



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 Curso de Mestrado Acadêmico em Ciências Morfofuncionais, do Departamento de Morfologia, da Faculdade de Medicina, na Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências Morfofuncionais.

Orientadora: Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim.

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

F987e Furtado Leitão, Antônio Miguel.
ESTUDO DA EVOLUÇÃO DOS AGRAVOS NEUROLÓGICOS EM UMA COORTE BRASILEIRA DE
PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL / Antônio Miguel Furtado Leitão. – 2023.
206 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação
em Ciências Morfofuncionais, Fortaleza, 2023.

Orientação: Prof. Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim.

1. Cefaleia. 2. Doença de Crohn. 3. Doença de Parkinson. 4. Doença inflamatória intestinal. 5. Retocolite
ulcerativa. I. Título.

CDD 611

ANTÔNIO MIGUEL FURTADO LEITÃO

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

Tese apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Ciências Morfofuncionais, do Departamento de Medicina Clínica, na Faculdade de Medicina, na Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências Morfofuncionais.

Defesa em: 31 / 07 /2023

BANCA EXAMINADORA

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

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

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

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

Prof. Dr. Acary Souza Bulle Oliveira
Universidade Federal do Ceará - UFC

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”.

AGRADECIMENTOS

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 ao 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 Carvahô 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.

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.

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)

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.

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. Retocolite ulcerativa.

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 Respective 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