activate the gut-brain axis in IBD patients without neuropathy leading to headache while not doing so in the case of deafferented neuropathic patients.

In summary, although highly prevalent in this population of Brazilian IBD patients, primary headaches and neuropathy do not affect the same subgroups of IBD patients. Further studies are necessary to understand the mechanisms underlying the different etiologies of both conditions in IBD patients. However, impairment of non-myelinated vagal afferents in neuropathy patients may be a possible explanation for our findings.

Acknowledgments We are grateful to statistical guidance from Prof. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti and Hermano Alexandre Lima Rocha.

Authors' contributions A.M.F.L. and F.A.A.G. conceived the study design. A.M.F.L., H.L.R.Jr., A.B.V.Jr., and F.A.A.G. recruited the patients. A.M.F.L. and F.A.A.G. performed the data collection. A.M.F.L., D.F.A., L.L.B.C.B., M.M.H.L.P.S., A.M.C.B., and F.A.A.G. analyzed the data. A.M.F.L. and F.A.A.G. wrote the first draft of the paper. All authors read and approved the final manuscript.

Funding information This study was supported by research grants from CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), and UFC (Universidade Federal do Ceará).

Data availability Raw data (including tables and original sheets for data collection) are stored and fully available for evaluation and storage if necessary.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval The study was approved by the Institutional Review Board (IRB) from the Universidade Federal do Ceará (Protocol 62248416.7.0000.5045).

Consent to participate All patients signed a written consent to participate in the study.

Consent for publication All authors have received the latest version and agree with the submission of this publication.

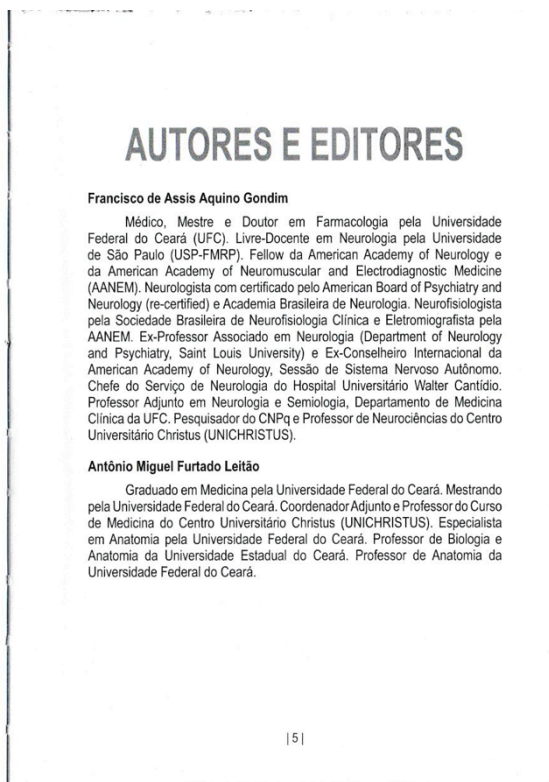
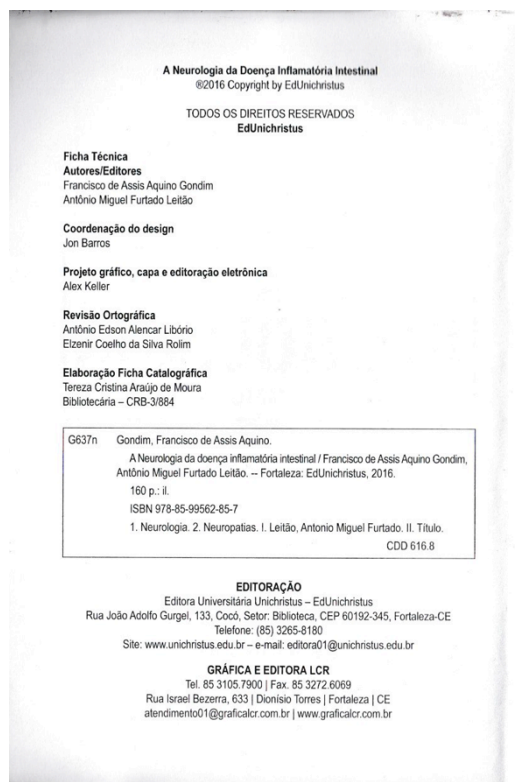
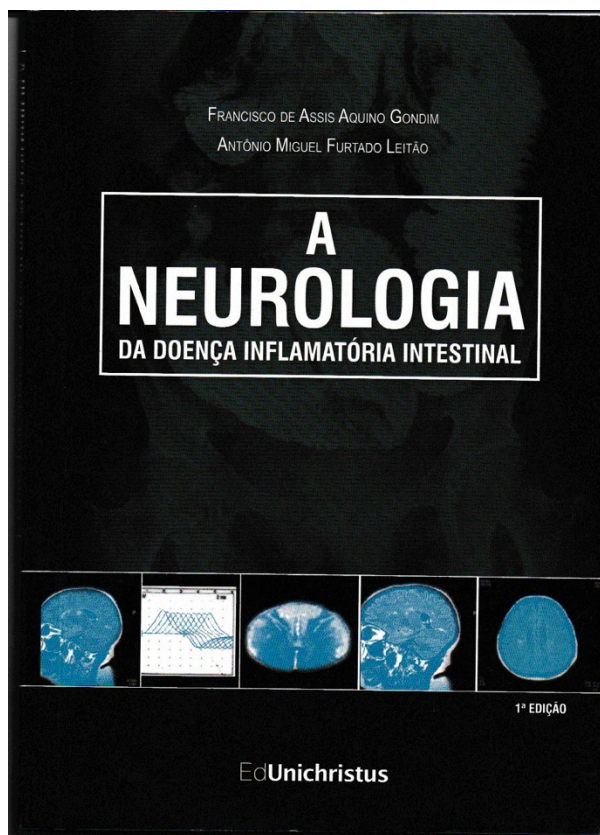
References

- Loftus EV Jr (2004) Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterology*. 126:1504–1517
- Oliveira GR, Teles BCV, Brasil EF, Souza MHL, Furtado LETA, de Castro-Costa CM, Rola FH, Braga LLBC, Gondim FAA (2008) Peripheral neuropathy and neurological disorders in an unselected Brazilian population-based cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis* 14:389–395
- Gondim FAA, Oliveira GR, Teles BCV et al (2015) Clinical and electrodiagnostic findings in patients with peripheral neuropathy and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 21:2123–2129
- Lossos A, River Y, Eliakim A, Steiner I (1995) Neurologic aspects of inflammatory bowel disease. *Neurology*. 45:416–421
- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG (2018) Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 390:2769–2778
- Parente JML, Coy CSR, Campelo V, Parente MP, Costa LA, da Silva RM, Stephan C, Zeitune JM (2015) Inflammatory bowel disease in an undeveloped region of Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol* 21:1197–1206
- Elsehety A, Bertorini TE (1997) Neurologic and neuropsychiatric complications of Crohn's disease. *South Med J* 90:606–610
- Gondim FAA, Oliveira GR, Teles BCV, Souza MHL, Braga LLBC, Messias EL (2015) A case-control study of prevalence of neurological diseases in inflammatory bowel disease (IBD). *Arq Neuropsiquiatr* 73:119–124
- Stovicek J, Liskova P, Lisy J, Hlava S, Keil R (2014) Crohn's disease: is there a place for neurological screening? *Scand J Gastroenterol* 49:173–176
- Leitão AMF, Araujo DF, Marques H et al (2017) Neuropathy and primary headaches do not affect the same subgroups of patients with inflammatory bowel disease (IBD). *J Peripher Nerv Syst* 22: 328–329
- Assche GV, Dignass A, Panes J et al (2010) The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 4:7–27
- Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, Mantzaris G, Reinisch W, Colombel JF, Vermeire S, Travis S, Lindsay JO, van Assche G (2012) The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 6:965–990
- Headache Classification Committee of The International Headache Society (IHS) (2013) The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 33:629–808
- Stewart WF, Lipton RB, Kolodner KB, Sawyer J, Lee C, Liberman JN (2000) Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. *Pain*. 88:41–52
- Teoh HL, Chow A, Wilder-Smith EP (2008) Skin wrinkling for diagnosing small fiber neuropathy: comparison with epidermal nerve density and sympathetic skin response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:835–837
- Aamodt AH, Stovner LJ, Hagen K (2008) Comorbidity of headache and gastrointestinal complaints. The head-HUNT study. *Cephalalgia* 28:144–151
- Gondim FAA, Brannagan TH, Sander HW, Chin RL, Latov N (2005) Peripheral neuropathy in patients with inflammatory bowel disease. *Brain*. 128:867–879
- Ford S, Finkel AG, Isaacs KL (2009) Migraine in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 43:499–499
- Dimitrova AK, Ungaro RC, Lebowitz B, Lewis SK, Tennyson CA, Green MW, Babyatsky MW, Green PH (2013) Prevalence of migraine in patients with celiac disease and inflammatory bowel disease. *Headache*. 53:344–355
- Kelleci UA, Calhan T, Sahin A et al (2016) The prevalence of headache in Crohn's disease: single-center experience. *Gastroenterol Res Pract* 2016:6474651
- Lessa B, Santana A, Lima I, Almeida JM, Santiago M (2006) Prevalence and classification of headache in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 25:850–853
- Gökçay F, Oder G, Celebisoy N, Gökçay A, Sirin H, Kabasazal Y (2008) Headache in primary Sjögren's syndrome: a prevalence study. *Acta Neurol Scand* 118:189–192

23. Li X, Conklin L, Alex P (2008) New serological biomarkers of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 14:5115–5124
24. Alex P, Zachos NC, Nguyen T, Gonzales L, Chen TE, Conklin LS, Centola M, Li X (2009) Distinct cytokine patterns identified from multiplex profiles of murine DSS and TNBS-induced colitis. *Inflamm Bowel Dis* 15:341–352
25. Bonaz B (2018) Is there a place for vagal nerve stimulation in inflammatory bowel diseases? *Bioelectronic Med* 4:4
26. Tassorelli C, Grazi L, De Tommaso M, Pierangeli G, Martelletti P et al (2018) Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine. *Neurology*. 91:e364–e373
27. Lindgren S, Lilja B, Rosen I, Sundkvist G (1991) Disturbed autonomic nerve function in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 26:361–366
28. Lindgren S, Stewenius J, Sjolund K, Lilja B, Sundkvist G (1993) Autonomic vagal nerve dysfunction in patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 28:638–642
29. Bonaz B, Sinniger V, Hoffmann D, Clarençon D, Mathieu N, Dantzer C, Vercueil L, Picq C, Trocmé C, Faure P, Cracowski JL, Pellissier S (2016) Chronic Vagus nerve stimulation in Crohn's disease: a 6-month follow-up study. *Neurogastroenterol Motil* 28:948–953

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

APÊNDICE G – LIVRO PUBLICADO: A Neurologia da Doença Inflamatória Intestinal
(ISBN 978-85-99562-85-7)



APÊNDICE H – PROTOCOLO 1
(PROJETO NEURODII – FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PROJETO NEURODII

FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO

Nome: _____ Sigla: _____ Prontuário: _____

Endereço: _____

Telefone: () _____ Data do Nascimento: ____ / ____ / ____

Sexo: ____ (F=0 / M=1) Raça: _____ Ocupação: _____

Escolaridade: 1 2 3 4 5 6

Idade: _____

Renda familiar: _____

DC RCU

Idade dos primeiros sintomas de DII:

Idade do diagnóstico de DII:

Pesos: _____ Menor: _____

DeltaP1 (menor-habitual) Max:

História de medicações

Prednisona (períodos e doses):

Prednisona (dose máxima):

Sulfassalazina:

Metronidazol (períodos & doses):

Outros imuno-moduladores:

Azatioprina

Metotrexate

Inflixamab

Ácido fólico:

Outros medicamentos:

Medicamentos anti-convulsivantes:

Anti-depressivos

Hábitos:

Tabagismo: Sim Não Quantidade

Etilismo: Sim Não Quantidade

Abuso de drogas: Sim Não Quantidade

APÊNDICE I – PROTOCOLO 2
(PROJETO NEURODII – PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PROJETO NEURODII

Protocolo de Avaliação do Projeto NEURODII

Nome: _____ Prontuário: _____
 Endereço: _____
 Telefone: _____
 Data do Nascimento: _____
 Data da primeira avaliação: _____
 Idade na primeira avaliação: _____
 Sexo: _____ Raça: _____
 Ocupação: _____
 Escolaridade: _____

DC RCU

Idade de início dos sintomas de DII: _____
 Idade do diagnóstico de DII: _____
 Pesos digitais: A: _____ S1: _____ S2: _____ S3: _____
 DeltaP1 (menor - habitual): _____ DeltaP2 (avaliação – habitual): _____

História de medicações

Prednisona (períodos e doses): _____
 Prednisona (dose máxima): _____
 Sulfassalazina: _____
 Metronidazol (períodos & doses): _____
 Ácido fólico: _____
 Outros imunossupressores: Azatioprina _____ Metotrexato _____
 Lista de medicamentos: _____

Anti-convulsivantes: _____
 Tto de dor/cefaleia: _____

Hábitos:

Tabagismo: Sim Não Quantidade
 Etilismo: Sim Não Quantidade

Antecedentes & Sintomas neuro-psicológicos

- Cefaleia: Sim Não
 Características:
 - Paralisia facial:
 - Epilepsia:
 - Cognitivas: - Memória:

- Comportamento: agressividade; riso & choro alterados; comportamentos bizarros
- Depressão:
- Tratamento por psiquiatra:
- Medicamentos psicotrópicos/tto psiquiátrico:
- Visuais: diminuição da acuidade: alterações transitórias: diplopia:
- Motoras: fraqueza: rigidez:
- Sensitivas: parestesias hipo-estesia
- Marcha: quedas: problemas com o equilíbrio:

Exame Neurológico:

E. Mental:

Pares craneales:

OD: OS:

Motor:

Força: MS: Prox: Distal:

MI: Prox: Distal:

Tônus: MS:

MI:

Reflexos: B T BR P A Plantar

D

E

Marcha:

Romberg: positivo negativo

Coordenação:

Sensitivo:

Quantificação vibratória:

MS:

MI:

Exames laboratoriais

HIV: positivo negativo

Sorologia para hepatite B

Sorologia para hepatite C

VDRL: positivo negativo

Nível sérico de vitamina B12:

Fator reumatoide:

FAN:

VHS:

Nível sérico de folato:

Albumina sérica:

TGO:

TGP:

GGT:

Ur:

Cr:

Ht:

Hb:

Punção lombar:

Tomografia computadorizada:

Ressonância magnética nuclear:

ENMG:

SSEP: MS:

MI:

Primeiro Seguimento:

Data:

Segundo Seguimento:

Data:

Terceiro Seguimento:

Data:

APÊNDICE J – PROTOCOLO 3**(PROJETO NEURODII – QUESTIONÁRIO DE DISFUNÇÃO DOS PARES CRANIANOS)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PROJETO NEURODII**

QUESTIONÁRIO DE DISFUNÇÃO DOS PARES CRANIANOS

I-

Tem dificuldade de perceber o odor dos alimentos/ambiente? Teve perversão da percepção olfativa (cacosmia)?

Se sim, o que:

II-

1. Você já teve algum problema de visão?

Se sim, qual:

2. Usa óculos ou lente?

Se sim, circunstanciar:

3. Mesmo com óculos e lente, a visão é embaçada?

Se sim, circunstanciar:

4. Já teve perda ou diminuição súbita da visão?

Se sim, circunstanciar:

5. Tem dificuldade de ler?

Se sim, circunstanciar:

6. Tem dificuldade de diferenciar cores?

Se sim, circunstanciar:

7. Ver coisas ou objetos estranhos?

III, IV, VI-

Já teve visão dupla?

Se sim, quando:

VII-

Já teve paralisia facial?

Já teve desvio da boca?

VIII-

Tem audição normal?

Já fez audiometria?

Já foi ao otorrino?

Teve diminuição ou perda súbita da audição?

Ouve zumbidos?

Ouve vozes?

Teve algum distúrbio auditivo diagnosticado?

Tem problemas com o equilíbrio?

Tem/teve tonturas?

Tem/teve desmaios?

APÊNDICE K – PROTOCOLO 4

(PROJETO NEURODII –ESCALA DE HAMILTON – ANSIEDADE)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ PROJETO NEURODII

ESCALA DE HAMILTON – ANSIEDADE

Escores: 0=ausência; 1=intensidade ligeira; 2=intensidade média; 3=intensidade forte; 4=intensidade máxima (incapacitante)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| HUMOR ANSIOSO - Inquietude, temor do pior, apreensão quanto ao futuro ou presente, irritabilidade | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| TENSÃO – Sensação de tensão, fadigabilidade, tremores, choro fácil, incapacidade de relaxar, agitação, reação de sobressalto | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| MEDO – De escuro, de desconhecidos, de multidão, de ser abandonado, de animais grandes, de trânsito | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| INSÔNIA – Dificuldade de adormecer, sonhos penosos, sono interrompido, sono insatisfatório, fadiga ao acordar, pesadelos, terrores noturnos | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| DIFICULDADES INTELECTUAIS – Dificuldade de concentração, distúrbios da memória | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| HUMOR DEPRESSIVO – Perda de interesse, humor variável, indiferença às atividades, de rotina, despertar precoce, depressão | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS (MUSCULARES) – Dores e lassidão muscular, mioclonias, ranger de dentes, voz insegura | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS (SENSORIAIS) – Visão turva, ondas de calor ou frio, sensação de fraqueza, sensação de picadas, zumbidos | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| SINTOMAS CARDIOVASCULARES – Taquicardia, palpitações, dores pré-cordiais, batidas, pulsações arteriais, sensação de desmaio | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| SINTOMAS RESPIRATÓRIOS – Sensação de opressão, dispneia, constrição torácica (aperto no peito), suspiro, bolo faríngeo | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| SINTOMAS GASTROINTESTINAIS – Dificuldade de engolir, aerofagia, dispepsia, dor pré ou pós-prandial, queimações, empazamento, náuseas, vômitos, cólicas, diarreias, constipação, perda de peso | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| SINTOMAS GENITOURINÁRIOS – Micções frequentes, urgência de micção, frigidez, amenorreia, ejaculação precoce, ausência de ereção, impotência | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| SINTOMAS DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO – Secura na boca, ruborização, palidez, tendência à sudorese, vertigens, cefaleia de tensão | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| COMPORTAMENTO NA ENTREVISTA – Geral: tenso, pouco à vontade, agitação das mãos, dos dedos, tiques, inquietação, respiração suspirosa. Fisiológico: eructações, taquicardia em repouso, ritmo respiratório > 20rpm | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| TOTAL | | | | | |

APÊNDICE L – PROTOCOLO 5

(PROJETO NEURODII – ESCALA DE HAMILTON PARA AVALIAÇÃO DA DEPRESSÃO)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PROJETO NEURODII

ESCALA DE HAMILTON PARA AVALIAÇÃO DA DEPRESSÃO (HAM-D 21 ITENS)

Assinale o item que melhor caracteriza o paciente na semana anterior e anote o número no local apropriado

| 1 | HUMOR DEPRIMIDO (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade) 0. Ausente 1. Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido 2. Sentimentos relatados espontaneamente, com palavras 3. Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro 4. Sentimentos deduzidos de comunicação verbal e não verbal do paciente | ESCORE |
|----|--|--------|
| 2 | SENTIMENTOS DE CULPA 0. Ausentes 1. Auto-recriminação: sente que decepcionou os outros 2. Ideias de culpa ou ruminação sobre erros passados ou más ações 3. A doença atual é um castigo. Delírio de culpa 4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras | |
| 3 | SUICÍDIO 0. Ausente 1. Sente que a vida não vale a pena 2. Desejaria estar morto ou pensa na possibilidade de sua própria morte 3. Ideias ou gestos suicidas 4. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria, marcar 4) | |
| 4 | INSÔNIA INICIAL 0. Sem dificuldade para conciliar o sono 1. Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais que meia hora 2. Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites | |
| 5 | INSÔNIA INTERMEDIÁRIA 0. Sem dificuldade 1. O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite 2. Acorda à noite – qualquer saída da cama, marcar 2 (exceto para urinar) | |
| 6 | INSÔNIA TARDIA 0. Sem dificuldade 1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir 2. Incapaz de voltar a conciliar o sono ao deixar a cama | |
| 7 | TRABALHO E ATIVIDADES 0. Sem dificuldade 1. Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos 2. Perda de interesse por atividades (passatempo ou trabalho), quer diretamente, relatada pelo paciente, quer indiretamente, por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade) 3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos três horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempos) 4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar de outras atividades além de pequenas tarefas no leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda | |
| 8 | RETARDO (lentidão de ideias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída) 0. Pensamento e fala normais 1. Leve retardo à entrevista 2. Retardo óbvio à entrevista 3. Estupor completo | |
| 9 | AGITAÇÃO 0. Nenhuma 1. Brinca com as mãos, com os cabelos, etc. 2. Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios | |
| 10 | ANSIEDADE PSÍQUICA 0. Sem ansiedade 1. Tensão e irritabilidade subjetivas 2. Preocupação com trivialidades 3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala 4. Medos expressos sem serem inquiridos | |
| 11 | ANSIEDADE SOMÁTICA Concomitantes fisiológicos tais como: Gastrintestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructações Cardiovasculares: palpitações, cefaleias Respiratórias: hiperventilação, suspiros Frequência urinária Sudorese 0. Ausente 1. Leve 2. Moderada 3. Grave 4. Incapacitante | |
| 12 | SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTESTINAIS 0. Nenhum 1. Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdômen 2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos | |
| | Subtotal | |

| | | | |
|----|---|--|--|
| 13 | SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL 0. Nenhum 1. Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaleia, mialgias. Perda de energia e cansaço | 2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2 | |
| 14 | SINTOMAS GENITAIS Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais. 0. Ausentes | 1. Leves distúrbios menstruais 2. Intensos | |
| 15 | HIPOCONDRIA 0. Ausente 1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo) 2. Preocupação com a saúde | 3. Queixas frequentes, pedido de ajuda, etc 4. Ideias delirantes hipocondríacas | |
| 16 | PERDA DE PESO (Marcar A ou B) A. Quando avaliada pela história clínica: 0. Sem perda de peso 1. Provável perda de peso associada à moléstia atual 2. Perda de peso definida (de acordo com o paciente) | B. Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso: 0. Menos de 0,5 kg de perda por semana 1. Mais de 0,5 kg de perda por semana 2. Mais de 1 kg de perda por semana | |
| 17 | CONSCIÊNCIA DA DOENÇA 0. Reconhece que está deprimido e doente 1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc | 2. Nega estar doente | |
| 18 | VARIAÇÃO DIURNA Observar se os sintomas são piores pela manhã ou à noite. Caso não haja variação, marcar "nenhuma" | 0. Nenhuma 1. Leve 2. Grave | |
| 19 | DESPERSONALIZAÇÃO E DESREALIZAÇÃO Tais como: sensações de irrealidade, ideias niilistas 0. Ausentes 1. Leves | 2. Moderadas 3. Graves 4. Incapacitantes | |
| 20 | SINTOMAS PARANÓIDES 0. Nenhum 1. Desconfiança | 2. Ideias de referência 3. Delírio de referência e perseguição | |
| 21 | SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS 0. Nenhum 1. Leves 2. Graves | | |
| | ESCORE TOTAL | | |

APÊNDICE M – PROTOCOLO 6**(PROJETO NEURODII – PROTOCOLO DE CEFALÉIA)**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PROJETO NEURODII

PROTOCOLO DE CEFALÉIA

Pressão Arterial: _____

História de Hipertensão arterial: () Sim () Não

Anamnese da dor:**1 – Localização da dor:**

- | | |
|---------------|-----------------|
| () Frontal | () Vertex |
| () Parietal | () Nuca |
| () Occipital | () Ocular |
| () Temporal | () Supraocular |

2 – Duração:

- Horas: () Menos de 1 hora
 () 1 a 4 horas
 () 4 a 72 horas
 () Mais de 72 horas

3 – Lateralidade:

- | | |
|----------------|--------------------|
| () Unilateral | () Bilateral |
| () Alternante | () Não alternante |

4 – Caráter da dor:

- | | |
|---------------|----------------|
| () Em peso | () Em pressão |
| () Em aperto | () Pulsátil |
| () Explosiva | () Em pontada |

5 – A dor agrava com a movimentação / atividade rotineira?

- | | |
|---------|---------|
| () Não | () Sim |
|---------|---------|

Especifique: _____

6 – Intensidade da dor:

- | | |
|------------|-------------------|
| () Leve | () Moderada |
| () Severa | () Incapacitante |

Escala numérica da dor:

1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10

7 – Acompanhamentos:

- | | |
|---------------|---------------------|
| () Fotofobia | () Congestão nasal |
| () Fonofobia | () Rinorreia |
| () Náusea | () Lacrimejamento |
| () Vômito | () Ptose |

8 – Presença de auras:

- | | |
|---------|---------|
| () Sim | () Não |
|---------|---------|

Se sim, quais?

- ☐ Visão dupla
- ☐ Paresias de um ou mais nervos cranianos
- ☐ Hemiparesias e/ou dormência
- ☐ Paresia bilateral
- ☐ Afasia
- ☐ Dificuldade na fala
- ☐ Vertigem
- ☐ Tinnitus
- ☐ Diminuição da audição
- ☐ Ataxia
- ☐ Diminuição do nível de consciência
- ☐ Escotoma ou cegueira monoocular reversível completamente

Tipo de cefaleia de acordo com a classificação internacional:

ESCALA DE IMPEDIMENTO FUNCIONAL:

1. Quantos dias nos últimos 3 meses você faltou ao trabalho ou à escola devido a suas dores de cabeça? _____ dias.
2. Quantos dias nos últimos 3 meses sua produtividade no trabalho ou na escola foi reduzida pela metade ou mais devido a suas crises de dor de cabeça? _____ dias.
3. Quantos dias nos últimos 3 meses você não fez seu trabalho de casa devido a sua dor de cabeça? _____ dias.
4. Quantos dias nos últimos 3 meses sua produtividade no trabalho de casa foi reduzida pela metade ou mais devido às crises de dor de cabeça? (Não inclui os dias perdidos da questão 3)
5. Quantos dias nos últimos 3 meses você perdeu atividades familiares, sociais ou de tempo livre devido à dor de cabeça? _____ dias.
6. Quantos dias nos últimos 3 meses você teve uma dor de cabeça? _____ dias.

PERGUNTAS ESPECÍFICAS DA DOENÇA INTESTINAL:

- Você acha que sua dor de cabeça piora durante as crises de diarreia, constipação, dor abdominal da DC ou RCU?

- ☐ Sim ☐ Não

- Acompanhamentos:

- | | |
|------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Fotofobia | <input type="checkbox"/> Congestão nasal |
| <input type="checkbox"/> Fonofobia | <input type="checkbox"/> Rinorreia |
| <input type="checkbox"/> Náusea | <input type="checkbox"/> Lacrimejamento |
| <input type="checkbox"/> Vômito | <input type="checkbox"/> Ptose |

- A cefaleia piorou com o uso de mesalazina?

- ☐ Sim ☐ Não

- A cefaleia piorou com o uso de metranidazol?

- ☐ Sim ☐ Não

- A cefaleia piorou com o uso de azatioprina?

() Sim

() Não

- Lista de medicações em uso agora:

- Usou corticoide?

() Sim

() Não

Se sim, você percebeu que após a introdução do corticoide, a frequência das crises de cefaleia diminuiu?

() Sim

() Não

7. Há história prévia de:

Paralisia facial: () Sim

() Não

Síncope: () Sim

() Não

Vertigem: () Sim

() Não

8. Se o paciente tem aura, você percebeu que após a introdução do corticoide, as auras:

Diminuíram em frequência: () Sim () Não

Diminuíram em duração: () Sim () Não

Ficaram menos intensas: () Sim () Não

9. Outras queixas neurológicas:

() Formigamento

() Dormência

() Fraqueza

() Dor nos braços, pernas

() Câimbras

10. História prévia: ()

11. História familiar: ()

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO - HUWC /
UFC

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Estudo das Complicações Neurológicas em uma Coorte de Pacientes com Doença Inflamatória Intestinal (DII)

Pesquisador: Francisco de Assis Aquino Gondim

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 62248416.7.0000.5045

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.851.570

Apresentação do Projeto:

Estudo de demanda espontânea do prof. Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim e equipe que envolve mais três pesquisadores. Trata-se de um estudo epidemiológico, longitudinal que visa estabelecer a incidência e a prevalência de complicações neurológicas em um grupo de pacientes com Doença Inflamatória Intestinal - DII ao longo de 10 anos. Os participantes serão recrutados no ambulatório de neurologia do HUWC no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2027. Serão avaliados todos os pacientes portadores da Doença Inflamatória Intestinal que já fazem acompanhamento ou que venham a ser incluídos nestes ambulatórios no período da pesquisa. Por ser um estudo exploratório no que tange ao estabelecimento de incidência e prevalência de qualquer complicação neurológica nos pacientes portadores de DII, os procedimentos realizados serão os mesmos de uma consulta cotidiana, sendo acrescentado em função da pesquisa, apenas o Teste de Enrugamento Cutâneo (TEC), que consiste em colocar a mão numa bacia contendo água morna (a uma temperatura média de 40°C, oscilando entre 39 e 41°C; temperatura correspondente a da água morna de chuveiros elétricos usados para banho) por meia hora. O pesquisador espera a inclusão de aproximadamente 500 participantes.

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

Bairro: RodolfoTeófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8613

Fax: (85)3281-4961

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO - HUWC / UFC



Continuação do Parecer: 1.851.570

Objetivo da Pesquisa:

Dada a baixa quantidade de pesquisas prospectivas (exceto por um pequeno estudo publicado na forma de resumo - Crespi et al., 1994; e de nossos estudos na Universidade Federal do Ceará - OLIVEIRA, 2008; GONDIM, 2015) sobre as complicações neurológicas da Doença Inflamatória Intestinal e a experiência anterior do coordenador do presente Projeto com o tema, temos como objetivos:

1. Dar continuidade aos nossos estudos anteriores sobre a Doença Inflamatória Intestinal (OLIVEIRA, 2008; GONDIM, 2015), a fim de estabelecer a incidência e a prevalência de complicações neurológicas em um grupo de pacientes com DII ao longo de 10 anos (Janeiro/2017 – Janeiro/2027), identificando novas possíveis patologias neurológicas associadas.
2. Colher dados epidemiológicos da Doença Inflamatória Intestinal e suas possíveis complicações a partir do seguimento clínico dos pacientes participantes da pesquisa. Tal seguimento ocorrerá com, no mínimo, uma avaliação por ano, sendo possível um aumento na frequência de avaliações conforme o subtipo das complicações, através de um estudo longitudinal (coorte) de 10 anos.
3. Estabelecer as correlações entre o aparecimento de manifestações extra intestinais e o desenvolvimento de manifestações neurológicas.
4. Estudar as possíveis etiologias de tais manifestações clínicas.
5. Estudar o efeito da imunoterapia para o tratamento da DII, relacionando tal efeito imunoterapêutico com o desenvolvimento de manifestações neurológicas associadas.
6. Estabelecer a prevalência das cefaleias-primárias e das cefaleias-crônicas-diárias-transformadas em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal (DII), comparando-os com pacientes portadores de dispepsias/gastrite e com indivíduos sem doença gastrointestinal.
7. Avaliar a prevalência de alterações oftalmológicas e neuro-oftalmológicas, correlacionando-as com as demais manifestações neurológicas e extra intestinais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador assim descreve:

Riscos: O paciente que aceitar participar do referido Estudo, através de autorização por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), não correrá riscos físicos e/ou psicológicos, além dos que existem em qualquer atendimento médico; pois, tanto a avaliação clínica, quanto a realização de exames fazem parte dos procedimentos-padrão adotados nos ambulatórios de neurologia do País. Os exames apenas serão realizados quando se fizer necessário, a fim de se

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8613

Fax: (85)3281-4961

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO - HUWC / UFC



Continuação do Parecer: 1.851.570

compreender melhor a condição neurológica do paciente.

Benefícios: Os benefícios, para o paciente atendido nos ambulatórios que participar deste projeto de pesquisa, terão suas complicações neurológicas possivelmente detectadas mais precocemente, com investigação completa sobre as possíveis causas, realização de exames especializados, caso concordem com estes, além do seguimento clínico e neurológico sistematizado, facilitando, assim, um melhor prognóstico para a sua condição.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- Trata-se de um estudo longitudinal que visa estabelecer a incidência e a prevalência de complicações neurológicas em um grupo de pacientes com DII ao longo de 10 anos.
- Estudo factível e importante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos obrigatórios foram adequadamente apresentados.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O protocolo se encontra adequado do ponto de vista ético.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá apresentar a este CEP/HUWC, relatórios parciais (anuais) e final (após o término do estudo), bem como comunicar qualquer alteração no protocolo e/ou ocorrências que venha a ser apresentada no decorrer do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|--|------------------------|------------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_629453.pdf | 12/11/2016 19:19:08 | | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_DII_FINAL.docx | 12/11/2016 19:17:46 | VINICIUS CALVARIO ALVARES PINHEIRO | Aceito |
| Folha de Rosto | Folha_de_rostro.pdf | 12/11/2016 19:13:28 | VINICIUS CALVARIO ALVARES | Aceito |
| Outros | Termo_compromisso_prontuarios. | 12/11/2016 | VINICIUS CALVARIO | Aceito |

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8613

Fax: (85)3281-4961

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO - HUWC /
UFC**



Continuação do Parecer: 1.851.570

| | | | | |
|---|--|------------------------|--|--------|
| Outros | JPG | 19:08:18 | ALVARES | Aceito |
| Outros | Fiel_depositario.JPG | 12/11/2016 19:06:20 | VINICIUS CALVARIO ALVARES | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Autorizacao_locais.JPG | 12/11/2016 19:05:23 | VINICIUS CALVARIO ALVARES PINHEIRO | Aceito |
| Declaração do Patrocinador | Origem_dos_recursos.JPG | 12/11/2016 19:03:53 | VINICIUS CALVARIO ALVARES | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Declaracao_concordancia.JPG | 12/11/2016 19:03:17 | VINICIUS CALVARIO ALVARES | Aceito |
| Orçamento | Orcamento.docx | 12/11/2016 19:02:41 | VINICIUS CALVARIO ALVARES | Aceito |
| Outros | Folha_de_rostro.JPG | 12/11/2016 19:00:31 | VINICIUS CALVARIO ALVARES | Aceito |
| Outros | Curriculo_Lattes_dos_Pesquisadores_E nvolvidos.docx | 31/10/2016 23:49:38 | VINICIUS CALVARIO ALVARES | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | Termo_de_Consentimento_Livre_e_Escl arecido.docx | 31/10/2016 23:16:23 | VINICIUS CALVARIO ALVARES PINHEIRO | Aceito |
| Cronograma | Cronograma_em_Forma_de_Tabela.doc x | 31/10/2016 23:06:07 | VINICIUS CALVARIO ALVARES | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 05 de Dezembro de 2016

Assinado por:
Maria de Fatima de Souza
(Coordenador)

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

Bairro: RodolfoTeófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

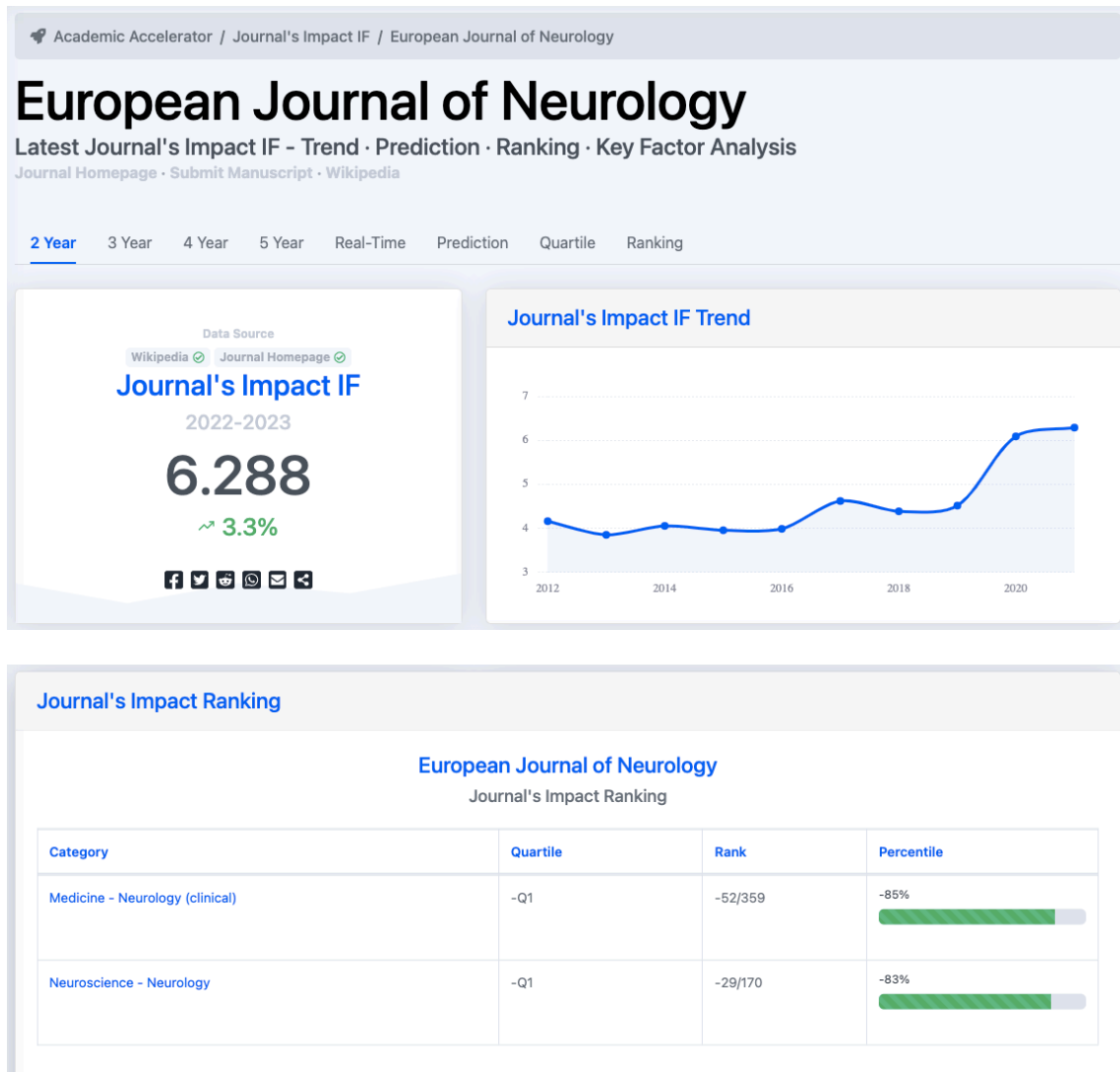
Telefone: (85)3366-8613

Fax: (85)3281-4961

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

ANEXO B – Fator de Impacto – European Journal of Neurology

<https://academic-accelerator.com/Impact-of-Journal/European-Journal-of-Neurology>



ANEXO C – Fator de Impacto – Brain Communications

exaly › Journals › Brain Communications › Impact Factor

Brain Communications

Psychiatry, Neurology, Clinical Neurology

(top 3%)

4.4

Impact Factor

(top 3%)

4.8

extended IF

(top 18%)

18

H-Index

1.2K

authors

664

papers

2.6K

citations

498

citing journals

3K

citing authors

How are impact factors calculated?

The impact factor (IF) is calculated by counting citations from peer-reviewed journals only.

extended IF also counts citations from books and conference papers. However, no patent, abstract, working papers, online documents, etc., are covered.

Brain Communications

IF Computation

<https://exaly.com/journal-chart/32335/if-computation/chart.svg>

version: 2023-05-19

| Year | Articles (years X-1 and X-2) | Citations (year X) |
|------|------------------------------|--------------------|
| 2020 | 40 | 200 |
| 2021 | 250 | 800 |
| 2022 | 500 | 600 |

This graph shows how the impact factor of **Brain Communications** is computed. The left axis depicts the number of papers published in years X-1 and X-2, and the right axis displays their citations in year X.