

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**GISELE RAMOS DE OLIVEIRA**

**MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS EM PACIENTES COM**  
**DOENÇA DE CROHN E RETOCOLITE ULCERATIVA**

**FORTALEZA – CEARÁ - BRASIL**

**2008**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**GISELE RAMOS DE OLIVEIRA**

**MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS EM PACIENTES COM  
DOENÇA DE CROHN E RETOCOLITE ULCERATIVA**

**Tese submetida à Coordenação do Curso de Pós-  
Graduação em Farmacologia da Universidade Federal  
do Ceará, como pré-requisito parcial para a obtenção  
do grau de Doutor em Farmacologia**

**Orientador: Francisco Hélio Rôla**

**Co-orientador: Francisco de Assis Aquino Gondim**

**FORTALEZA – CEARÁ - BRASIL**

**2008**

**GISELE RAMOS DE OLIVEIRA**

**MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS EM PACIENTES COM  
DOENÇA DE CROHN E RETOCOLITE ULCERATIVA**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como pré-requisito para obtenção do título de Doutor em Farmacologia

Aprovada em 21 julho de 2008

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Francisco Hélio Rôla (Orientador)

Universidade Federal do Ceará-UFC

Profa Dra. Lúcia Libanez Bessa Campelo Braga

Universidade Federal do Ceará-UFC

Prof. Dr. Otoni Cardoso do Vale

Universidade Federal do Ceará-UFC

Prof Dr. Osvaldo José Moreira do Nascimento

Universidade Federal Fluminense-UFF

Prof. Dr. Gerson Canedo de Magalhães

Universidade Estadual do Rio de Janeiro

## **DEDICATÓRIA**

Ao meu marido, Francisco de Assis A Gondim, pelo amor e dedicação. Aos meus filhos, Vito, Gabriel e Miguel, fonte de constante alegria e prazer em viver. Aos meus pais, Roseli e Gilvan, pela dedicação, exemplo carinho e compreensão. As minhas tias Rocicler, Rocilda e Romilda pelo carinho de sempre.

## AGRADECIMENTOS

Aos **meus filhos, Vito, Gabriel e Miguel**, fonte de muita alegria e amor.

Ao **meu marido, Cid**, pelo apoio constante e colaboração na realização dessa pesquisa.

Aos **meus pais, Roseli e Gilvan**, exemplos de amor e dedicação incondicionais.

Ao Professor **Francisco Hélio Rôla**, pela sua atenção e amizade.

À Doutora **Lúcia Libanês Bessa Campelo Braga**, pela sua colaboração no ambulatório de doença inflamatória intestinal

Aos **estudantes de iniciação científica do laboratório de Neurofisiopatologia e Terapêutica Neurológica** que ajudaram na realização desse trabalho.

Aos **pacientes** do ambulatório de Gastreenterologia que aceitaram participar desse estudo, indivíduos que consistem no princípio e fim desta investigação.

A funcionária **Aura Rhanes Farias Nogueira**, pelos incontáveis e prestimosos auxílios.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Farmacologia**, pelo acolhimento e pela dedicação na formação científica de seus pós-graduandos.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização dessa pesquisa, meus sinceros agradecimentos.

A **DEUS**, pelo dom da ciência, pela dádiva da habilidade médica e pela esperança nos meus sonhos.

**"Eppur si muove" (Ainda assim ela se move)** - Frase dita por Galileu após abjurar que o planeta Terra girava em torno do sol em 1663

## RESUMO

Vários distúrbios neurológicos foram observados em pacientes com doença inflamatória intestinal (DII), porém sua prevalência exata é desconhecida. Estudamos prospectivamente a incidência e a prevalência das manifestações neurológicas em uma coorte de 82 pacientes com DII (protocolo 1) e a presença e gravidade de tremor em pacientes com DII e voluntários sadios (Protocolo 2). Os pacientes do protocolo 1 foram avaliados no ambulatório de DII do Hospital Walter Cantídio por um período de pelo menos 1 ano, através de avaliações neurológicas completas periódicas. O segundo protocolo consistiu na quantificação de tremor em espirais de Arquimedes realizadas por pacientes com doença de Crohn (DC, N=31), retocolite ulcerativa (RCU, N=63) e voluntários sadios (N=41) por um neurologista especializado em distúrbios de movimento (Dr. Elan Louis, Columbia University, Nova Iorque). Polineuropatia de fibras grossas sensitivas ou sensitivo-motoras foi observada em 16,1% dos pacientes com DC e 19,6% dos pacientes com RCU, sendo usualmente leve, predominantemente simétrica, distal e axonal. Síndrome do túnel do carpo foi observada mais comumente em mulheres com RCU. Sintomas sensitivos sem anormalidades eletromiográficas, sugestivos de neuropatia de pequenas fibras ou mielopatia subclínica, foram observados em 29% dos pacientes com DC e 11,8% com RCU. Após excluir outros fatores etiológicos ou contributórios para polineuropatia, 13,4% dos pacientes com doença inflamatória intestinal apresentaram polineuropatia de fibras grossas ou fibras finas (7,3% com polineuropatia de fibras grossas sensitivo-motoras). Cefaléia não debilitante foi a queixa neurológica mais comum, 3 pacientes apresentaram acidente vascular cerebral isquêmico, 5 epilepsia e 1 coreia transitória. Pacientes com DII apresentaram menor quantidade de tremor que os voluntários sadios devido ao menor uso de cafeína. Nos pacientes com DC, houve correlação significativa entre o grau do tremor, uso de medicações com ação sobre o sistema nervoso central, uso e quantidade de cafeína e presença de doenças neurológicas. Em pacientes com RCU, só houve correlação significativa entre o grau do tremor e idade ou uso/quantidade de cafeína ingerida. Em resumo, pacientes com RCU e DC apresentam uma vasta gama de manifestações neurológicas que são com freqüência clinicamente negligenciadas.

## ABSTRACT

Several neurological disorders have been described in inflammatory bowel disease (IBD) patients, but their exact prevalence is unknown. We prospectively studied the prevalence and incidence of neurological disorders in a cohort of 82 patients with IBD (protocol 1) and the presence and severity of tremor in patients with IBD or healthy volunteers (Protocol 2). Patients from protocol 1 were evaluated at the IBD Clinic from the Hospital Walter Cantídio for at least one year, with complete periodic neurological evaluations. The second protocol consisted in quantifying the amount of tremor in Archimedes spirals from patients with Crohn's disease (CD, N=31), ulcerative colitis (UC, N=63) and healthy volunteers (N=41) by a neurologist specialized in movement disorders (Dr. Elan Louis, Columbia University, New York City). Sensory or sensorimotor large-fiber polyneuropathy was observed in 16.1% of the patients with CD and 19.6% of the patients with UC. Neuropathy was usually mild, predominantly distal, symmetric, and axonal. Carpal tunnel syndrome was more commonly observed in women with UC. Sensory complaints without electrodiagnostic (EMG) abnormalities suggestive of small fiber neuropathy or subclinical myelopathy were observed in 29% of the patients with CD and 11.8% of the patients with UC. After excluding other etiological or contributory factors for the development of neuropathy, still 13.4% of the IBD patients had large or small fiber neuropathy (7.3% had large-fiber polyneuropathy). Non-debilitating headache was the most common neurological complaint, 3 patients had strokes, 5 were diagnosed with epilepsy and one had transient chorea. Patients with IBD had lower scores of tremor in the Archimedes spiral assessment due to decreased caffeine intake. In patients with CD, there was a significant correlation between tremor grade, use of medications with effect on the central nervous system, use and amount of caffeine intake and presence of other neurological conditions. In patients with UC, there was only a significant correlation between tremor grade, age and use and the amount of caffeine intake prior to the evaluation. In summary, patients with CD and UC exhibit a wide range of neurological manifestations that are frequently neglected clinically.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Paciente com eritema nodoso	31
Figura 2: Paciente com epiesclerite	33
Figura 3: Diapasão de Rydel-Seiffer	51
Figura 4: Equipamento de quantificação dos limiares de vibração e da sensibilidade térmica para o frio	53
Figura 5: Exemplos de espirais de Arquimedes em paciente sem tremor	60
Figura 6: Exemplos de espirais de Arquimedes em paciente com tremor leve	61
Figura 7: Estudo de estimulação repetitiva em paciente com diagnóstico de doença de Crohn e miastenia gravis	69
Figura 8: A- Tomografia de crânio sem contraste de paciente com RCU B- Seqüências em FLAIR de ressonância magnética de encéfalo nos planos coronal e sagital	78

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Achados demográficos e laboratoriais em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa	64
Tabela 2: Exames laboratoriais e fatores de risco para neuropatia em pacientes com doença de Crohn e complicações neuromusculares	68
Tabela 3: Exames laboratoriais e fatores de risco para neuropatia em pacientes com retocolite ulcerativa e complicações neuromusculares	73
Tabela 4: Comparação dos achados demográficos e notas em voluntários sadios, pacientes com DC e RCU)	80
Tabela 5: Estudo de correlação dos diferentes fatores de risco determinantes de tremor em voluntários sadios	82
Tabela 6: Estudo de correlação dos diferentes fatores de risco determinantes de tremor na doença de Croh	85
Tabela 6: Estudo de correlação dos diferentes fatores de risco determinantes de tremor na retocolite ulcerativa	88
Tabela 8: Espectro de neuropatias periféricas em pacientes com doença inflamatória intestinal	100

## LISTA DE ABREVIATURAS

DC: Doença de Crohn

DII: Doença Intestinal Inflamatória

FAN: Fator Anti-nuclear

PIDC: Polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica

RCU: Retocolite Ulcerativa

VDRL: Venereal Disease Research Laboratory

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
1.1. DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: CONSIDERAÇÕES GERAIS .....	17
1.2. DOENÇA DE CROHN: CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	21
1.2.1. Definição e localização.....	21
1.2.2. História.....	21
1.2.3. Patogênese.....	22
1.2.4. Apresentação clínica.....	23
1.3. RETOCOLITE ULCERATIVA: CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	25
1.3.1. Definição e localização.....	25
1.3.2. História.....	26
1.3.3. Apresentação clínica.....	26
1.3.4. Colonoscopia.....	28
1.3.5. Radiologia.....	28
1.3.6. Tratamento.....	28
1.4. MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinaIS DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL.....	29
1. Manifestações artríticas.....	29

2.	Manifestações cutâneas.....	30
3.	Manifestações oculares.....	32
4.	Manifestações hepatobiliares.....	32
5.	Manifestações vasculares.....	34
6.	Manifestações osteo-esqueléticas.....	34
7.	Manifestações renais e genitourinárias.....	34
8.	Manifestações hematológicas.....	35
9.	Outras manifestações.....	35
1.5. MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DA DOENÇA		
	INFLAMATÓRIA INTESTINAL.....	35
1.	Patogênese das manifestações neurológicas	36
2.	Fisiopatologia das manifestações neurológicas....	37
3.	Manifestações da doença inflamatória intestinal no	
	Sistema Nervoso Periférico .....	37
3a.	Neuropatias desmielinizantes e axonais.....	38
3b.	Perda auditiva neural.....	39
4.	Manifestações da doença inflamatória intestinal no	
	Sistema Nervoso Central.....	40
4a.	Tromboembolismo e doença vascular cerebral.....	40
4b.	Epilepsia.....	41
4c.	Mielopatia.....	41
4d.	Vasculite cerebral.....	42

4e.	Distúrbios desmilenizantes: esclerose múltipla e encefalomielite aguda disseminada.....	43
2.	OBJETIVOS.....	45
3.	PACIENTES E MÉTODOS.....	47
3.1.	Protocolo 1: Estudo das manifestações neurológicas em uma coorte de pacientes com doença inflamatória intestinal.....	48
3.2.	Protocolo 2: Estudo comparativo sobre a prevalência e gravidade de tremor (detectada pelo teste das espirais de Arquimedes) em uma coorte de pacientes com doença inflamatória intestinal em comparação com voluntários sadios (controles).....	57
4.	RESULTADOS.....	62
4.1.	Protocolo 1: Estudo das manifestações neurológicas em um coorte de pacientes com doença inflamatória intestinal....	63
a.	Características demográficas e exames laboratoriais...	63
b.	Distúrbios neuromusculares na doença de Crohn e na retocolite ulcerativa.....	66
c.	Distúrbios neuromusculares na doença de Crohn.....	67
d.	Distúrbios neuromusculares na retocolite ulcerativa.....	72
e.	Distúrbios neurológicos não neuromusculares na doença de Crohn e na retocolite ulcerativa.....	76

4.2. Protocolo 2: Estudo comparativo sobre a prevalência, gravidade e fatores de risco de tremor (detectada pelo teste das espirais de Arquimedes) em uma coorte de pacientes com doença inflamatória intestinal versus controles.....	79
a. Análise de correlação no grupo dos voluntários “normais” .....	81
b. Análise no grupo de pacientes com doença de Crohn .....	81
c. Análise no grupo de pacientes com retocolite ulcerativa .....	86
5. DISCUSSÃO.....	89
5.1. Manifestações neurológicas são freqüentes em pacientes com doença inflamatória intestinal.....	90
5.2. Manifestações neurológicas por envolvimento do sistema nervoso periférico em pacientes com doença inflamatória intestinal.....	95
5.3. Manifestações neurológicas por envolvimento do sistema nervoso central em pacientes com doença inflamatória intestinal.....	105
5.4 Análise quantitativa da presença de tremor através do uso de espirais de Arquimedes em pacientes com doença inflamatória intestinal.....	107
6. CONCLUSÕES.....	112
7. REFERÊNCIAS.....	115
8. ANEXOS .....	144

# 1. INTRODUÇÃO

## **1.1 DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: DEFINIÇÃO E CONSIDERAÇÕES GERAIS**

O termo doença inflamatória intestinal (DII) é usado para descrever um grupo de desordens intestinais crônicas, recorrentes, de patogênese complexa, representadas principalmente pela doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU) (JEWEL DP, 2002). São doenças inflamatórias inespecíficas que continuam a se apresentar nos dias atuais como um desafio diagnóstico.

A incidência da doença inflamatória intestinal tem aumentado recentemente, e como consequência o interesse nessas desordens, nas suas variadas manifestações clínicas, nas suas complicações sistêmicas e locais que influenciam a resposta à terapia e o curso da doença. As complicações podem assumir importância primária na saúde do paciente, enquanto que em outros casos, podem ser a manifestação clínica inicial da doença de base (PODOLSKI, 2002).

Apresentando recidivas e remissões, acredita-se que a doença inflamatória intestinal resulte da ativação inapropriada do sistema imune da mucosa, desencadeada pela presença de uma flora luminal normal (BROWN SJ, MAYER L, 2007). A resposta aberrante é facilitada por defeitos na função de barreira do epitélio intestinal e por disfunção do sistema imune da mucosa. A hipótese que prevalece em relação à patogênese da doença inflamatória intestinal é que esta resulta de uma resposta desregulada a antígenos comensais em um indivíduo geneticamente susceptível (PODOLSKI, 2002).

Várias observações clínicas sugerem que fatores genéticos contribuem para o aumento da predisposição ao desenvolvimento da doença inflamatória

intestinal. Esses fatores incluem variações na incidência e prevalência da doença de Crohn e retocolite ulcerativa entre diferentes populações e mais especificamente aumento do acometimento em indivíduos da mesma família. Vários estudos sugerem que parentes de primeiro grau de um paciente afetado têm maior chance de desenvolver doença inflamatória intestinal, risco 4 a 20 vezes maior (TYSK et al, 1988, ORHOLM et al, 1991). Uma maior concordância foi observada em gêmeos monozigóticos, comparados com gêmeos dizigóticos, especialmente na doença de Crohn (TYSK et al, 1988). Esses achados em conjunto favorecem a idéia de que a susceptibilidade é herdada e que a contribuição genética para o desenvolvimento da doença é mais importante na doença de Crohn do que na retocolite ulcerativa (SATSANGI et al, 1994). Porém, a ausência de uma herança mendeliana simples sugere que múltiplos genes aumentam a probabilidade de uma pessoa desenvolver doença inflamatória intestinal. Nos últimos 15 anos, uma ampla variedade de genes foi estudada em pacientes com doença inflamatória intestinal. Um mapeamento detalhado do cromossomo 16 resultou na identificação de um gene responsável, pelo menos em parte por essa herança. Esse gene codifica uma proteína citoplasmática chamada NOD2, também chamada *CARD 15 (caspase activation and recruitment domain)*, que é expressa em macrófagos, e pode servir como um receptor para reconhecimento de lipopolissacarídeo bacteriano. Pacientes portadores da doença de Crohn têm maior chance de ter variantes do NOD2 do que pessoas sem doença de Crohn. Esses polimorfismos parecem resultar em ativação dos macrófagos em resposta ao lipopolissacarídeo (CUTHBERT AP et al, 2002).

Estudos de gêmeos monozigóticos esclarecem que o desenvolvimento da doença inflamatória intestinal não depende apenas de fatores genéticos, mas também de fatores adicionais, como o meio ambiente. Somente 45% dos gêmeos idênticos são concordantes para a doença de Crohn. Entre os fatores estudados estão o uso de fármacos, tais como anti-inflamatórios não esteroidais, que podem desencadear crises da doença, possivelmente relacionadas à alteração da barreira intestinal (EVANS et al, 1997).

A somatória dos fatores genéticos e ambientais causa ativação das respostas imunes da mucosa. Os macrófagos ativados produzem citocinas inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral, interleucina-1 e interleucina-6. A ativação do sistema imune se acompanha da produção de uma grande variedade de mediadores da inflamação, que incluem fatores de crescimento, citocinas, leucotrienos, prostaglandinas, óxido nítrico. Esses mediadores aumentam o processo inflamatório e a destruição tecidual. Apesar das alterações imunológicas, não se evidenciou nenhuma patogênese distinta (PODOLSKY DK, 1991).

Não existem dados laboratoriais específicos para a doença inflamatória intestinal, mas a dosagem da proteína C-reativa permite a avaliação da atividade da doença (BRUINING DH, LOFTUS EV, 2007.). Trabalhos recentes sugerem uma forte associação entre anticorpos específicos e a doença inflamatória intestinal. Os anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) estão presentes em 50 a 70% dos doentes com doença de Crohn e entre 6 a 14% dos doentes com retocolite ulcerativa (BRUINING DH, LOFTUS EV, 2007). Os anticorpos ASCA raramente se expressam em doentes sem doença inflamatória intestinal, possuindo elevada especificidade para doença de Crohn

(PAPP et al, 2008). Os anticorpos ASCA podem ser úteis no diagnóstico diferencial com a retocolite ulcerativa, com outras colites ou na investigação de um quadro de diarreia crônica. Os anticorpos p-ANCA (antineutrophil cytoplasmatic autoantibodies) também foram associados com a retocolite ulcerativa (YANG, 1995).

Os métodos de imagem têm um papel importante no diagnóstico da doença inflamatória intestinal. A sua utilização permite não somente confirmar o diagnóstico, como avaliar a extensão e a gravidade da doença e suas complicações. Os exames de contraste com bário são importantes na avaliação da extensão da doença, no diagnóstico diferencial entre a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa e na avaliação morfológica de estenoses ou fístulas (SANDS BE, 2002). Na avaliação do intestino delgado, o trânsito intestinal constitui o método utilizado no nosso serviço e amplamente com alta sensibilidade e especificidade. As técnicas de tomografia computadorizada e ressonância magnética nuclear são capazes de demonstrar o espessamento segmentar da parede intestinal, estenoses ou dilatações pré-estenóticas, lesões extraluminais e complicações como fístulas, abscessos e inflamação focal.

A colonoscopia na atualidade suplanta o clister opaco na avaliação do cólon (SANDS BE, 2002). As indicações para a endoscopia na doença inflamatória intestinal incluem: 1. o diagnóstico precoce e diferencial entre a doença de Crohn, a retocolite ulcerativa e outras doenças inflamatórias do cólon de origem infecciosa; 2. avaliação inicial e perioperatória da extensão da doença; 3. avaliação da atividade da doença; 4. avaliação da recidiva pós-cirúrgica.

Os dados obtidos por histologia são habitualmente mais confirmatórios da doença inflamatória intestinal. A inflamação focal do tubo digestivo constitui um dos aspectos mais importantes da doença de Crohn, bem como a sua marcante variação ao longo do tubo digestivo. O aspecto focal da inflamação difere claramente do padrão de inflamação difuso característico da retocolite ulcerativa. O local da biópsia é de importância fundamental.

## **1.2 DOENÇA DE CROHN: CONSIDERAÇÕES GERAIS**

### **1.2.1. Definição e localização**

A doença de Crohn é uma desordem crônica, recorrente, caracterizada por inflamação transmural da mucosa, que pode envolver qualquer segmento do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus (PODOLSKI, 2002). Um terço dos casos da doença de Crohn acomete somente o intestino delgado, mais comumente o íleo terminal (SANDS BE, 2002). Metade de todos os casos envolve o intestino delgado e o cólon, mais frequentemente o íleo terminal e o cólon ascendente proximal (ileocolite). Em 20% dos casos, somente o cólon é envolvido. Um terço dos pacientes tem doença perianal associada: fístulas, fissuras, abscessos (SANDS BE, 2002). Um pequeno número de pacientes tem envolvimento da boca ou do trato gastrointestinal superior (SANDS BE, 2002).

### **1.2.2. História**

Em 1761, Morgagni descreveu a inflamação intestinal característica da doença de Crohn (KIRSNER JB, 1988). Em 1932, a publicação marco de Crohn, Ginzburg e Oppenheimer denomina a ileíte terminal uma entidade crônica e distinta. Esse termo “ileíte terminal” caiu em desuso uma vez observado que o processo patológico pode envolver o cólon. Então o termo “enterite regional” foi adotado, mostrando a natureza focal do processo, porém o termo também falhou em descrever os diferentes sítios de envolvimento dentro do trato gastrintestinal (KIRSNER JB, 1988). Por fim, o termo “doença de Crohn” foi adotado para englobar as diferentes apresentações clínicas desse processo patológico (SANDS BE, 2002).

### **1.2.3. Patogênese**

A inflamação da mucosa na doença inflamatória intestinal é desencadeada por antígeno, que se acredita ser de natureza bacteriana (FIOCCHI C, 1998). Células apresentadoras de antígeno, que incluem os macrófagos processam o antígeno e o apresentam num contexto da molécula de HLA classe II a células T CD4 levando a ativação e diferenciação (FIOCCHI C, 1998). Os linfócitos T se diferenciam em Th auxiliares 1, 2, 3. A interleucina 10 e o fator de crescimento tumoral beta liberados localmente pelos linfócitos Th 3 diminuem a inflamação. A interleucina 4 leva à diferenciação do linfócito Th 2 enquanto a interleucina 12 promove a diferenciação de linfócito Th 1. Macrófagos são estimulados pelo interferon gama, que é produzido pelos linfócitos Th 1, levando à liberação subsequente de interleucina 12, fator de necrose tumoral e outras citocinas pró inflamatórias. Células não imunes

também modulam a resposta imune. Fibroblastos produzem interleucina 11 e outras citocinas regulatórias; neurônios ajudam a regular a resposta imune estimulando a liberação de histamina dos mastócitos, e a secreção de substância P, ambos são responsáveis pelo aumento da permeabilidade vascular localmente. Granulócitos e células mononucleares são recrutadas para a mucosa de uma forma altamente coordenada através da expressão de integrinas nos leucócitos e moléculas de adesão como a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1). Uma vez presentes na mucosa, essas células liberam substâncias proinflamatórias e de injúria que incluem prostaglandinas, leucotrienos, proteases, metabólitos reativos de oxigênio e óxido nítrico (FIOCCHI, 1998). Finalmente o reparo da mucosa pode ocorrer através de um processo de restituição e reparo (FIOCCHI, 1998).

#### **1.2.4. Apresentação clínica**

A apresentação da doença de Crohn pode ser muito variável dependendo da localização no trato gastrointestinal e da intensidade da inflamação, bem como da presença de complicações intestinais e extraintestinais (SANDS BE, 2002). Os sintomas mais comuns são dor abdominal, diarreia, febre, perda de peso (SANDS BE, 2002). Fadigabilidade fácil ocorre em decorrência da perda de peso e má nutrição. Febre, usualmente de baixo grau, associa-se com a doença ativa, podendo ocasionalmente ser a apresentação inicial. Diarreia é o sintoma mais comum entre os pacientes com doença de Crohn e sua etiologia é multifatorial (SANDS BE, 2002). Os fatores que contribuem para a diarreia são a alteração da absorção e secreção de

fluidos e eletrólitos, bem como o aumento da permeabilidade da mucosa. Na doença de Crohn, os fatores responsáveis pela perda de peso e má nutrição são a anorexia, náusea e vômitos. Em crianças a má nutrição pode se manifestar através do retardo do crescimento (COLOMBEL et al, 1996). Anemia é encontrada em um terço dos casos sendo conseqüência principalmente da deficiência de ferro (COLOMBEL et al, 1996). Ocorre também a anemia macrocítica devido a deficiência de vitamina B12; deficiência esta conseqüente à própria doença ou ressecção ileal ou menos comumente à deficiência de folato (COLOMBEL et al, 1996). A anemia também pode ocorrer devido à produção aumentada de interferon gama, fator de necrose tumoral e interleucina 1 que inibem a produção de eritropoetina. Ocorrem diversas complicações na doença de Crohn (COLOMBEL et al, 1996). Entre as complicações da doença podemos citar: 1. formação de abscessos com febre e leucocitose, constituindo uma urgência médica e necessitando tratamento apropriado; 2. obstrução intestinal secundária a inflamação ativa ou estreitamento fibrótico crônico, também uma urgência médica; 3. fístulas: a maioria são assintomáticas e não necessitam de terapia específica. As fístulas são manifestações freqüentes da natureza transmural da doença de Crohn; 4. doença perianal: fissuras, fístulas (as fístulas perianais ocorrem em 15 a 35% dos pacientes), abscesso perianal; 5. estenoses: representam inflamação de longa data, são usualmente assintomáticas, até o diâmetro intestinal ser pequeno o suficiente para causar obstrução, 6. carcinoma: pacientes com doença de Crohn extensa do cólon têm uma chance aumentada de desenvolver câncer de cólon. Recomenda-se colonoscopia de rotina para

detectar displasia ou câncer em pacientes com 8 anos de doença; 7. hemorragia: não é comum na doença de Crohn; 8. má absorção.

### **1.3. RETOCOLITE ULCERATIVA: CONSIDERAÇÕES GERAIS**

#### **1.3.1. Definição e localização**

A retocolite ulcerativa é uma doença crônica e debilitante caracterizada por uma inflamação da mucosa colônica. Mais frequentemente diagnosticada em pacientes com idade entre 15 e 30 anos, pode se apresentar em qualquer idade (JEWELL DP, 2002). Nos EUA e na Europa Ocidental, a incidência (prevalência) é aproximadamente 7 (200)/100000 (JEWELL DP, 2002). Mulheres e homens são igualmente afetados. A retocolite ulcerativa tem um curso recidivante; sintomas comuns são dores abdominais e diarreia sanguinolenta. As hipóteses correntes sobre a patogênese da retocolite ulcerativa são: predisposição genética anormal, resposta excessiva aos triglicerídeos da dieta, agentes infecciosos desconhecidos e um sistema imune da mucosa inadequadamente regulado contra a flora intestinal fisiológica (PODOLSKY DK, 2002).

A retocolite ulcerativa pode afetar qualquer parte do cólon, mas é freqüentemente restrita ao lado esquerdo (JEWELL DP, 2002). O envolvimento retal está quase sempre presente. Em cerca de 30% dos pacientes com retocolite ulcerativa, a lesão se estende até a flexura esplênica, que é definida como colite esquerda ou distal. Apenas 15% dos pacientes apresentam uma

colite extensa, ou seja uma inflamação que se estende além da flexura esplênica (JEWELL DP, 2002).

Entretanto, extensões proximais subseqüentes eventualmente ocorrem em aproximadamente 35% dos pacientes com proctite ou colite distal (JEWELL DP, 2002). A retocolite ulcerativa é uma doença inflamatória idiopática que envolve a superfície da mucosa do cólon, resultando em friabilidade e erosões com sangramento (JEWELL DP, 2002). Aproximadamente um terço dos pacientes tem doença restrita a região retosigmóide (proctosigmoidite), um terço tem doença que se estende à flexura esplênica (colite do lado esquerdo) e um terço tem doença que se estende mais proximalmente (colite extensa). Há uma correlação entre a extensão da doença e a gravidade dos sintomas. Na maioria dos pacientes, a extensão do envolvimento colônico não progride com o tempo.

### **1.3.2. História**

A doença foi primariamente reconhecida como entidade diferente da disenteria bacilar em 1859 por Samuel Wilks, que descreveu a colite idiopática e a distinguiu da disenteria bacilar (KIRSNER JB, 1988). Em 1909, Hawkins descreveu precisamente a doença e seu curso natural. A primeira descrição mais completa da doença foi feita por Arthur Hurst, que descreveu a sigmoidoscopia e diferenciou claramente a retocolite ulcerativa da disenteria bacilar (JEWELL D, 2002).

### **1.3.3. Apresentação clínica**

Em geral, a doença é caracterizada por períodos de crises e remissões. A apresentação clínica é muito variável. Diarréia com sangue é a principal manifestação (JEWELL DP, 2002). A maioria dos pacientes com doença ativa se queixa de diarréia. No entanto, a diarréia nem sempre está presente. Pacientes com proctite ou proctosigmoidite podem se apresentar com constipação. Múltiplos mecanismos estão envolvidos na patofisiologia da diarréia, porém a incapacidade de absorver sal e água é o fator predominante (JEWELL DP, 2002). Outros sintomas são dor abdominal, urgência fecal, tenesmo, sangramento retal. Há um risco aumentado de câncer de cólon com doença proximal ao cólon sigmóide (JEWELL DP, 2002). Os pacientes podem apresentar taquicardia, anemia por deficiência de ferro, perda de peso, desidratação, candidíase oral ou ulceração da mucosa oral, baqueteamento dos dedos (manifestação de doença crônica). O abdômen pode estar distendido e timpânico, e os sons intestinais reduzidos. Em pacientes que apresentaram colite por mais de 10 anos, o risco de desenvolver câncer de cólon aumenta aproximadamente 0,5-1% ao ano (JEWELL DP, 2002). Na maioria dos pacientes, a doença é controlada com a terapia médica sem necessidade para cirurgia. A maioria não requer hospitalização. Pacientes com doença grave apresentam entre 6 a 10 episódios de diarréia sanguinolenta por dia, resultando em anemia grave, hipovolemia, desnutrição, e hipoalbuminemia (RAO et al, 1988). Essa parcela de pacientes com doença mais grave requer cirurgia, que resulta em cura da doença (RAO et al, 1988).

A retocolite ulcerativa é um distúrbio sistêmico. Pacientes frequentemente sofrem de astenia e perda ponderal. Em geral, mais da metade

dos pacientes será acometida por uma das várias manifestações extraintestinais, que diminuem consideravelmente a qualidade de vida, particularmente durante as fases ativas da doença.

#### **1.3.4. Colonoscopia**

A colonoscopia é útil em determinar a extensão da doença. Múltiplos sítios devem ser biopsiados para mapear a extensão histológica e confirmar o diagnóstico. Na doença leve verifica-se edema, perda da vascularidade e hemorragias focais (JEWELL DP, 2002). Na doença grave há perda da vascularização, hemorragia e pus; o sangramento é espontâneo (JEWELL DP, 2002).

#### **1.3.5. Radiologia**

A radiologia do abdômen na doença grave mostra que a margem do cólon é edemaciada e irregular e as alças intestinais são distendidas (BARTRAM CI, 1983). O cólon inflamado raramente contém fezes. O paciente com doença colônica esquerda pode se apresentar com constipação proximal. Assim, o raio X simples de abdômen pode dar informações sobre a extensão da doença. O trânsito intestinal foi amplamente usado nos nossos pacientes e é um método utilizado com alta sensibilidade e especificidade.

#### **1.3.6. Tratamento**

O tratamento medicamentoso consiste de mesalamina gradativa, oral ou tópica, (ou seu derivado mesalazina), corticosteróides e imunossupressores (6-mercaptopurina, azatioprina e ciclosporina) (JEWELL DP, 2002). Se existe atividade muito limitada da doença, probióticos são igualmente eficazes à mesalazina. Em pacientes cuidadosamente selecionados, a plasmaférese dos leucócitos ou tratamento com anticorpos específicos monoclonais podem trazer benefícios (OLDENBURGB, HOLMMES, 2005). Pacientes com retocolite ulcerativa apresentam maiores chances de desenvolvimento de câncer colorretal (DE DOMBAL et al, 1966). Dessa maneira, proctocolectomia é recomendada em qualquer caso de neoplasia intraepitelial em um pólipó que não possa ser removido endoscopicamente, ou se uma neoplasia intraepitelial de alto grau está presente na mucosa lisa (PODOLSKY DK, 2002).

#### **1.4. MANIFESTAÇÕES EXTRAINTESTINAIS DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

Complicações e manifestações extraintestinais afetam vários órgãos, essas complicações podem preceder ou seguir o diagnóstico da doença inflamatória intestinal (PODOLSKY DK, 1991). Estima-se que um quarto dos pacientes com doença de Crohn se apresenta com manifestações extraintestinais (VELOSO et al, 1996). Um quarto dos pacientes afetados irão apresentar mais de uma complicação extraintestinal (VELOSO et al, 1996).

Entre as manifestações extraintestinais podemos citar:

1. **Manifestações artríticas** são comuns e são observadas mais frequentemente em pacientes com doença de Crohn que em

pacientes com retocolite ulcerativa (ROTHFUSS et al, 2006). As articulações são envolvidas em um padrão assimétrico e migratório (DANZI JT, 1988). Na maioria, os sintomas artríticos ocorrem durante a exacerbação dos sintomas intestinais. Joelhos e tornozelos são afetados primariamente (ORCHARD TR, 1998). Cotovelos, punhos, articulações interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas e metatarsofalangeanas são também acometidas (ORCHARD TR, 1998). A ressecção ileocecal parece reduzir os sintomas artríticos (SANDS B, 2002). Artropatias axiais são menos comuns, ocorrendo em 3 a 6% dos pacientes com doença intestinal inflamatória. Pode ser observada espondilite anquilosante que se apresenta com dor lombar e rigidez matinal que melhora com o exercício (DANZI JT, 1988). Corticóides usados no tratamento da doença inflamatória intestinal podem causar dor óssea (ORCHARD TR, 1998). Necrose asséptica do quadril ou outras juntas pode ocorrer com ou sem corticóides e pode ser debilitante (ORCHARD TR, 1998).

2. **Manifestações cutâneas** comuns são o eritema nodoso (Figura 1), e o pioderma gangrenoso (LEBWOHL M, LEBWOHL O 1998). Não são encontradas somente na doença inflamatória intestinal e seu achado não é específico nem da doença de Crohn nem na

Figura 1:

Foto ilustrando paciente com nódulos subcutâneos dolorosos, violáceos/avermelhados característicos de eritema nodoso em paciente com doença de Crohn. Tais lesões são mais comuns em mulheres com doença de Crohn e mimetizam a atividade da doença. A presente foto foi copiada do site <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1925026>, sendo cortesia do departamento de Dermatologia da Mayo Clinic e de domínio público.



retocolite ulcerativa. O eritema nodoso frequentemente se apresenta durante exacerbações da doença intestinal e tende a melhorar com o tratamento da doença de base (LEBWOHL M, LEBWOHL O 1998). Úlceras aftosas da boca são comuns em pacientes com doença inflamatória intestinal com uma prevalência de 2 a 50% (LEBWOHL M, LEBWOHL O 1998).

3. **Manifestações oculares** incluem a epiesclerite (figura 2), que não afeta a acuidade visual. Os episódios de epiesclerite ocorrem em associação com a atividade da doença (HOPKINS DJ et al, 1974). A esclerite que envolve camadas mais profundas do olho ocorre em paralelo com a doença intestinal ativa (LYONS, ROSENBAUM, 1997). Além disso, destacam-se a conjuntivite e a uveíte anterior que se apresenta com visão turva, fotofobia, preservação da acuidade visual a menos que o segmento posterior seja envolvido (LYONS, ROSENBAUM, 1997). Outra complicação ocular é a cegueira noturna resultante da má absorção de vitamina A (HOPKINS et al, 1974).
4. **Manifestações hepatobiliares:** colelitíase ocorre em cerca de 25% dos casos de doença inflamatória intestinal. A colangite esclerosante primária é mais frequente na retocolite ulcerativa, podendo estar presente também na doença de Crohn, especialmente nos pacientes com doença colônica (VELOSO et

Figura 2:

Foto ilustrando paciente com epiesclerite (inflamação da camada vascular diretamente abaixo da conjuntiva que se apresenta como vermelhidão em um ou em ambos os olhos, prurido e dor à palpação. A presente foto foi copiada do site <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1925026>, tendo sido cortesia do Departamento de Oftalmologia da Mayo Clinic.



al,1996). A manifestação hepática mais reconhecida é a esteatose do fígado (infiltração gordurosa). Entre as complicações hepatobiliares incomuns são citadas a hepatite crônica ativa, cirrose e carcinoma dos ductos biliares (DANZI JT, 1988).

5. **Manifestações vasculares:** a doença tromboembólica (tromboflebite de veias profundas, ou embolismo pulmonar) foi identificada tanto na doença de Crohn, como na retocolite ulcerativa (JACKSON et al, 1997). Os pacientes se apresentam com tromboembolismo venoso e menos comumente com trombose arterial (JACKSON et al, 1997). Fatores que contribuem para um estado de hipercoagulabilidade são trombocitose, aumento dos níveis de fibrinogênio, deficiência do fator VIII, antitrombina III, proteína S relacionados a doença inflamatória ativa (JACKSON et al, 1997).
6. **Manifestações ósteo-esqueléticas:** osteopenia, com uma prevalência marcante de 40 a 50% (DANZI JT, 1988).
7. **Manifestações renais e genitourinárias:** cálculos de ácido úrico e oxalato são comuns na doença inflamatória intestinal (DANZI JT, 1988). Devido à má absorção de gorduras, o cálcio se liga a ácidos graxos livres, resultando em aumento do oxalato e formação de cálculos de oxalato. Por sua vez, cálculos de ácido úrico resultam da desidratação e do estado hipermetabólico.

Outras complicações mais raras são a nefropatia membranosa, a glomerulonefrite e a amiloidose renal (DANZI JT, 1988).

8. **Manifestações hematológicas:** anemia por deficiência vitamínica (B12 e ácido fólico) e a doença hemolítica (DANZI JT, 1988).
9. **Outras manifestações:** o envolvimento subclínico pulmonar pode ser muito mais freqüente que o aparente, talvez refletindo inflamação brônquica (DANZI JT, 1988). A pleuropericardite é uma manifestação extraintestinal rara. A efusão no pericárdio é usualmente leve ou moderada (DANZI JT, 1988). Cardiomiopatia pode ocorrer em decorrência da deficiência de vitaminas em pacientes com marcante má absorção. A pancreatite aguda e a insuficiência pancreática também têm sido relatadas (DANZI JT, 1988).

## 1.5 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Há poucos relatos sobre o envolvimento neurológico associado com a doença inflamatória intestinal (LOSSOS et al, 1995; GONDIM et al, 2005, SCHEID & TEICH, 2007). Os distúrbios neurológicos associados são mais comuns do que os esperados e seguem um padrão diferente de acometimento na doença de Crohn e na retocolite ulcerativa. Lossos et al relataram em 1995 o primeiro grande estudo retrospectivo de pacientes com doença inflamatória

intestinal e envolvimento neurológico. Nesse estudo, (N=638), 3% (N=19) dos pacientes com doença inflamatória intestinal apresentaram disfunção neurológica não relacionada a causas iatrogênicas reconhecidas, ou a uma deficiência nutricional ou metabólica reconhecida (LOSSOS et al, 1995). Os pacientes com distúrbios neurológicos apresentaram principalmente distúrbios de nervos periféricos (31,5% dos pacientes com complicações neurológicas), envolvimento muscular (miastenia gravis e miopatia) foi confirmado em 16% dos pacientes com complicações neurológicas e destes 21% apresentaram doença cerebrovascular e 26% mielopatia. Também há relatos de outros distúrbios neurológicos como a esclerose múltipla, síncope, estado confusional, desordens extrapiramidais. Nesse estudo, Lossos observou que a associação da doença inflamatória intestinal com complicações neurológicas ocorre usualmente após o diagnóstico da doença inflamatória intestinal e raramente coincide com exacerbações da doença intestinal, sendo um pouco mais freqüente em homens. Lossos refere que o envolvimento do sistema nervoso periférico ocorre mais comumente na retocolite ulcerativa, enquanto a miopatia e a mielopatia são mais freqüentes na doença de Crohn.

A patogênese das complicações neurológicas na doença inflamatória intestinal é desconhecida. Anormalidades da imunidade celular e humoral foram observadas. Essas alterações podem estar implicadas de forma semelhante em pacientes com distúrbios neurológicos.

## **1. Patogênese das manifestações neurológicas**

Três principais manifestações neurológicas são descritas na literatura:

- 1) Doença cérebro-vascular como consequência de trombose e tromboembolismo;
- 2) Vasculite cerebral e sistêmica;
- 3) Provável neuropatia imuno-mediada e desmielinização cerebral.

Com exceção do tromboembolismo e da perda auditiva neural, há evidências para uma relação causal baseada simplesmente em relatos de caso ou séries retrospectivas de casos clínicos. Considerando as manifestações do sistema nervoso central, semelhanças entre os distúrbios da substância branca associados à doença inflamatória intestinal e à encefalomielite disseminada aguda são óbvios.

## **2. Fisiopatologia das manifestações neurológicas**

Fisiopatologicamente, os distúrbios do sistema nervoso central e periférico em associação com a doença inflamatória intestinal podem ser relacionados à no mínimo seis mecanismos diferentes, que podem estar presentes isolados ou combinados: 1) má-absorção e desnutrição, particularmente deficiências vitamínicas; 2) agentes metabólicos tóxicos; 3) infecções como complicação da imunossupressão; 4) efeitos colaterais dos medicamentos ou terapias; 5) tromboembolismo e 6) anormalidades imunológicas.

## **3. Manifestações da doença inflamatória intestinal no Sistema Nervoso Periférico**

Como foi mencionado acima, causas bem conhecidas de neuropatias periféricas por deficiências vitamínicas e certos medicamentos devem ser diferenciadas do envolvimento primário do sistema nervoso periférico na doença inflamatória intestinal. Exposições repetidas e prolongadas a esteróides podem causar miopatias, que precisam ser diferenciadas de um envolvimento predominante de fibras grossas motoras em alguns pacientes específicos (OWCZAREK et al, 2005).

Entre os distúrbios do Sistema Nervoso Periférico descritos como manifestações extraintestinais da doença inflamatória intestinal destacam-se as neuropatias desmielinizantes inflamatórias aguda e crônicas, as neuropatias axonais motoras e sensitivas, a plexopatia braquial, a neuropatia autonômica, a neurite ótica, a perda auditiva neural e a miopatia inflamatória (LOSSOS et al, 1995). Não estão disponíveis dados epidemiológicos suficientes na literatura. No entanto, Gondim e colaboradores acreditaram que neuropatias periféricas estão entre as mais freqüentes desordens neurológicas na doença inflamatória intestinal (GONDIM et al, 2005).

### **3a. Neuropatias desmielinizantes e axonais**

Na nossa revisão da literatura, não existia até o presente trabalho nenhum dado prospectivo sobre a associação de neuropatias periféricas e doença inflamatória intestinal. Um pequeno estudo, publicado na forma de resumo incluiu 16 pacientes. Durante um acompanhamento relativamente curto de 3 anos, os autores não encontraram nenhum paciente com evidências clínicas de neuropatia periférica. Um paciente apresentou achados

eletrofisiológicos anormais, entretanto não foi estabelecido se o paciente tinha retocolite ulcerativa ou doença de Crohn. Sete pacientes tinham achados anormais em testes cardiovasculares compatíveis com disfunção autonômica. A especificidade dessas observações não está clara e ainda não existem informações se eles eram pacientes com retocolite ulcerativa ou doença de Crohn (CRESPI et al, 1994). Existem dois grandes estudos retrospectivos incluindo séries de casos com 9 e 15 pacientes com retocolite ulcerativa, respectivamente (LOSSOS et al, 1995; GONDIM et al, 2005). No primeiro estudo, 6 de nove pacientes com retocolite ulcerativa apresentaram desordens em nervos periféricos, principalmente polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (LOSSOS et al, 1995). Importante observar que todos os pacientes com doença inflamatória intestinal do estudo com neuropatias periféricas tinham retocolite ulcerativa (LOSSOS et al, 1995). No segundo estudo, um total de 33 pacientes apresentaram neuropatia periférica, entre esses pacientes 15 tinham retocolite ulcerativa e 18 tinham doença de Crohn (GONDIM et al, 2005)

### **3b. Perda auditiva neural**

Perda auditiva por acometimento do nervo vestibulo-coclear provavelmente representa outra manifestação imunológica da doença inflamatória intestinal (AKBAYIR et al, 2005). De acordo com estudos prospectivos, a perda auditiva na doença inflamatória intestinal é com frequência silenciosa clinicamente (AKBAYIR et al, 2005), o que deve explicar a baixa prevalência entre os relatos de pacientes neurológicos. Portanto, perda

auditiva neural deveria ser melhor investigada na comunidade neurológica e otorrinolaringológica como uma possível manifestação da doença inflamatória intestinal.

#### **4. Manifestações da doença inflamatória intestinal no Sistema Nervoso Central**

##### **4a. Tromboembolismo e doença vascular-cerebral**

Desde a década de 1930, tromboes venosas e arteriais complicando a doença inflamatória intestinal foram relatadas (BARGEN et al, 1936). Relatos de acidentes vasculares cerebrais isquêmicos e tromboes venosas/dos seios venosos cerebrais se seguiram (KEHOE et al, 1964). Os primeiros estudos sistemáticos com uma pequena série de pacientes foram publicados no final da década de 1970 (MAYEUX et al, 1978; SCHNEIDERMANN et al, 1979). Para explicar a etiologia, um estado de hipercoagulabilidade não específico bem como uma vasculite cerebral foram propostos (LOSSOS et al, 1995; JOHNS DR, 1991). Foi observado que pacientes com doença inflamatória intestinal têm 3 a 4 vezes maior chance de tromboembolismo (incidência de aproximadamente 6,5%) (MIEHSLER et al, 2004), o que parece ser independente da associação com os fatores de riscos procoagulantes clássicos tais como imobilização, cirurgia, terapia esteroidal e outros. Em um outro estudo, a incidência de tromboembolismo sistêmico foi aproximadamente 6 vezes maior, sugerindo que uma grande proporção de casos permanece clinicamente não diagnosticada (GRAEF et al, 1966). A cascata de coagulação, tanto quanto a fibrinólise e as funções plaquetárias são alteradas na doença

inflamatória intestinal, resultando em um estado protrombótico generalizado (TWIG et al, 2005). Entretanto, nem a prevalência elevada de distúrbios com hipercoagulabilidade conhecidos nem a correlação com a doença ativa foram de forma inequívoca comprovados entre os pacientes com doença inflamatória intestinal (MIEHSLER et al, 2004).

Como resultado de processos de má-absorção e do uso de medicações como agentes que depletam folato, pacientes com doença inflamatória intestinal tendem a desenvolver hiperhomocisteinemia (OLDENBURG et al, 2005). São amplamente reconhecidas evidências de uma relação causal entre a concentração de homocisteína, aterotromboses, acidentes vasculares cerebrais isquêmicos e leucoaraiose (WELCH, LOSCALZO, 1998).

#### **4b. Epilepsia**

Apesar de uma associação entre epilepsia e doença inflamatória intestinal ter sido relatada em alguns artigos de revisão (SKEEN MB, 2002), em pequena série de casos, e relatos de casos (GENDELMAN et al, 1982), esse assunto foi completamente negligenciado em outras revisões de doenças neurológicas e manifestações extraintestinais da doença inflamatória intestinal (HOFFMANN, KRUIS, 2004). Entretanto, nenhuma dessas publicações aborda a potencial associação entre doença inflamatória intestinal e epilepsia especificamente. Além disso, a associação entre epilepsia e doença inflamatória intestinal, parece ser preferencialmente com doença de Crohn, não com colite ulcerativa (ELSEHETY, BERTORINI, 1997).

#### **4c. Mielopatia**

A mielopatia, que se apresenta clinicamente como paraparesia espástica simétrica lentamente progressiva na ausência de um nível sensitivo espinhal foi ocasionalmente relatada em associação com retocolite ulcerativa (LOSSOS et al, 1995). Uma relação entre a resposta alterada de linfócitos Th 1 e mielopatia foi proposta (TAKEGOSHI et al, 1991). Como em outras manifestações centrais da doença inflamatória intestinal, uma origem inflamatória imuno-mediada foi sugerida, mas relações possíveis com o uso de medicações e deficiências nutricionais foram também propostas (HOFFMANN, KRUIS, 2004; LOSSOS et al, 1995).

#### **4d. Vasculite cerebral**

A vasculite cerebral, sistêmica e órgão-específica (PANDIAN et al, 2006), também foi repetidamente relatada em associação com a doença inflamatória intestinal, entretanto não há estudos sistemáticos. Somando-se ao tromboembolismo, a vasculite pode ser uma causa adicional de acidente vascular cerebral, ligando os mecanismos patológicos imunes suspeitos à doença cerebrovascular.

Com respeito à patogênese da vasculite na doença inflamatória intestinal, a maioria dos autores admite mecanismos imuno-mediados, possivelmente por susceptibilidade genética e subtipo do HLA, citotoxicidade mediada por linfócitos T ou deposição de imunocomplexos (DANESE et al, 2005; NELSON et al, 1986).

Em resumo, parece haver uma condição clínica heterogênea com possível envolvimento neurológico multifocal. As respectivas manifestações neurológicas podem ocorrer independentemente da atividade da doença intestinal e podem também anteceder seu aparecimento (LOSSOS et al, 1995).

#### **4e. Distúrbios desmielinizantes: esclerose múltipla e encefalomielite aguda disseminada**

Esclerose múltipla e encefalomielite disseminada aguda são considerações importantes em pacientes com doença inflamatória intestinal. Esclerose múltipla tem sido repetidamente associada com a doença inflamatória intestinal em estudos epidemiológicos e na neuroimagem (BERNSTEIN et al, 2005). No entanto, como os critérios diagnósticos atuais para esclerose múltipla são mais confiáveis do que os critérios previamente usados, é possível que nem todos os pacientes em que uma associação foi suspeitada tendo como base os critérios anteriores, fossem realmente portadores de esclerose múltipla ao invés de outra doença semelhante.

Recentemente, anticorpos monoclonais contra o fator de necrose tumoral alfa (infliximab, etanercept) e contra as integrinas alfa4 (natalizumab) foram introduzidos no tratamento da doença inflamatória intestinal. No entanto, essas terapias carregam o risco de efeitos adversos graves. Entre esses foram descritos a indução de linfoma, infecções oportunistas ou a reativação de infecções latentes como a tuberculose, bem como desmielinização do sistema nervoso central e neurite óptica (THOMAS et al, 2004; COLOMBEL et al,

2004). O advento da leucoencefalopatia multifocal progressiva em pacientes em tratamento com natalizumab é também alarmante (BERGER, KORALNIK, 2005). Levando em consideração a existência de vários estudos que mostram uma relação entre a doença inflamatória intestinal e o aumento da prevalência de desordens autoimunes neurológicas e não neurológicas, um reconhecimento dessas potenciais interações medicamentosas se faz necessário.

Tendo em vista que as manifestações neurológicas na doença de Crohn e na retocolite ulcerativa foram pouco descritas até o momento, apenas em relatos de casos e séries retrospectivas, o nosso trabalho se propõe a estudar prospectivamente a prevalência e os fatores de risco das manifestações neurológicas em uma coorte de pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa.

## **2. OBJETIVOS**

O presente trabalho tem como objetivos:

**Estudar:**

1. prospectivamente a incidência e a **prevalência** das manifestações neurológicas em uma coorte de pacientes com doença inflamatória intestinal
2. os **fatores de risco** para o desenvolvimento das várias manifestações neurológicas da doença de Crohn e retocolite ulcerativa, principalmente das polineuropatias
3. Caracterizar e avaliar a **gravidade dos diferentes subtipos de neuropatia periférica** em pacientes com doença inflamatória intestinal
4. Avaliar a **prevalência e gravidade de tremor** em pacientes com doença inflamatória intestinal, comparando com uma população de pacientes normais, através da realização de um teste de triagem padronizado (desenho de espirais de Arquimedes)
5. Estudar a existência de correlação entre gravidade do tremor na doença inflamatória intestinal e **diversas variáveis demográficas**: sexo, idade, uso de álcool, cigarros, cafeína, quantidade de cafeína, uso de medicações com ação no sistema nervoso central, presença de doenças neurológicas

### **3. PACIENTES E MÉTODOS**

### **3.1 PROTOCOLO 1:**

#### **Estudo das manifestações neurológicas em uma coorte de pacientes com doença inflamatória intestinal.**

##### ***Pacientes.***

O presente protocolo faz parte do estudo prospectivo, observacional iniciado em 2004 (NEURODII) que busca avaliar as manifestações neurológicas de uma coorte de pacientes com Doença Inflamatória Intestinal acompanhados no ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal do Hospital Universitário Walter Cantídio (Universidade Federal do Ceará). Tal protocolo foi aprovado pelos Comitês de Ética da Universidade Federal do Ceará e do Hospital César Cals (ver anexos) e fez parte das atividades de 2 projetos de pesquisa do CNPq e um projeto com financiamento do CNPq/Fundação Cearense de Pesquisa.

Estudamos prospectivamente a prevalência e incidência dos distúrbios neurológicos mais comumente descritos em pacientes com doença inflamatória intestinal na literatura (ver Introdução) no período de dezembro de 2004 a novembro de 2006. Todos os pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa acompanhados no Ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal do Hospital Walter Cantídio e no Ambulatório de Gastrenterologia do Hospital César Cals foram convidados a participar desse estudo. Quatro pacientes se

recusaram a participar ou descontinuaram (1 com doença de Crohn e 3 com Retocolite Ulcerativa). Após 2005, não obtivemos nenhum encaminhamento do Ambulatório de Gastreenterologia do Hospital César Cals. Após a inclusão de 5 pacientes do Ambulatório de Gastreenterologia do Hospital César Cals no estudo, cessamos a inclusão de novos pacientes do referido ambulatório.

Somente pacientes que receberam acompanhamento neurológico durante um período mínimo de um ano foram incluídos no estudo. Oitenta e dois pacientes consecutivos com doença de Crohn (N=31) ou retocolite ulcerativa (N=51), definidos por critérios amplamente revisados na literatura completaram o protocolo total de avaliação neurológica de pelo menos um ano. Os pacientes somente foram avaliados após concordância com a participação no estudo, sendo esta confirmada por assinatura de termo de consentimento esclarecido, após discussão do protocolo de pesquisa com pesquisadores do grupo. Utilizamos critérios clínicos, radiológicos, endoscópicos (incluindo endoscopia do trato gastrintestinal alta e baixa), bem como critérios patológicos (biópsia revisada por patologistas experientes) amplamente descritos na literatura (JEWEL et al. 1998 & KRONBLUTH et al. 1998).

### ***Metodologia da avaliação neurológica.***

A avaliação neurológica incluiu o preenchimento de questionários de avaliação padronizados (ver anexos) adaptados para a avaliação de queixas neurológicas específicas, indicativas de acometimento do sistema nervoso central e periférico, com questionários específicos para avaliação de disfunção

de nervos cranianos, detecção de transtornos neuromusculares e avaliação da presença de diversos tipos de cefaléia. Tal avaliação incluiu um exame neurológico completo, realizado por dois neurologistas com título de especialista emitidos pela Academia Brasileira de Neurologia (e também pela American Academy of Neurology). Além da entrevista neurológica padronizada, documentada em questionários específicos e exame neurológico, realizamos os seguintes procedimentos especializados:

1. Quantificação do limiar de vibração através do uso do diapasão de Rydel-Seiffer (Figura 3) cujos valores normais estão amplamente divulgados na literatura (Figura 3).
2. Teste manual para quantificação da força muscular dos principais grupos musculares, incluindo os músculos intrínsecos das mãos e musculatura distal dos membros inferiores, com gradação pelo Medical Research Council (MRC) de 0 a 5 (JAMES MA, 2007).
3. Avaliação muscular funcional, consistindo na avaliação da capacidade de levantar-se de uma posição sentada sem usar as mãos, andar em pontas dos pés ou nos calcanhares.

Os prontuários médicos de cada paciente também foram revisados e um sumário final resumindo os achados neurológicos foi preenchido para cada paciente (ver anexos). Uma bateria de testes sanguíneos foi solicitada, visto que pacientes com doença inflamatória intestinal apresentam múltiplas

Figura 3:

Foto do diapasão de Rydel-Seiffer utilizado no estudo NEURODII. Os valores normativos por idade dos escores do limiar de vibração nos membros superiores e inferiores estão descritos abaixo da foto.



Valores normais por faixa etária (MARTINA et al. 1998):

	Membros superiores		Membros inferiores
≤40 anos	≥6.5	≤40 anos	≥4.5
41-85	≥6.0	41-60 anos	≥4.0
>85	≥5.5	61-85 anos	≥3.5
		>85 anos	≥3.0

complicações médicas por deficiência nutricional ou por disfunção auto-imune. Tal bateria incluiu a realização de glicemia em jejum, teste de tolerância oral à glicose (75 g de glicose com medições até 120 minutos pós ingestão), hemograma completo, velocidade de hemossedimentação, fator antinuclear (FAN), fator reumatóide, dosagem de hormônios tireoideanos (TSH e T4 livre), CPK, uréia, creatinina, TGO, TGP, albumina sérica, níveis séricos de vitamina B12 e folato, eletroforese de proteínas séricas, VDRL, e teste sorológicos para hepatite B, C e HIV. A história do uso de medicamentos de cada paciente foi também documentada e incluiu documentação de tratamentos de risco para neuropatia periférica, tais como tratamento prolongado com metronidazol. Detalhes na história sobre o uso de cigarros, álcool, e abuso de drogas também foi documentada. Avaliações subseqüentes durante o acompanhamento na clínica de doença inflamatória intestinal foram agendadas de acordo com a necessidade/aparecimento de sintomas neurológicos, sendo que visitas periódicas em intervalos de pelo menos 3 meses foram realizadas, para completar o acompanhamento neurológico. Oferecemos a todos os pacientes a possibilidade da participação num estudo de coorte a longo prazo (NEURODII) que atualmente continua sendo realizado pelo mesmo grupo de pesquisadores.

Exames neurofisiológicos (potenciais evocados visuais, potenciais evocados somato-sensitivos nos membros superiores e inferiores, eletroneuromiografia, estudos de estimulação repetitiva, teste de quantificação sensitiva - QST) adicionais foram realizados nos pacientes de acordo com o aparecimento de sintomas clínicos e achados neurológicos. Entretanto,

Figura 4:

Foto do equipamento de quantificação dos limiares de vibração e da sensibilidade térmica para o frio (Quantitative Sensory Testing, WR Medical Electronics Co.) utilizado no presente protocolo. O presente equipamento foi o primeiro da região Norte-Nordeste, sendo um dos primeiros a ser utilizado no Brasil.



realizamos em todos os pacientes em acompanhamento neurológico (mesmo os assintomáticos) pelo menos um exame de eletroneuromiografia basal, que consistiu no seguinte protocolo: estudo de condução nervosa completo de pelo menos um membro superior e um membro inferior. O estudo da extremidade superior consistiu na avaliação das respostas motoras e sensitivas dos nervos mediano e ulnar, bem como de suas ondas F e da resposta sensitiva distal do nervo radial. Na extremidade inferior foram estudadas as respostas motoras dos nervos tibial e fibular com suas respectivas ondas F e a resposta sensitiva do nervo sural. Foi realizada também a avaliação contralateral das respostas motoras e sensitivas distais (latência e amplitude) com eletromiografia limitada ao estudo do músculo tibial anterior e gastrocnêmio. Estudos adicionais de avaliação das respostas mistas palmares dos nervos mediano e ulnar, bem como avaliação dos reflexos H, estudos de estimulação repetitiva, avaliação completa das respostas motoras e sensitivas do membro contralateral, bem como eletromiografia em um número maior de grupamentos musculares, incluindo protocolo para avaliação da presença de miopatias, foram realizados nos pacientes de acordo com as suas necessidades. Utilizamos nos diversos estudos um eletromiógrafo Compass, marca Nicolet, uma máquina para quantificação do limiar térmico para frio e da vibração (Quantitative Sensory Testing, Figura 4) marca WR Medical e duas máquinas para realização de potenciais evocados e eletroneuromiografia da marca Alvar. Baseado no perfil das queixas neurológicas e nos achados iniciais, um protocolo mais extenso de estudo de condução nervosa e eletromiografia foi conduzido, incluindo avaliação de 4 membros completa das neuropatias (parte sensitiva e motora) e avaliação dos músculos proximais pela eletromiografia.

Exames adicionais, incluindo dosagem de homocisteína, eletroforese de proteínas séricas, exames de imagem (tomografia computadorizada de crânio e ressonância magnética nuclear), além de testes neuropsicológicos e avaliação audiológica foram realizados de acordo com os achados iniciais da investigação neurológica. O diagnóstico de síndrome do túnel do carpo e de polineuropatia simétrica distal foi baseado nas diretrizes da Academia Americana de Neurologia (AD HOC SUBCOMMITTEE 1991; JABLECKI et al. 2002 & ENGLAND et al. 2005). Uma pequena quantidade de pacientes apresentou queixas neurológicas sensitivas positivas (parestésias tipo queimação, formigamento) ou negativas (hipoestesia ou anestesia) mesmo diante de estudos de condução nervosa normal. Esses pacientes receberam o diagnóstico de neuropatia de fibras finas ou mielopatia subclínica, diagnóstico este baseado na história clínica, exame neurológico, testes eletrodiagnósticos (potenciais evocados somato-sensitivos dos membros superiores e inferiores e/ou teste de quantificação sensitiva do limiar térmico para frio e limiar de vibração) de acordo com as definições amplamente estabelecidas na literatura das referidas entidades (GONDIM et al., 2005). Os pacientes classificados como polineuropatia sensitivo-motora axonal apresentaram alterações sensitivas e motoras pela história e/ou exame neurológico e neurofisiológico. A maioria dos pacientes com anormalidade motora nos estudos eletrodiagnósticos não apresentou fraqueza clínica ou sintomas motores significativos, caracterizando uma polineuropatia distal, dependente de comprimento, sem evidência de desmielinização nos testes eletrodiagnósticos na maioria dos casos. A presença de desmielinização foi determinada pela

avaliação dos estudos de condução nervosa de acordo com os critérios padrões previamente publicados (AD HOC SUBCOMMITTEE, 1991).

### ***Análise Estatística.***

As diversas variáveis demográficas foram analisadas por estatística descritiva. Os testes do Qui-quadrado e o teste de Mann-Whitney foram usados para a comparação entre variáveis que não obedecem distribuição normal (gaussiana). Para compararmos as variáveis que apresentaram distribuição normal, empregamos o teste t na comparação dos grupos com doença de Crohn e retocolite ulcerativa, com e sem disfunção neurológica e a análise de variância One-Way ANOVA para comparação de múltiplos grupos, seguida do teste de Student-Newmann Keuls. Comparações foram consideradas significativas com um  $P < 0.05$ .

### **3.2. PROTOCOLO 2:**

**Estudo comparativo sobre a prevalência e gravidade de tremor (detectada pelo teste das espirais de Arquimedes) em uma coorte de pacientes com doença inflamatória intestinal em comparação com voluntários sadios (controles).**

#### ***Pacientes.***

Noventa e quatro pacientes do estudo NEURODII, descritos no protocolo 1 e 41 voluntários sadios, acompanhantes dos referidos pacientes, foram submetidos à uma rápida avaliação neurológica para detectar a presença de tremor através do uso da técnica de screening de desenhos de espirais de Arquimedes, previamente descrita por Hafeman et al. 2006.

Informações demográficas (idade, sexo), bem como informações sobre as medicações então em uso, quantidade de cafeína (café, coca-cola) e bebidas alcoólicas ingeridas nas últimas 24 horas e no dia da avaliação, tabagismo e número de cigarros consumidos nas últimas 24 horas foram registradas em um questionário padronizado.

#### ***Metodologia da avaliação e quantificação da presença de tremor.***

Após a coleta dos dados demográficos, solicitamos a cada participante que copiassem uma figura na forma de uma espiral de Arquimedes em uma folha de papel ofício A4. Inicialmente solicitávamos que o indivíduo desenhasse com a mão direita e posteriormente com a mão esquerda, copiando um modelo

desenhado pelo pesquisador. Solicitávamos que o indivíduo iniciasse o desenho no centro da página, migrando para as bordas sem retirar a mão do papel. Cada indivíduo foi avaliado na posição sentada. As instruções foram todas ministradas em português, mediante tradução de protocolo previamente estabelecido (HAFEMAN et al. 2006). Oferecemos a todos os participantes do estudo NEURODII a oportunidade de participar no protocolo 2. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal do Ceará como parte da avaliação neurológica do estudo NEURODII. A assinatura de um termo de consentimento foi obtida para cada participante.

Cada jogo de espirais num total de duas por indivíduo (mão dominante e não dominante) foi posteriormente avaliado por um neurologista especializado em distúrbios de movimento (Dr. Elan Louis, Columbia University, Nova Iorque) que não possuía informações sobre o quadro clínico, nem sobre a exposição dos pacientes à cafeína, cigarro ou álcool (análise cega).

O neurologista utilizou uma escala padronizada, previamente publicada (HAFEMAN et al. 2006), com escores de 0 a 3 para graduar o tremor. Um escore de 0 significa ausência de tremor, 0.5 (tremor minimamente detectável), 1 (tremor leve), 1.5 (tremor leve a moderado), 2 (tremor moderado), 2.5 (tremor moderado a intenso) e 3 (tremor intenso).

### ***Análise Estatística.***

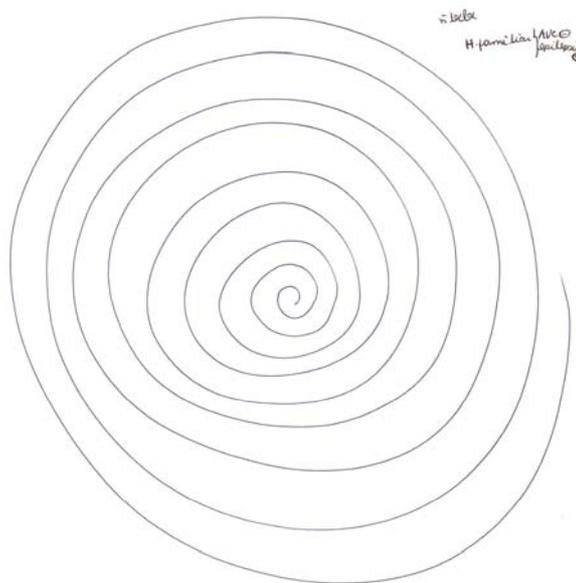
Para a análise estatística, utilizamos estatística descritiva dos diversos dados demográficos e inicialmente comparamos os resultados dos vários grupos através dos testes t de Student para variáveis com distribuição normal,

e o teste de Mann-Whitney para variáveis não paramétricas e variáveis categóricas. Algumas variáveis de exposição (por exemplo: uso de álcool, cafeína ou medicamentos) foram também submetidas a uma análise dicotomizada de 0 (ausência de uso naquele dia) ou 1 (utilizada no dia da avaliação). Os escores das espirais também foram divididos em 4 quartis e o quarto (mais alto) foi comparado com os três menores através de regressão logística. Realizamos também um estudo de correlação das diversas variáveis não paramétricas (teste de Spearman) e as notas das espirais nas mãos direita, esquerda, dominante, não dominante, mão com pior nota e somatório das notas das mãos direita e esquerda. Para tal fim, as variáveis de exposição foram dicotomizadas em 0 (ausência de uso naquele dia) ou 1 (utilizada no dia da avaliação), ou de acordo com a quantidade nas últimas 24 horas de exposição. Todos os dados foram analisados pelo programa de análise estatística Cricket Graph 4.0. Os rascunhos da análise estatística estão disponibilizados na secção de anexos. Exemplos das diferentes notas nas mãos direita ou esquerda serão disponibilizados a seguir (Figuras 5 e 6).

Figura 5:

Fotos ilustrando dois exemplos de espirais de Arquimedes da mão dominante (A) e não dominante (B) de paciente sem tremor (nota 0)

**A**



**B**

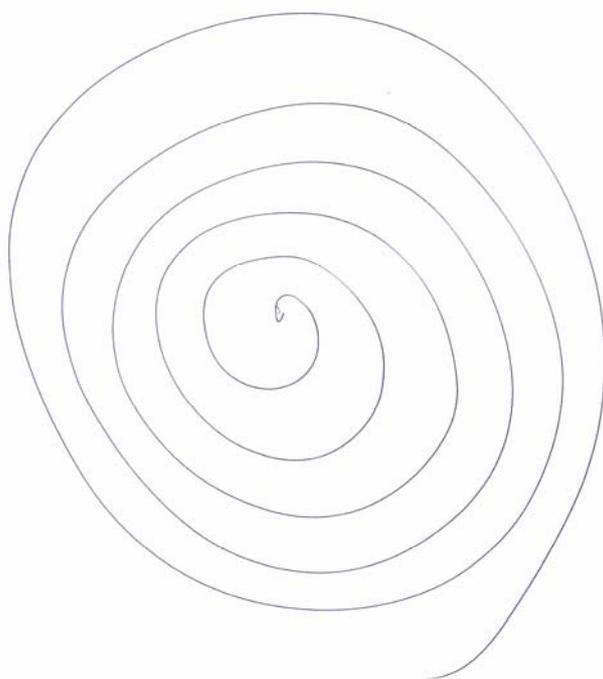
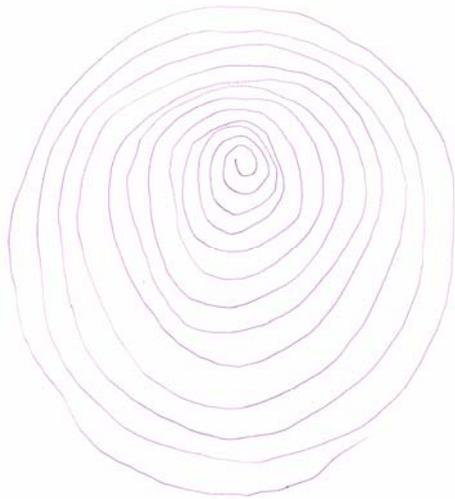


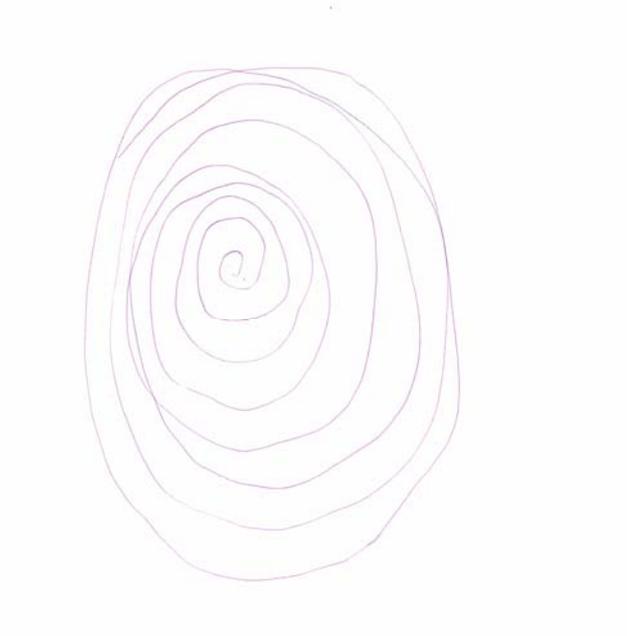
Figura 6:

Fotos ilustrando dois exemplos de espirais de Arquimedes da mão dominante (A) e não dominante (B) de paciente com tremor leve (nota 1)

**A**



**B**



## **4. RESULTADOS**

#### **4.1. PROTOCOLO 1:**

##### **Estudo das manifestações neurológicas em uma coorte de pacientes com doença inflamatória intestinal:**

Parte dos resultados do presente estudo foram publicados na forma de manuscrito completo (OLIVEIRA et al. 2008a) e foram também apresentados em 5 congressos nacionais e internacionais, com dois resumos publicados (GONDIM et al. 2005, OLIVEIRA et al. 2008b, ver também a secção de anexos).

##### ***a. Características demográficas & Exames laboratoriais.***

A tabela 1 compara os achados demográficos e laboratoriais em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa. Trinta e um pacientes com doença de Crohn e 51 pacientes com retocolite ulcerativa participaram do estudo, e realizaram avaliação neurológica completa e acompanhamento por um período de pelo menos 1 ano. Dois pacientes faleceram dentro de um ano após a avaliação inicial (1 com doença de Crohn e 1 com retocolite ulcerativa). Um paciente faleceu de acidente automobilístico e outro de causa desconhecida. Conforme pode ser observada na tabela 1, a distribuição por sexo foi semelhante nos dois grupos. Entretanto, houve diferença estatística entre pacientes com retocolite ulcerativa e doença de Crohn na idade e na percentagem de pacientes com índice de massa corporal (IMC) <18,5, característica de desnutrição. Pacientes com retocolite ulcerativa eram portanto

**Tabela 1.** Achados laboratoriais e demográficos em pacientes com Doença de Crohn (DC) e Colite Ulcerativa (RCU)

	DC	RCU
Fatores demográficos e de morbidade		
Número de pacientes	31	51
Proporção homem/mulher	16/15	24/27
Idade	39,2 ± 2,1	46,5 ± 2,2*
Idade de apresentação da doença	31,9 ± 2,0	38,7 ± 2,2
Tempo desde o diagnóstico (em anos)	5,2 ± 0,7	4,9 ± 0,5
Máxima perda de peso (kg)	-15,3 ± 2,1	-10,6 ± 1,2
Índice de massa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	22,2 ± 0,6	22,9 ± 0,5
Índices de massa corporal < 18,5	16,1%	7,8%*
Ingestão prévia de álcool	32,2%	41,2%
Tabagismo ativo	3,2%	3,9%
Tabagismo no passado	41,9%	56,9%
Exames laboratoriais		
Albumina	4,3 ± 0,1	4,3 ± 0,1
% de anemia	32,2%	39,2%
Nível de B12	335,9 ± 39,8	495,7 ± 43,7*
% de níveis de B12 < 300	48,4%	17,6%*
% de níveis de B12 < 200	22,5%	7,8%*
% de diabéticos	6,4%	11,8%
% de intolerância à glicose	6,4%	3,9%
% de hipotireoidismo	0,0%	5,9%
% de FAN positivo	6,4%	11,8%
% de FR positivo	9,7%	9,8%
% de VDRL	6,4%	1,9%

\**P* < 0,05

mais idosos e apresentavam menor probabilidade de apresentar um índice de massa corporal (IMC) inferior a 18,5 que pacientes com doença de Crohn ( $P < 0,05$ ). Porém, a idade de apresentação da doença, seu tempo de duração da doença e o índice de massa corporal médio (IMC) foi semelhante nos dois grupos ( $P > 0,05$ ). Todos os pacientes, excetuando-se 1 paciente com doença de Crohn, negaram ingestão corrente de álcool, apesar de 3 pacientes com doença de Crohn e 7 pacientes com retocolite ulcerativa apresentarem uma história remota de uso de álcool (antes do início da doença). Menos de 5% dos pacientes com doença de Crohn ou retocolite ulcerativa referiram tabagismo ativo, apesar de história prévia de tabagismo ser comum em ambos os grupos ( $P > 0,05$ ). Os níveis de albumina foram semelhantes em ambos os grupos ( $P > 0,05$ ). Pacientes com doença de Crohn apresentaram níveis de B12 significativamente menores que pacientes com retocolite ulcerativa, tiveram maior risco de apresentarem níveis de B12 limítrofes (200-300 pmol/L) ou deficiência franca de B12, com níveis inferiores a 200 pmol/L ( $P < 0,05$ ). Conforme pode ser visualizada na tabela, pacientes com doença de Crohn apresentaram menores chances de desenvolver anemia, diabetes mellitus, e hipotireoidismo ( $P < 0,05$ ). Marcadores sorológicos comumente presentes em outros distúrbios auto-ímmunes foram frequentemente encontrados em ambos os grupos (fator reumatóide, fator anti-nuclear - FAN e VDRL). Todos os pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa apresentaram sorologia negativa para HIV e hepatite C. Um paciente com doença de Crohn desenvolveu positividade na sorologia para hepatite B e 2 pacientes apresentaram títulos de VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) fracamente positivos, com FTA-Abs negativo, descartando, portanto sífilis (possível reatividade cruzada).

Vinte e três por cento dos pacientes com doença de Crohn usavam prednisona, 4 infliximab, 2 metotrexato e 14% dos pacientes com retocolite ulcerativa faziam uso de prednisona oral.

***b. Distúrbios Neuromusculares na doença de Crohn e na Retocolite Ulcerativa.***

Nas tabelas 2 e 3 observamos as diferenças demográficas e laboratoriais entre pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa com e sem complicações neuromusculares, incluindo pacientes com queixas sensitivas positivas (parestesias tipo queimação, formigamento) ou negativas (hipo ou anestesia) e eletroneuromiografia normal (neuropatia de fibras finas ou mielopatia subclínica). No total, considerando-se todas as formas de complicações neuromusculares, essas complicações afetaram 51,6% dos pacientes com doença de Crohn e 45,1% dos pacientes com retocolite ulcerativa e foram mais prevalentes em mulheres. Miopatia clinicamente relevante ou disfunção da junção neuromuscular não foi evidenciada em nenhum paciente até o momento da publicação do primeiro manuscrito (OLIVEIRA et al. 2008). Além disso, testes especializados para detecção precoce de miastenia gravis ou miopatia, incluindo estudos de estimulação nervosa repetitiva, eletromiografia de fibra única ou biópsia muscular não foram realizados de rotina. Entretanto, uma paciente com doença de Crohn e neuropatia periférica, em tratamento crônico com prednisona apresentou transitoriamente elementos sugestivos de miopatia na eletromiografia, caracterizados por recrutamento precoce e diminuição da duração dos

potenciais recrutados. Mais recentemente (após a publicação do manuscrito OLIVEIRA et al. 2008) um paciente da série com doença de Crohn desenvolveu miastenia gravis com quadriparesia importante, comprometimento bulbar, ptose palpebral bilateral, alteração da voz e disfagia, mesmo em uso de 20 mg de prednisona e 100 mg de azatioprina. O estudo de estimulação repetitiva (Figura 7) revelou decremento significativo mediante estimulação de 3 Hz no nervo ulnar direito, que piorou após a realização de exercício (contração forçada do músculo *abductor digiti minimi* direito durante um minuto). Dentre os distúrbios neuromusculares, também observamos a presença de paralisia de Bell (N= 3, 2 com retocolite ulcerativa e 1 com doença de Crohn).

### **c. Distúrbios Neuromusculares na doença de Crohn:**

A tabela 2 detalha as diferenças demográficas dos pacientes com doença de Crohn com complicações neuromusculares ou queixas sensitivas com estudos de condução nervosa normal: neuropatia de fibras finas e/ou mielopatia subclínica. Esse grupo apresentou uma grande variedade de queixas sensitivas positivas e negativas afetando as extremidades superiores, inferiores e ao redor da boca e língua (N=1). Três pacientes desse grupo apresentaram níveis baixos de vitamina B12 (inferiores a 200 pmol/l), tendo apresentado reflexos exaltados, força normal no exame manual dos diversos grupamentos musculares, mas sem nível sensitivo, sinal de Babinski ou outra evidência de mielopatia. Um deles apresentou lentificação assimétrica nos

**Tabela 2.** Achados laboratoriais e demográficos em pacientes com Doença de Crohn e sem doenças neurológicas

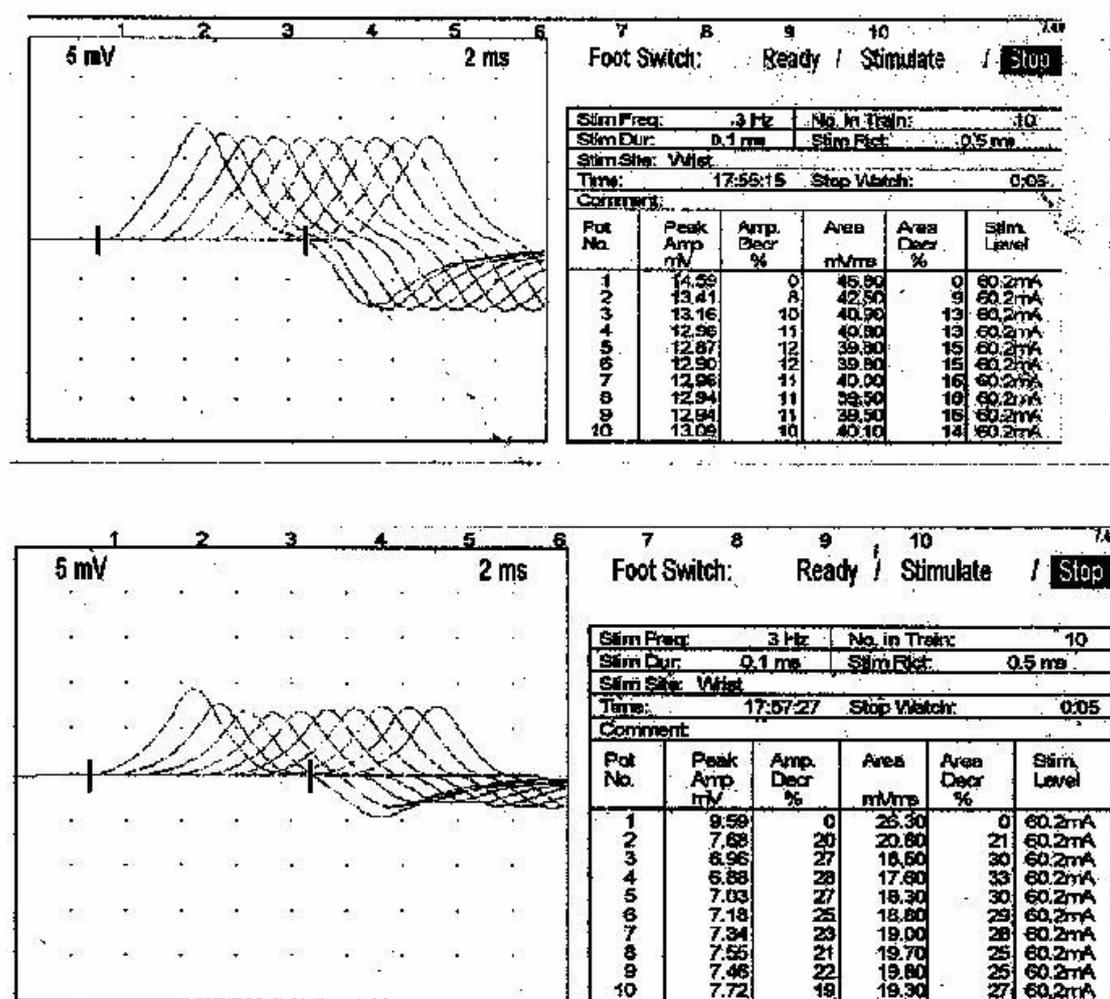
	Total	Normal	Quaisquer	NFF	PNSM
Fatores demográficos e de morbidade					
Número de pacientes	31	15	16	9	5
Proporção homem/mulher	16/15	10/5	6/10	4/5	¼
Idade	39,2 ± 2,1	35,2 ± 2,6	43,0 ± 3,1	40,4 ± 4,5	46,8 ± 5,7*
Idade na apresentação da doença	31,9 ± 2,0	29,1 ± 2,1	34,6 ± 3,3	30,1 ± 4,8	41,4 ± 4,9*
Tempo desde o diagnóstico (anos)	5,2 ± 0,7	5,4 ± 1,4	5,0 ± 0,7	5,3 ± 1,0	4,0 ± 1,1
Máxima perda de peso (kg)	-15,3 ± 2,1	-18,1 ± 4,1	-12,9 ± 0,9	-12,6 ± 2,5	- 16,2 ± 3,6
Índice de massa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	22,2 ± 0,6	21,7 ± 0,9	22,6 ± 0,9	22,3 ± 1,2	22,6 ± 1,7
% com IMC < 18,5	16,1%	20,0%	12,5%	11,1%	20,0%
Exames laboratoriais					
Albumina	4,3 ± 0,1	4,5 ± 0,1	4,2 ± 0,2	4,4 ± 0,2	4,0 ± 0,3
% de anemia	32,2%	33,3%	31,2%	22,2%	20,0%
Nível de B12	335,9 ± 39,8	381,2 ± 37,2	293,8 ± 68,0	203,5 ± 32,1*	391,2 ± 175,6
% com níveis de B12 < 300	48,4%	33,3%	62,5%	77,7%	60,0%
% com níveis de B12 < 200	22,5%	6,7%	37,5%	44,4%	40,0%*
% de diabéticos	6,4%	0,0%	12,5%	11,1%	20,0%*
% de intolerância à glicose	6,4%	6,7%	6,3%	11,1%	0,0%
% de hipotireoidismo	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
% de FAN positivo	6,4%	0,0%	12,5%	11,1%	20,0%*
% de FR positivo	9,7%	6,7%	12,5%	11,1%	0,0%

\*P &lt; 0,05

Quaisquer: quaisquer doenças neuromusculares; STC: síndrome do túnel do carpo; NFF: neuropatia de fibras finas; PNSM: polineuropatia sensitivo-motora.

Figura 7:

Ilustração do estudo de estimulação repetitiva no paciente com doença de Crohn que posteriormente recebeu o diagnóstico de miastenia gravis, forma generalizada. A porção superior (paciente no estado basal em repouso) mostra um decremento máximo de 22% mediante estimulação repetitiva (frequência de 3Hz) no nervo ulnar direito. A porção inferior mostra a acentuação do decremento para 31%, 2 minutos após a realização de 1 minuto de contração sustentada do músculo *abductor digiti minimi*.



potenciais da medula cervical detectados pelo estudo dos potenciais evocados somato-sensitivos dos membros superiores. Três pacientes realizaram o teste de quantificação do limiar térmico para frio e vibração (Quantitative Sensory Testing – QST), que demonstrou aumento do limiar para o frio. Pacientes com neuropatia de fibras finas apresentaram níveis de vitamina B12 inferiores aos pacientes sem acometimento neuromuscular ( $P < 0,05$ ) e apresentaram maior probabilidade de desenvolver deficiência franca de vitamina B12 (níveis  $< 200$  pmol/L) ou níveis de vitamina B12 limítrofes - 200-300 pmol/L – ( $P < 0,05$ ). Fator reumatóide ou FAN positivo também foram mais comumente presentes em tais pacientes do que no grupo de pacientes-controle ( $P < 0,05$ ). Uma leve predominância feminina foi observada nesse grupo. Uma etiologia ou fator que contribuísse para o desenvolvimento dos sintomas sensitivos foram encontrados em 77,8% dos pacientes desse grupo e incluíram: 1. B12  $< 200$  pmol/L (N=3, sendo que um paciente também apresentou baixos níveis séricos de folato), 2. nível de B12 entre 200-300 pmol/L (N= 3, 1 paciente também com FAN positivo), diabetes melitus [N=1, diabetes previamente não diagnosticado com níveis de B12 limítrofes (200- 300 pmol/L), FAN positivo, baixos níveis de cobre em paciente submetido à correção cirúrgica para espondilolistese lombar e radiculopatia L5- S1], e 3. um paciente com curso de 4 meses de metronidazol e hipotireoidismo. Para 2 pacientes com doença de Crohn neuropatia de fibras finas, nenhum fator de risco foi encontrado.

Cinco pacientes com doença de Crohn (4 mulheres) apresentaram diagnóstico de polineuropatia sensitivo-motora confirmado por eletroneuromiografia (16,1%). Tais pacientes eram mais velhos e apresentaram um início de doença em idade mais avançada em comparação com os demais

pacientes sem complicações neuromusculares. O primeiro sintoma de neuropatia foi sensitivo em todos os 5, exceto em 1 paciente que também apresentou envolvimento importante do equilíbrio coincidindo com o diagnóstico da doença de Crohn. Tal paciente apresentou níveis de B12 abaixo de 45 pmol/L. No exame neurológico, todos os pacientes com neuropatia sensitivo-motora apresentaram diminuição ou ausência do reflexo Aquileu, com diminuição da vibração distal confirmada pelo diapasão de Rydel-Seiffer e da sensação nociceptiva distal. O envolvimento motor era em geral bastante leve e distal, exceto em um paciente que apresentou envolvimento da marcha e fraqueza moderada proximal e distal nas pernas. A eletroneuromiografia revelou achados típicos de polineuropatia distal simétrica com envolvimento predominantemente distal, simétrico e axonal com diminuição leve a moderada das amplitudes do potencial de ação muscular composto, principalmente dos nervos fibulares. Tal padrão é bastante semelhante aos achados de polineuropatia sensitiva criptogênica, onde não raramente há envolvimento motor leve, distal, apesar de queixas exclusivamente sensitivas. Em 2 pacientes houve acometimento mais acentuado dos membros inferiores, com envolvimento desproporcional dos nervos medianos (síndrome do túnel do carpo) superimposta bilateralmente em outros 2 pacientes, (1 com diagnóstico de diabetes melito). O paciente com envolvimento da marcha e fraqueza importante nos membros inferiores teve exame do líquido que revelou níveis normais de proteína e contagem de células normais no líquido. Seu primeiro estudo eletroneuromiográfico revelou desmielinização nos membros inferiores. Apesar dos elementos desmielinizantes nos membros inferiores, ele não preencheu os critérios padrões adotados pela Academia Americana de

Neurologia para o diagnóstico de polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (AD HOC SUBCOMMITTEE OF THE AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY TASK FORCE, 1991), porém preencheu critérios menos rigorosos para o diagnóstico de polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (MAGDA et al. , 2003). Uma etiologia ou elemento que contribuísse para o desenvolvimento da polineuropatia sensitivo-motora foi encontrada em 4 pacientes, sendo que outro paciente apresentou níveis de vitamina B12 entre 200 e 300 pmol/L: B12 < 200 pmol/L (N=2), diabetes melitus (N=1), uso prolongado de metronidazol sem melhora após cessação do uso (N=1). O paciente com alterações desmielinizantes na eletroneuromiografia dos membros inferiores e baixos níveis de B12 não se recuperou após terapia de reposição de vitamina B12. Um paciente teve VDRL positivo e FTA-Abs negativo e aumento transitório do IgG sérico. Três outros pacientes apresentaram mononeuropatias isoladas: um desenvolveu neuropatia do nervo fibular direito devido a paralisia de pressão no contexto de imobilização após acidente vascular encefálico isquêmico, outro meralgia parestésica e outro desenvolveu síndrome do túnel do carpo isolada à direita.

#### **d. Distúrbios Neuromusculares na Retocolite Ulcerativa:**

A tabela 3 detalha as diferenças demográficas dos pacientes com retocolite ulcerativa com complicações neuromusculares ou queixas sensitivas com estudo de condução nervosa normal (neuropatia de fibras finas ou mielopatia subclínica) e as demais categorias de doenças neuromusculares. Essas complicações foram mais comuns em mulheres. Pacientes com

**Tabela 3.** Achados laboratoriais e demográficos em pacientes com Colite Ulcerativa e sem doenças neurológicas

	Total	Normal	Quaisquer	NFF	PNSM
Fatores demográficos e de morbidade					
Número de pacientes	51	28	23	6	10
Proporção homem/mulher	24/27	15/13	9/14	2/4	4/6
Idade	46,5 ± 2,2	42,8 ± 2,8	51,0 ± 3,2	40,3 ± 5,2	59,2 ± 3,3*
Idade na apresentação da doença	38,7 ± 2,2	35,2 ± 2,9	43,0 ± 3,2	34,2 ± 6,0	48,5 ± 4,3*
Tempo desde o diagnóstico (anos)	4,9 ± 0,5	5,1 ± 0,8	4,7 ± 0,7	4,0 ± 1,2	5,0 ± 1,0
Máxima perda de peso (Kg)	-10,6 ± 1,2	-9,7 ± 1,3	-11,8 ± 2,2	-12,8 ± 4,5	-11,0 ± 3,1
Índice de massa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	22,9 ± 0,5	23,4 ± 0,7	22,4 ± 0,9	22,6 ± 2,4	22,7 ± 1,2
% com IMC < 18,5	7,8%	3,6%	13,0%	16,6%	20,0%*
Exames laboratoriais					
Albumina	4,3 ± 0,1	4,1 ± 0,1	4,4 ± 0,1	4,6 ± 0,1	4,3 ± 0,1
% de anemia	39,2%	35,7%	43,5%	66,7%	40,0%
Nível de B12	495,7 ± 43,7	405,6 ± 31,3	544,2 ± 70,5	533,0 ± 39,3	400,0 ± 94,4
% de níveis de B12 < 300	17,6%	17,9%	21,7%	16,6%	30,0%
% de níveis de B12 < 200	7,8%	3,6%	13,0%	0,0%	20,0%
% de diabéticos	11,8%	7,1%	17,4%	16,6%	20,0%
% de intolerância à glicose	3,9%	3,6%	4,3%	0,0%	0,0%
% de hipotireoidismo	5,9%	3,6%	8,7%	0,0%	10,0%
% de FAN positivo	11,8%	10,7%	13,0%	16,6%	10,0%
% de FR positivo	9,8%	10,7%	8,7%	0,0%	10,0%

\*P &lt; 0,05 vs. Normal

Quaisquer: quaisquer doenças neuromusculares; STC: síndrome do túnel do carpo; NFF: neuropatia de fibra fina; PNSM: polineuropatia sensitivo-motora.

retocolite ulcerativa e neuropatia de fibras finas apresentaram uma variedade ampla de sintomas sensitivos negativos e positivos afetando as extremidades superiores e inferiores, mas diferente dos pacientes com doença de Crohn, nenhum paciente apresentou envolvimento sensitivo da face. Nenhum paciente com neuropatia de fibras finas apresentou hiperreflexia, nível sensitivo ou sinal de Babinski e todos apresentaram força normal ao exame manual dos diversos grupamentos musculares. Pacientes com neuropatia de fibras finas e retocolite ulcerativa eram mais comumente do sexo feminino e apresentaram maior probabilidade de índice de massa corporal (IMC) < 18.5, indicando desnutrição e anemia. Uma etiologia provável ou fator que contribuísse para o desenvolvimento dos sintomas de neuropatia de fibras finas foi encontrado em aproximadamente metade dos casos e incluiu: nível de B12 entre 200-300 pmol/L (N=1), diabetes melitus (N=1), câncer de cólon (N=1; como outras causas não foram encontradas, uma neuropatia de fibras finas paraneoplásica, previamente relatada em pacientes com diversas neoplasias, pode ser a explicação (LIPTON et al. 1991). Um paciente com neuropatia de fibras finas também apresentou FAN positivo.

Dez pacientes com retocolite ulcerativa apresentaram polineuropatia sensitivo-motora axonal leve confirmada por eletroneuromiografia (19,6%). Além do envolvimento motor distal leve confirmado no estudo eletroneuromiográfico (semelhante à polineuropatia criptogênia clássica), a maioria dos pacientes apresentou principalmente queixas sensitivas positivas (parestésias tipo formigamento ou queimação) ou negativas (hipo ou anestesia) sem queixas motoras. Um paciente teve envolvimento motor mais proeminente e tremor, enquanto outro desenvolveu acometimento da marcha. As queixas

sensitivas eram em geral simétricas, apesar de que três pacientes apresentaram queixas assimétricas no início da doença. O exame neurológico confirmou o fenótipo leve com diminuição do reflexo Aquileu, diminuição da sensibilidade nociceptiva distal e diminuição da vibração distal (N=5). Estudos eletroneuromiográficos revelaram a presença de polineuropatia sensitivo-motora predominantemente distal, simétrica, axonal, apesar de 1 paciente ter apresentado envolvimento sensitivo seletivo. Quatro pacientes apresentaram acometimento desproporcionalmente mais acentuado do nervo mediano no punho (sobreposição de síndrome do túnel do carpo bilateral) e um paciente teve uma polineuropatia predominantemente assimétrica.

Fatores etiológicos ou que contribuíram para o desenvolvimento da polineuropatia sensitivo motora incluíram: níveis de B12 <200 pmol/L (N=2); níveis limítrofes de vitamina B12 - entre 200-300 pmol/L - (N=2), diabetes melitus (N=2), hipotireoidismo (N=1). Dois pacientes apresentaram fator reumatóide positivo. Em metade dos pacientes com retocolite ulcerativa e polineuropatia sensitivo-motora, a etiologia ou fator que contribuiu para o desenvolvimento da polineuropatia não foi encontrado. A polineuropatia sensitivo-motora axonal foi mais comum em mulheres, indivíduos mais idosos, em pacientes que desenvolveram retocolite no final da vida, ou com IMC < 18.5. Além disso, 7 pacientes com retocolite ulcerativa desenvolveram síndrome do túnel do carpo leve a moderada sem outra evidência de polineuropatia de fibras grossas ou mononeuropatias múltiplas. Nos pacientes com retocolite ulcerativa, síndrome do túnel do carpo pura foi mais comum em mulheres mais velhas. Hipotireoidismo (N=1), diabetes melitus (N=1), intolerância a glicose (N=1), baixos níveis de vitamina B12 (N=1), fator reumatóide positivo (N=2) foram

fatores provavelmente que contribuíram para o desenvolvimento de neuropatia e que estavam presentes nessa população. Por último, um paciente teve evidência de neuropatia radial compressiva residual devido a ingestão de álcool excessiva no passado (paralisia do sábado a noite).

***e. Distúrbios neurológicos não neuromusculares na doença de Crohn e na Retocolite Ulcerativa***

A cefaléia foi a queixa neurológica mais comum tanto na doença de Crohn, como na retocolite ulcerativa, 54,8% e 56,9%, respectivamente. Na maioria dos pacientes, a cefaléia não era incapacitante, e estava associada com recidivas de doença inflamatória intestinal e mudanças no tratamento da doença inflamatória intestinal. Um quarto dos pacientes com cefaléia de ambos os grupos preencheram os critérios para enxaqueca. Outras condições não neuromusculares diagnosticadas incluíram: coréia (N=1, retocolite ulcerativa), epilepsia (N=5, 3 com doença de Crohn, e 2 com retocolite ulcerativa) e acidentes vasculares encefálicos isquêmicos (N=3, 1 com doença de Crohn e 2 com retocolite ulcerativa).

Um paciente com doença de Crohn, história de abuso de álcool, e acidentes vasculares encefálicos isquêmicos repetidos, desenvolveu quadro de demência vascular aos 45 anos. Um paciente com retocolite ulcerativa teve um acidente vascular encefálico isquêmico após cirurgia de reparo de válvula e outro paciente teve acidentes vasculares encefálicos isquêmicos lacunares. Uma mulher com retocolite ulcerativa desenvolveu coréia transitória. A avaliação da coréia incluiu uma ressonância magnética nuclear de encéfalo

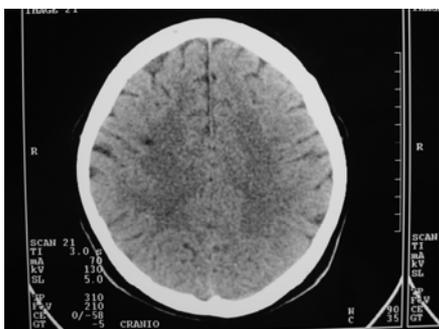
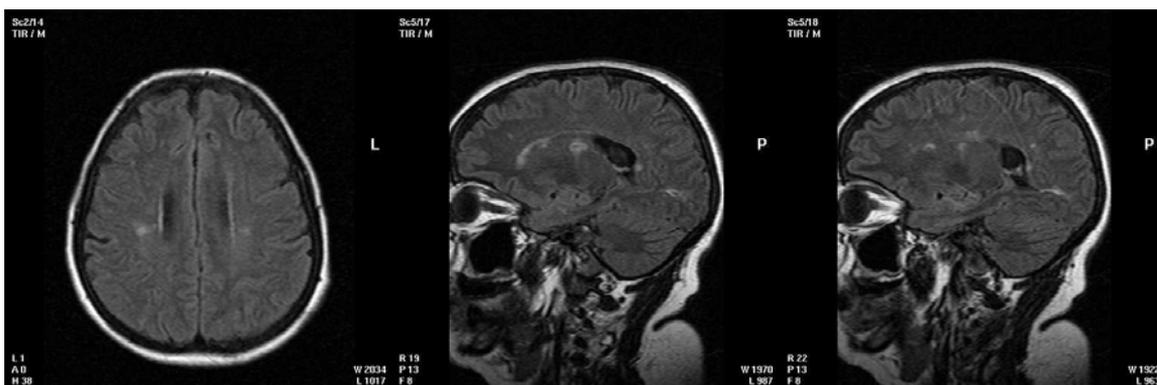
que não revelou anormalidades. Tal paciente foi previamente diagnosticada com desordem mista do tecido conectivo.

A figura 8 mostra fotos da tomografia e ressonância magnética nuclear de encéfalo de uma paciente com retocolite ulcerativa, diabetes melitus e hemiparesia esquerda consequência de acidentes vasculares encefálicos isquêmicos ou de uma doença desmielinizante. O diagnóstico final não pode ser completado, visto por conta de seguimento ambulatorial irregular de tal paciente.

Figura 8:

A- Tomografia de crânio sem contraste de paciente com RCU mostrando foco isquêmico versus desmielinizante frontal direita (próxima ao centro semi-oval)

B- Seqüências em FLAIR (Fluid Attenuation Imaging Recovery) de ressonância magnética de encéfalo do mesmo paciente, nos planos coronal e sagital mostrando múltiplos focos isquêmicos versus focos desmielinizantes bilaterais em paciente com RCU

**A****B**

RCU: Retocolite ulcerativa

## 4.2 PROTOCOLO 2:

**Estudo comparativo sobre a prevalência, gravidade e fatores de risco de tremor (detectada pelo teste das espirais de Arquimedes) em uma coorte de pacientes com doença inflamatória intestinal versus controles.**

No protocolo 2, analisamos as notas dos testes das espirais de Arquimedes que foram atribuídas por um neurologista de outra instituição, portanto independente do grupo, especialista em Distúrbios do movimento (Dr. Elan Louis).

Inicialmente, comparamos os dados demográficos e notas nos 3 grupos de pacientes (Tabela 4). Posteriormente, os resultados foram analisados separadamente em cada grupo de estudo (doença de Crohn, retocolite ulcerativa ou controle), com posterior segregação por sexo.

Conforme podemos observar na Tabela 4, os voluntários normais eram significativamente mais jovens que pacientes com retocolite ulcerativa ( $P < 0,05$ , teste de Student Newman-Keuls), tendo também consumido mais cafeína e apresentando menor índice de tabagismo. Os voluntários apresentaram uma maior nota na mão direita em relação aos pacientes com doença de Crohn ( $P < 0,05$ ) e retocolite ulcerativa ( $P < 0,01$ ). Não houve entretanto diferença estatística entre os 3 grupos nas notas da mão esquerda ou no somatório das notas das mãos direita e esquerda. O maior uso de café no grupo controle parece ser a explicação para a maior nota na mão direita, visto que após excluirmos os pacientes que fizeram uso de café no dia da realização das espirais, observamos notas médias semelhantes para a mão direita nos 3 grupos:  $0,41 \pm 0,15$  (Controle) versus  $0,38 \pm 0,09$  (doença de Crohn) e versus

Tabela 4:

Comparação dos achados demográficos e notas nas mãos direita, esquerda, somatório da esquerda e direita, mão com pior nota em voluntários sadios (Controle) e pacientes com doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU)

	Controle	DC	RCU
N	41	31	63
H/M	9/26	15/16	26/37
Idade	34,9 $\pm$ 2,4	41,1 $\pm$ 2,4	44,7 $\pm$ 1,9*
Uso de cafeína (N)	27	16	19
Tabagismo (N)	0	12	14
Nota D	0,49 $\pm$ 0,06	0,39 $\pm$ 0,08***	0,41 $\pm$ 0,05**
Nota E	0,70 $\pm$ 0,07	0,57 $\pm$ 0,08	0,64 $\pm$ 0,06
Soma D+E	1,13 $\pm$ 0,12	0,95 $\pm$ 0,15	1,05 $\pm$ 0,09

\* P<0,01 Student Newman-Keuls test (versus Controle)

\*\* P<0,01 (teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn)

\*\*\* P<0,05 (teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn)

0,48±0,08 (retocolite ulcerativa),  $P>0,05$  na comparação entre os 3 grupos. O transtorno gastrointestinal pode ter um papel importante na limitação do uso do café em tais pacientes (intolerância).

Houve diferença significativa entre as notas na mão direita e esquerda no grupo de voluntários (teste de Wilcoxon signed rank, one tail,  $P= 0,0047$ ), bem como nos pacientes com doença de Crohn (Wilcoxon signed rank test, paired test, one tail,  $P=0,0114$ ) ou retocolite ulcerativa (teste de Wilcoxon signed rank, one tail,  $P= 0,0047$ ).

#### **a. Análise de correlação no grupo dos voluntários “normais”:**

Conforme pode ser observado na tabela 5, no grupo dos 41 voluntários, não houve correlação entre sexo, dexteridade, e as notas nas mãos direita, esquerda, mão com pior nota, mão dominante, mão dominante e somatório da mão direita e esquerda, mas houve correlação positiva entre idade e maior nota na mão direita (teste de Spearman,  $r=0,3200$ ,  $P=0,0207$ ). Houve também correlação significativa entre a nota da mão dominante e o uso de cafeína (teste de Spearman,  $r= 0,4566$ ,  $P 0,0247$ ), quantidade de cafeína (teste de Spearman,  $r= 0,4566$ ,  $P= 0,0247$ ) e uso de cafeína no dia do experimento (teste de Spearman,  $r=0,4566$ ,  $P=0,0247$ ).

#### **b. Análise no grupo de pacientes com doença de Crohn:**

Nos 31 pacientes com doença de Crohn, houve um discreto predomínio do sexo feminino (16 mulheres e 15 homens). Dois pacientes eram sinistros (6,5%). A idade média do grupo foi de  $41,1\pm 2,4$  anos. Oito pacientes estavam fazendo uso de prednisona ou outro fármaco com ação sobre o sistema

Tabela 5: Níveis de significância (P) nas diversas comparações no teste de correlação não paramétrica de Spearman entre os diversos fatores de risco para tremor e nota das espirais de Arquimedes nas mãos direita, esquerda, somatório das mãos direita e esquerda, dominante, não-dominante e mão com pior nota em voluntários sadios.

Variável	M. Direita	M. Esquerda	M. Pior	M. Dominante	Não Dominante	Soma Direita+Esquerda
Sexo	0,4749	0,3217	0,4755	0,4543	0,1326	0,1586
Idade	<b>0,0207</b>	0,3946	0,1403	0,3124	0,2109	0,2450
Dexteridade	0,3096	0,0622	0,0601	0,2459	0,3588	0,0503
Cafeína	0,0690	0,3651	0,3210	<b>0,0247</b>	0,0729	0,1173
QCafeína	0,1682	0,4434	0,4775	<b>0,0247</b>	0,0729	0,1882
Caf no dia	0,1297	0,3789	0,3617	<b>0,0247</b>	0,0729	0,2106

Caf no dia: Uso de cafeína no dia do experimento; Cafeína: Uso de Cafeína (Sim ou não); QCafeína: Quantidade de cafeína consumida nas últimas 24 horas

nervoso central (25,8%). Quinze pacientes não usaram cafeína no dia ou no dia anterior ao estudo e 16 fizeram uso de cafeína. Sete pacientes fizeram uso de cafeína no dia da realização das espirais de Arquimedes (22,6%). Doze pacientes eram tabagistas (38,7%) e nenhum deles fazia uso importante de álcool no momento da avaliação, apesar de uso importante no passado em 5 pacientes.

Na tabela 6, estão detalhados os estudos de correlação (teste de correlação de Spearman para dados não paramétricos) entre as notas na mão direita, esquerda, mão dominante, não dominante e mão com pior nota versus sexo, idade, dexteridade, uso de cafeína no dia ou no dia anterior à realização da espiral de Arquimedes, quantidade de cafeína, tabagismo, etilismo, presença de síndrome do túnel do carpo (diagnosticada clinicamente e por eletroneuromiografia), presença de polineuropatia, presença de queixas sensitivas (indicativas de neuropatia de fibras finas ou mielopatia subclínica) e presença de quaisquer doenças neurológicas detectadas na avaliação do protocolo 1.

Conforme podemos observar, não houve correlação significativa entre sexo e nota do tremor na espiral de Arquimedes ( $P > 0,05$ ). Também não houve correlação significativa entre nota do tremor na espiral de Arquimedes e idade, dexteridade, uso de álcool, tabagismo, presença de polineuropatia, presença de queixas sensitivas (neuropatia de fibras finas ou mielopatia subclínica) ou presença de síndrome do túnel do carpo, ( $P > 0,05$ ).

Entretanto, conforme podemos observar na tabela 6, houve correlação significativa entre as notas na espiral de Arquimedes nas mãos direita (teste de

Spearman,  $r=0,3710$ ,  $P=0,0200$ ), esquerda (teste de Spearman,  $r=0,3338$  ,  $P=0,0332$ ), dominante (teste de Spearman,  $r=0,4232$ ,  $P=0,0088$ ), membro com pior nota (teste de Spearman,  $r=0,3951$ ,  $P=0,0213$ ), soma das notas na direita e esquerda (teste de Spearman,  $r=0,4232$ ,  $P=0,0139$ ) e uso de medicamento com ação sobre o sistema nervoso central. Também observamos correlação significativa entre as notas na espiral de Arquimedes nas mãos esquerda ( $r=-0,3801$ ), não dominante ( $r=-0,4267$ ) e membro com pior nota ( $r=-0,3533$ ) e uso de cafeína no dia ou nas últimas 24 horas (Sim ou não), bem como com a quantidade de cafeína consumida e nota da mão esquerda ( $r=-0,3717$ ), não dominante ( $r=-0,4056$ ) ou soma das notas da mão direita e esquerda ( $r=-0,2877$ ), todos com  $P<0,05$  (ver Tabela 6). Por fim, observamos correlação significativa entre as notas nas mãos esquerda ( $r=-0,3717$ ), não dominante ( $r=-0,4056$ ) e com pior nota ( $r=-0,3669$ ) e presença de doença neurológica na avaliação do protocolo 1, todos com  $P<0,05$  (Ver tabela 6).

Tabela 6: Níveis de significância (P) nas diversas comparações no teste de correlação não paramétrica de Spearman entre os diversos fatores de risco para tremor e nota das espirais de Arquimedes nas mãos direita, esquerda, somatório das mãos direita e esquerda, dominante, não-dominante e mão com pior nota em pacientes com doença de Crohn.

Variável	M. Direita	M. Esquerda	M. Pior	M. Não Dominante	M. Dominante	Soma D+E
Sexo	0,2385	0,0914	0,0937	0,2868	0,0641	0,1419
Idade	0,4548	0,4601	0,4735	0,4660	0,3510	0,4451
Dexteridade	0,3672	0,4338	0,3705	0,3998	0,1643	0,3594
Med	<b>0,0200</b>	<b>0,0332</b>	<b>0,0213</b>	0,0848	<b>0,0088</b>	<b>0,0139</b>
Cafeína	0,2385	<b>0,0175</b>	<b>0,0256</b>	<b>0,0083</b>	0,2868	0,0587
QCafeína	0,2162	<b>0,0197</b>	<b>0,0212</b>	<b>0,0118</b>	0,2480	0,0583
Tabagismo	0,1830	0,1003	0,1568	0,0590	0,2466	0,1466
Etilismo	0,0902	0,1057	0,1088	0,1281	0,0686	0,0986
STC	0,3672	0,4338	0,3705	0,1643	0,3998	0,2456
PN	0,4182	0,3759	0,3687	0,4909	0,4909	0,3398
QSens	0,4182	0,3759	0,3687	0,4909	0,4909	0,0198
DNeurol	0,1627	<b>0,0092</b>	<b>0,0130</b>	<b>0,0114</b>	0,1457	0,0583

Med: Uso de medicamentos com efeito sobre o sistema nervoso central; PN: Polineuropatia; QCafeína: Quantidade de cafeína consumida nas últimas 24 horas; DNeurol: presença de qualquer doença neurológica; QSens: neuropatia de fibras finas ou mielopatia subclínica; STC: Síndrome do túnel do carpo

**c. Análise no grupo de pacientes com retocolite ulcerativa:**

Nos 63 pacientes com retocolite ulcerativa, houve um predomínio do sexo feminino (37 mulheres e 26 homens). Dois pacientes eram sinistros (6,5%). A idade média do grupo foi de  $44,7 \pm 1,9$  anos. Dezenove pacientes estavam fazendo uso de prednisona ou outro fármaco com ação sobre o sistema nervoso central (30,2%). Dezenove pacientes fizeram uso de cafeína no dia ou no dia anterior ao estudo e 18 não fizeram uso de cafeína. Trinta e dois pacientes fizeram uso de cafeína no dia da realização das espirais de Arquimedes (50,8%). Onze pacientes eram tabagistas (17,5%) e nenhum paciente fazia uso importante de álcool no momento da avaliação, apesar de uso importante no passado em 15 pacientes.

Na tabela 7, estão detalhados os estudos de correlação (teste de correlação de Spearman para dados não paramétricos) entre as notas na mão direita, esquerda, mão dominante, não dominante, mão com pior nota, soma das notas na mão direita e esquerda versus sexo, idade, dexteridade, uso de cafeína no dia ou no dia anterior à realização da espiral de Arquimedes, quantidade de cafeína, tabagismo, etilismo, presença de síndrome do túnel do carpo (diagnosticada clinicamente e por eletroneuromiografia), presença de polineuropatia, presença de queixas sensitivas (indicativas de neuropatia de fibras finas ou mielopatia subclínica) e presença de quaisquer doenças neurológicas detectadas na avaliação do protocolo 1.

Conforme podemos observar, não houve correlação significativa entre sexo e nota do tremor na espiral de Arquimedes ( $P > 0,05$ ). Também não houve correlação significativa entre nota do tremor na espiral de Arquimedes e idade, dexteridade, uso de álcool, tabagismo, presença de polineuropatia, presença

de queixas sensitivas (neuropatia de fibras finas ou mielopatia subclínica) ou presença de síndrome do túnel do carpo ou presença de outras doenças neurológicas ( $P > 0,05$ ).

Entretanto, conforme podemos observar na tabela 7, houve correlação significativa entre idade e as notas na espiral de Arquimedes nas mãos direita (teste de Spearman,  $r=0,2651$ ,  $P=0,0179$ ), esquerda (teste de Spearman,  $r=0,3044$ ,  $P=0,0076$ ), dominante (teste de Spearman,  $r=0,2944$ ,  $P=0,0146$ ), não dominante (teste de Spearman,  $r=0,2720$ ,  $P=0,0223$ ), membro com pior nota (teste de Spearman,  $r=0,2711$ ,  $P=0,0158$ ), soma das notas na direita e esquerda (teste de Spearman,  $r=0,3143$ ,  $P=0,0061$ ). Houve também correlação significativa entre uso de cafeína e nota na mão direita (teste de Spearman,  $r=0,2392$ ,  $P=0,0295$ ) e somatório das notas da mão direita e esquerda (teste de Spearman,  $r=0,2357$ ,  $P=0,0315$ ). Também observamos correlação significativa entre a quantidade de cafeína ingerida e as notas na espiral de Arquimedes na mão direita (teste de Spearman,  $r=0,2646$ ,  $P=0,0181$ ) e na somatória das notas nas mãos direita e esquerda (teste de Spearman,  $r=0,2460$ ,  $P=0,0260$ ).

Tabela 7: Níveis de significância (P) nas diversas comparações no teste de correlação não paramétrica de Spearman entre os diversos fatores de risco para tremor e nota das espirais de Arquimedes nas mãos direita, esquerda, somatório das mãos direita e esquerda, dominante, não-dominante e mão com pior nota em pacientes com retocolite ulcerativa.

Variável	M. Direita	M. Esquerda	M. Pior	M. Dominante	M. Não Dominante	Soma D+E
Sexo	0,4309	0,1382	0,2377	0,2268	0,3329	0,2958
Idade	<b>0,0179</b>	<b>0,0076</b>	<b>0,0158</b>	<b>0,0146</b>	<b>0,0223</b>	<b>0,0061</b>
Dexteridade	0,1228	0,4617	0,1215	0,4329	0,1228	0,1679
Med	0,2321	0,1783	0,1968	0,0760	0,2304	0,1580
Cafeína	<b>0,0295</b>	0,0594	0,0579	0,1111	0,2105	<b>0,0315</b>
QCafeína	<b>0,0181</b>	0,0694	0,0604	0,2258	0,2480	<b>0,0260</b>
Tabagismo	0,2956	0,1717	0,1936	0,3600	0,3875	0,3736
Etilismo	0,1439	0,1363	0,1031	0,4461	0,3480	0,1077
STC	0,0823	0,0883	0,0621	0,2298	0,1303	0,0688
PN	0,3008	0,2853	0,3283	0,2022	0,3007	0,2219
QSens	0,1403	0,1031	0,0597	0,4949	0,1443	0,0827
DNeurol	0,3441	0,4017	0,4043	0,2397	0,3863	0,4080

Med: Uso de medicamentos com efeito sobre o sistema nervoso central; PN: Polineuropatia; QCafeína: Quantidade de cafeína consumida nas últimas 24 horas; QNeurol: presença de qualquer doença neurológica; QSens: neuropatia de fibras finas ou mielopatia subclínica; STC: Síndrome do túnel do carpo

## **5. DISCUSSÃO**

### **5.1. *Manifestações neurológicas são freqüentes em pacientes com doença inflamatória intestinal.***

Em 1932, o Dr. Burrill Bernard Crohn (1884-1983) e seus colegas Leon Ginzburg e Dr. Gordon D. Oppenheimer descreveram 14 casos de uma nova doença, caracterizada pelo envolvimento de porções terminais do íleo, essa doença foi denominada ileíte regional na ocasião da publicação (CROHN et al., 1932). Entretanto desde 1732, Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) já havia descrito os achados patológicos (inflamatórios) característicos da doença de Crohn (KIRSNER JB, 1988). A retocolite ulcerativa foi primariamente reconhecida como entidade diferente da disenteria bacilar em 1859 por Samuel Wilks (KIRSNER JB, 1988), sendo que em 1909 Hawkins descreveu precisamente a doença e seu curso natural, enquanto Arthur Hurst descreveu os achados na sigmoidoscopia (JEWELL D, 2002).

Muito se passou desde a descrição dos achados iniciais restritos ao trato gastrointestinal. Atualmente tanto a doença de Crohn, como a retocolite ulcerativa são consideradas, doenças sistêmicas, afetando praticamente “todas as esquinas do corpo”, conforme editorial recente publicado no jornal Gastroenterology (LOFTUS EV, 2005).

Apesar do reconhecimento paulatino das complicações extra-intestinais da doença inflamatória intestinal ao longo do século XX, o impacto da doença inflamatória intestinal sobre o sistema nervoso, tanto ao nível de sistema nervoso central quanto periférico ainda permanece obscuro, sendo somente motivo de relatos de caso na maioria das ocasiões (GONDIM et al., 2005).

Vários distúrbios neurológicos foram atribuídos à doença inflamatória intestinal. Porém, antes do início do presente estudo, iniciado no final de 2004, tendo recebido o acrônimo “NEURODII” (Estudo das complicações neurológicas em pacientes com doença inflamatória intestinal) nenhum estudo prospectivo (exceto por um estudo preliminar publicado somente na forma de resumo, CRESPI et al, 1994) foi realizado a fim de estabelecer a real prevalência dessas desordens. Desde 2004, o estudo já contou com o apoio financeiro de quatro editais do CNPq, dois editais do CNPQ/Fundação Cearense de pesquisa e recentemente de um edital da CAPES para a compra de equipamentos para laboratórios da Pós-Graduação em Farmacologia.

Conforme podemos observar nos diversos relatos da literatura, pelo menos seis mecanismos diferentes podem estar presentes isolados ou combinados na gênese de tais manifestações: 1) má-absorção e desnutrição, particularmente deficiências vitamínicas; 2) iatrogenias resultantes do tratamento (medicamentos com neuro-toxicidade periférica ou central); 3) infecções como complicação da imunossupressão; 4) alterações metabólicas tóxicas; 5) tromboembolismo e 6) anormalidades imunológicas.

No resumo publicado por CRESPI et al, 1994, que incluiu a avaliação prospectiva de apenas 16 pacientes por 3 anos, nenhum paciente apresentou evidência clínica de neuropatia periférica, apesar de um paciente ter apresentado achados neurofisiológicos anormais. Sete pacientes apresentaram evidência de disfunção autonômica.

Na maior série retrospectiva publicada até o presente, contando com 638 pacientes acompanhados ao longo de 10 anos em um ambulatório de cuidados terciários (LOSSOS et al, 1995), as complicações neurológicas foram

documentadas nos prontuários de 3% dos pacientes com doença inflamatória intestinal. Entretanto, devemos observar que os autores excluíram todas as formas de disfunção neurológica potencialmente relacionadas a causas iatrogênicas, ou deficiência nutricional ou metabólica reconhecidas e que, por conseguinte, a percentagem de manifestações neurológicas em 3% dos pacientes com doença intestinal inflamatória pode ser atribuída praticamente à disfunção neurológica imuno-mediada. Uma importante limitação do referido trabalho foi o fato de que não sabemos o grau de profundidade da avaliação neurológica em tais pacientes, visto que afecções do sistema nervoso periférico são comumente pouco diagnosticadas, sendo confundidas frequentemente com manifestações reumatológicas. Na série de LOSSOS et al. 1995, os pacientes com distúrbios neurológicos apresentaram principalmente distúrbios de nervos periféricos (31,5% das complicações neurológicas), do músculo ou junção neuromuscular (16%), doença cerebrovascular (21%) e ou mielopatia (26%). Nesse estudo, Lossos observou que as complicações neurológicas ocorrem usualmente após o diagnóstico da doença inflamatória intestinal, raramente coincidindo com exacerbações da doença intestinal, sendo mais freqüente em homens. Retocolite ulcerativa foi mais comumente associada com neuropatias, enquanto a miopatia e a mielopatia foram mais freqüentes na doença de Crohn.

Na segunda maior série retrospectiva de complicações neurológicas somente em pacientes com doença de Crohn, (ELSEHETY, BERTORINI, 1997) os autores observaram uma incidência de 33,2% de manifestações neurológicas e neuropsiquiátricas em 253 pacientes (total de 84 pacientes acometidos). Entre as complicações neurológicas descritas nesse estudo

destacam-se epilepsia, acidentes vasculares encefálicos, miopatias, neuropatias periféricas, cefaléia e depressão maior.

Em outro estudo retrospectivo em 33 pacientes com doença inflamatória intestinal e neuropatia periférica, GONDIM et al. 2005 observaram que nos pacientes que apresentavam neuropatia periférica, 67% dos pacientes com doença de Crohn e 53% dos pacientes com retocolite ulcerativa também apresentavam outra manifestação neurológica associada, enfatizando a associação entre as manifestações neurológicas por DII em tais pacientes.

No presente estudo, 82 pacientes consecutivos e não selecionados com doença inflamatória intestinal (5 pacientes se recusaram a participar ou não completaram o acompanhamento de 1 ano) foram avaliados para os distúrbios neurológicos mais comumente citados na literatura. Apesar da análise global das manifestações neurológicas, foi realizada uma avaliação mais detalhada de condições neuromusculares, visto que todos os pacientes realizaram um exame de eletroneuromiografia basal. Além da avaliação mais pormenorizada de modo prospectivo, os pacientes foram submetidos a vários exames laboratoriais a fim de avaliar os fatores de risco para desordens neurológicas em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa.

Conforme pode ser observado no resultados do protocolo 1, mais da metade de nossos pacientes apresentou alguma forma de manifestação neurológica central ou periférica.

A diferença dos presentes resultados (manifestações em mais da metade dos pacientes) em comparação com o estudo retrospectivo de Lossos (LOSSOS et al., 1995) onde somente 3% dos pacientes “tinham manifestação neurológica” gera importantes questionamentos, que são, entretanto,

facilmente explicados. Primeiro, não excluimos no presente estudo pacientes com possíveis complicações iatrogênicas ou secundárias a transtorno metabólico ou deficiência nutricional. Optamos por tal análise, pois *a priori* não poderíamos assumir a causalidade entre uma determinada manifestação neurológica somente pela presença de um fator de risco. Tal estratégia foi utilizada anteriormente na análise das neuropatias periféricas em pacientes com doença inflamatória intestinal realizada por GONDIM et al., 2005 que evidenciou por exemplo, que a associação entre a exposição de metronidazol e o aparecimento de neuropatia periférica é bastante frágil na literatura. Apesar da grande quantidade de possíveis fatores contributórios para o desenvolvimento de neuropatia em tal grupo de pacientes, uma elevada percentagem de pacientes com neuropatia periférica em nosso estudo permaneceu sem evidência de nenhum outro transtorno, além da doença de base (doença de Crohn ou retocolite ulcerativa).

É importante salientarmos que é possível que diferenças populacionais nos polimorfismos genéticos responsáveis pelo aparecimento da doença de Crohn e retocolite ulcerativa possam explicar também diferentes espectros e incidência de complicações neurológicas nos pacientes com doença inflamatória intestinal. Alguns polimorfismos da NOD2, também chamada CARD 15 (caspase activation and recruitment domain), já foram associados a um aumento da probabilidade de perda de peso em pacientes com doença de Crohn (TOMER et al., 2003).

Para facilitar a discussão das diversas manifestações neurológicas da doença de Crohn e retocolite ulcerativa, os resultados serão divididos em

manifestações neurológicas por envolvimento do sistema nervoso central e por envolvimento do sistema nervoso periférico.

### ***5.2. Manifestações neurológicas por envolvimento do sistema nervoso periférico em pacientes com doença inflamatória intestinal.***

O envolvimento do sistema nervoso periférico em pacientes com doença inflamatória intestinal tem sido extensamente descrito na literatura. Destaca-se nesse contexto, a possível relação entre as referidas doenças e a presença de polineuropatias sensitivas ou sensitivo-motoras entre as complicações neurológicas mais comuns em pacientes com doença inflamatória intestinal. Nas duas grandes séries retrospectivas publicadas até o presente, a incidência de polineuropatia variou entre 1,9% e 3,6% (LOSSOS et al, 1995; ELSEHETY & BERTORINI, 1997). Lossos e colaboradores (LOSSOS et al., 1995) notaram um padrão diverso de acometimento do sistema nervoso periférico em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa. Na referida série, 1,9% dos pacientes com retocolite ulcerativa apresentaram neuropatia após a exclusão dos principais fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de neuropatia periférica. Entretanto, nos pacientes com doença de Crohn os pesquisadores só observaram mielopatia, miopatia e miastenia gravis (ausência de neuropatia). Na série de complicações neurológicas em pacientes com doença de Crohn de Elsehety & Bertorini (1997), neuropatia foi descrita em 3,6% dos pacientes com doença de Crohn. Entretanto, ambos os estudos foram retrospectivos e excluíram pacientes com outras etiologias possíveis para polineuropatia e portanto não sabemos a prevalência da deficiência de

B12, diabetes, ou intolerância à glicose (especialmente os casos não diagnosticados) nessas séries.

No presente estudo (protocolo 1), diagnosticamos polineuropatia sensitivo-motora pela avaliação clínica e neurofisiológica em 15 pacientes e outros 15 pacientes apresentaram queixas sensitivas com eletroneuromiografia dentro dos limites da normalidade. De início, é importante salientarmos que para o gastroenterologista ou clínico geral que trata de pacientes com doença intestinal inflamatória, esse número bruto (prevalência de neuropatias em 16,1% dos pacientes com doença de Crohn e 19,6% na retocolite ulcerativa), que leva em conta todas as etiologias mais conhecidas de neuropatia é relevante, na tentativa de introduzir a mensagem de que a presença de polineuropatias é considerável, sendo frequentemente multifatorial em tal grupo de pacientes.

Após a exclusão de todas as possíveis causas contributórias para o desenvolvimento de polineuropatia, apesar de que na maioria dos casos esses fatores provavelmente somente influenciam o fenótipo da polineuropatia, restam ainda um número considerável de pacientes com neuropatia sem outra explicação etiológica. Cinco pacientes com sintomas sensitivos sem anormalidades na eletroneuromiografia, quadro consistente com neuropatia de fibras finas ou mielopatia subclínica (2 com doença de Crohn e 3 com retocolite ulcerativa) e 6 com polineuropatia sensitivo-motora de fibras grossas (1 com doença de Crohn e 4 com retocolite ulcerativa) permaneceram sem qualquer indício de outro fator de risco para neuropatia periférica. Esse número total de pacientes com neuropatia sem outra etiologia representa 13,4% dos pacientes com doença inflamatória intestinal da presente coorte (9,7% dos pacientes com

doença de Crohn e 15,7% dos com retocolite ulcerativa, sendo 7,3% com polineuropatia sensitivo-motora de fibras grossas). A prevalência total de 7,3% de neuropatias sensitivo-motoras puramente relacionadas à doença intestinal inflamatória é portanto pelo menos 2 vezes superior ao valor da série de Elsehety & Bertorini (1997) e quase quatro vezes superior aos resultados do estudo de LOSSOS (2005). Dado o caráter prospectivo do presente estudo, não é portanto tão surpreendente a referida prevalência, apesar de ficar claro que os estudos anteriores subestimaram consideravelmente a prevalência de tais condições.

À primeira vista, o número total de pacientes com queixas sensitivas e envolvimento de fibras grossas ou finas também pode parecer surpreendentemente alto. Porém, nossos achados podem ser corroborados pelo estudo de STAHLBERG et al., 1991, onde os pesquisadores acompanharam pacientes com doença de Crohn clinicamente e por testes de quantificação sensitiva semelhantes aos usados no presente estudo. Tal estudo teve como objetivo principal avaliar o efeito da exposição ao metronidazol. Entretanto, pacientes tratados ou não com metronidazol apresentaram uma prevalência de quase 40% de parestesias e /ou aumento do limiar para temperatura no grupo com doença de Crohn e uso de metronidazol prévio e 20% no grupo não tratado com metronidazol. Stahlberg et al (Stahlberg et al, 1991) descreveram os sintomas sensitivos como leves e transitórios. Eles relataram que nenhum paciente preencheu os critérios eletrodiagnósticos para polineuropatia, mas sua avaliação neurofisiológica foi baseada em um “índice eletrodiagnóstico de neuropatia”, que não é difusamente aceito correntemente. Todos os nossos pacientes realizaram

eletroneuromiografia, sendo avaliados especificamente para a presença de neuropatia, o que aumentou consideravelmente a probabilidade do diagnóstico de tais condições em nossa série. Apesar de que a maioria dos pacientes apresentou um quadro de polineuropatia leve, a maioria dos pacientes não havia sido referida para um neurologista para a avaliação de neuropatia. Na maioria dos casos, os pacientes apresentavam queixas sensitivas isoladas, tanto positivas (parestésias tipo queimação ou formigamento), quanto negativas (hipo ou anestesia). Dessa forma, a polineuropatia não pode ser considerada subclínica, apesar de podermos argumentar que em várias instâncias os sintomas foram somente detectados especificamente pelo questionamento da sua presença.

No presente estudo, a presença de neuropatia de fibras finas e a síndrome do túnel do carpo foram freqüentemente não diagnosticadas ou diagnosticadas como fibromialgia pelo clínico geral ou gastroenterologista, o que pode explicar o fato que a maioria dos nossos pacientes não foi encaminhada para a avaliação de neuropatia periférica de imediato. De fato, vários estudos previamente descreveram uma alta prevalência de pacientes com fibromialgia na doença de Crohn (49%) e na retocolite ulcerativa (19%) (BUSKILA et al, 1999). No presente estudo, os sintomas de neuropatia de fibras finas e da síndrome do túnel do carpo foram comumente diagnosticados por não neurologistas com fibromialgia ou artrite (que também é comum em pacientes com doença inflamatória intestinal).

Apesar da demonstração do aumento do limiar para a sensibilidade térmica no grupo de pacientes com neuropatia de fibras finas e doença intestinal inflamatória, no presente estudo não foram realizadas biópsias de

pele para quantificação das terminações nervosas sensitivas distais por imunohistoquímica com o marcador pan-axonal PGP 9.5, o que poderia confirmar o envolvimento seletivo de fibras finas não mielinizadas (GONDIM et al., 2005). Uma outra opção teria sido a realização de estudo de quantificação da sudorese por iontoforese (QSART). Igualmente não dispomos do presente equipamento no momento, apesar de equipamento semelhante para a quantificação de sudorese (QSweat) ter sido recentemente comprado através de verbas da CAPES, sendo que no momento o equipamento está sendo importado para o Brasil. Um envolvimento subclínico adicional (ou isolado) da medula espinhal, que é comum em deficiências nutricionais ou disfunção auto-imune, também poderia explicar os sintomas sensitivos isolados, principalmente em pacientes com doença de Crohn. Tal condição é de difícil diferenciação clínica de neuropatias sensitivas puras ou neuropatias sensitivas por envolvimento seletivo de fibras finas. De fato, tal patogênese deve ser especulada nos pacientes com níveis de B12 baixos ou limítrofes, principalmente naqueles com reflexos vivos (mas sem sinais de Babinski ou nível sensitivo). De fato, pelo menos dois pacientes com doença de Crohn apresentaram alterações nos potenciais cervicais detectados durante a realização de estudos de potenciais evocados somato-sensitivos dos membros superiores. Outra condição recentemente descrita e que não pode ser excluída é a ganglionopatia/neuropatia de fibras finas independente de gradiente descrita por GORSON et al., 2008.

A tabela 8 (adaptação e atualização de GONDIM et al., 2005), ilustra os diferentes fenótipos de neuropatia periférica em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa descritos na literatura.

**Tabela 8:** Espectro de neuropatias periféricas em pacientes com doença inflamatória intestinal

Autor	Sexo	Idade*	Início†	Fenótipo clínico	Resposta terapêutica	Outras características
Doença de Crohn						
Barohn	?	?	?	PIDC		
Chaoui	F	17	0	Sensitivo-motora (SM) aguda	Esteróides	Biópsia de nervo: axonopatia com desmielinização secundária
Coert	F	29	-1	Sensitivo-motora multifocal	Liberação por cirurgia	
Cohen	F	32	10	Neurite braquial		
Contamin	M	16	6 meses	Sensitiva + mielopatia + miosite	Esteróides; resolução completa	Deficiência de ácido fólico
DeLaFuente	F	34	4	Guillain-Barré	Plasmaférese: resposta parcial	Morte; nível baixo de vitamina B12
Gariballa	F	71	Simultaneamente	Sensitivo-motora aguda	Esteróides	Morte na apresentação
Humbert	M	52	1	SM desmielinizante	Plasmaférese: resposta parcial	Biópsia de nervo: Colágeno + bulbos de cebola; vasculite cutânea
Larrodé	F	37	?(aguda)	Miller-Fisher (MF) like	Resolução completa por vitamina B12	Envolvimento do tronco encefálico
Lossos	M	33	-2	Sensitiva, atáxica		Biópsia de nervo: aumento do colágeno; deficiência de ácido fólico
Moormann	F	65	Aguda	Guillain-Barré	Melhora significativa	
Moormann	F	45	33	SM desmielinizante	Melhora com prednisona	Também teve miosite granulomatosa
Nemni	M	58	12	Sensitiva, atáxica	?	IgG + para Schwann cells
Nemni	F	28	10	Sensitiva aguda	?	IgG + para Schwann cells
Rankin	?	?	?	Mononeurite múltipla		
Vinals	M	24	-5	Multifocal + neurite braquial	Plasmaférese: resposta parcial	
You	F	65	Simultaneamente	Guillain-Barré	IVIg; resposta parcial	
You	F	48	33	SM desmielinizante + miosite	Esteróides; resposta parcial	

## Séries clínicas

Elsehety				6 SM axonal /1 mista	Esteróides; resposta parcial	Biópsia do nervo: axônio com desmielinização secundária
Elsehety	2F	79		Neuropatia/miopatia	Esteróides; resposta parcial	1 axonal; 1 vasculite
Lindgren	11M/22F	19–66	2–35	Neuropatia autonômica		N = 33, Disfunção autonômica em 48%
Stahlberg	9M/2F	24–65	2–24	19% parestesias		N = 28, teste autonômico padrão, 19 tiveram elevação no limiar de temperatura no QST
Straub		15–60		Neuropatia autonômica		N = 21
Zincone				Neuropatia autonômica		N = 2, 8% dos pacientes com Doença de Crohn
Retocolite ulcerativa						
Blin	M	52	1	SM axonal		Início com sulfasalazina; acetilação lenta
Chad	M	50	1	PIDC: perineurite	Sem resposta	Biópsia do nervo: neurite
Couratier	M	50	>0	MMN	IVIg; resposta completa	
Greco	F	6	Aguda	Sensitivo-motora axonal aguda	Prednisona; resposta completa	Resolução dos sintomas neurológicos e gastrintestinais
Konagaya	M	57	>0	PIDC?		↑IgG/IgM; biópsia do nervo: desmielinização
Larrode	M	51	12	Sensitivo-motora distal	Prednisona; resposta parcial	
Larrode	F	57	3	Sensitiva, atáxica	Prednisona; resposta parcial	Biópsia do nervo: vasculites e alterações axonais ?
Lossos <sup>†</sup>	2M/1F	58–70	0.7–12	Guillain-Barré		?
Lossos	F	23	9	Mononeurite múltipla	?	
Lossos	M	35	4	Plexopatia bbraquial	?	
Okayama	F	40	7	Mononeurite múltipla	Esteróides; resposta parcial	Biópsia do nervo: axonal > desmielinização

Roca	F	69	30	Guillain-Barré	IVIg; resposta completa	
Saito	F	56	>0	Guillain-Barré	Plasmaférese: resposta completa	
Steiner	F	67	1.5	Guillain-Barré	Esteróides; resolução completa	Início após a redução do esteróide
Zimmerman	F	66	1	Guillain-Barré	Esteróides; resposta parcial	
Zimmerman	M	58	12	Guillain-Barré	Esteróides; resposta parcial	
Zozos	M	28		AMAN	Esteróides, IVIg e azatioprina	Boa resposta à terapia; anticorpos anti-GM1 positivos
Yesilova	M	47	Aguda	AMAN	Excelente resposta à prednisona	
Séries clínicas						
Lindgren	23M/17F	24–71	10–31	Neuropatia autonômica		Disfunção vagal
Straub		21–70		Neuropatia autonômica		N = 29
Zincone				Neuropatia autonômica		N = 5, 31% dos pacientes com Reto-colite Ulcerativa

AMAN: neuropatia axonal motora aguda; PIDC: polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica; IVIg: imunoglobulina intravenosa; MNDZ: metronidazol; SM: sensitivo-motora.

\* Idade do início da neuropatia;

† Intervalo de tempo entre a Doença Inflamatória Intestinal e o início da neuropatia;

‡ Nenhum paciente com Doença de Crohn desenvolveu neuropatia no estudo retrospectivo .

Em contraste com a maior série clínica de pacientes com polineuropatia e doença inflamatória intestinal (GONDIM et al. 2005), no presente estudo o fenótipo clínico da polineuropatia de fibras grossas em nossos pacientes foi mais comumente o de uma polineuropatia predominantemente distal, simétrica, axonal, com sintomas sensitivos mais pronunciados e envolvimento motor detectados pelos estudos de condução nervosa com envolvimento motor clínico leve na maioria dos pacientes. Porém é importante salientarmos as marcantes diferenças epidemiológicas dessas duas séries. Nosso estudo foi prospectivo, aceitando todos os pacientes com doença inflamatória intestinal de 2 centros terciários brasileiros, enquanto o outro (GONDIM et al., 2005) é uma série de casos com um viés de avaliação diferente do presente estudo, visto que trata-se de um centro terciário americano, amplamente conhecido pelo tratamento especializado de doenças desmielinizantes. Além disso, os pacientes do presente estudo são significativamente mais jovens e apresentaram um curso médio de doença de 5 anos (comparado com um curso de 12 anos na doença de Crohn e um curso médio de 26 anos na retocolite ulcerativa na série de GONDIM et al., 2005. Outras possibilidades a serem especuladas são 1. o possível efeito da presença de helmintíase (que é particularmente alta em áreas tropicais) como fator protetor contra desordens autoimunes (DA ROCHA FA, 2006) e 2. diferenças na susceptibilidade genética nas duas populações (TOMER et al., 2003).

Apesar dessas diferenças epidemiológicas, observamos uma sobreposição complexa de fenótipos, de modo semelhante ao espectro anteriormente observado no estudo de GONDIM et al. 2005, conseqüência das possíveis manifestações extraintestinais, distúrbios auto-imunes, alterações

nutricionais (má absorção, perda de peso, deficiência de vitaminas) e alterações induzidas por drogas. Em uma grande percentagem de casos, (especialmente no grupo com retocolite ulcerativa), nenhuma etiologia foi encontrada ou a causa contributória não explicou o fenótipo da polineuropatia, sugerindo um papel para disfunção autoimune ou uma deficiência nutricional não diagnosticada. De fato, padrões desmielinizantes multifocais nos membros inferiores foram identificados em um paciente com doença de Crohn. Nenhum paciente preencheu os critérios diagnósticos para polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica de acordo com os critérios clínicos e neurofisiológicos da Academia Americana de Neurologia (AD HOC SUBCOMMITTEE OF THE AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY AIDS TASK FORCE, 1991), apesar de um paciente com doença de Crohn e um paciente com retocolite ulcerativa terem preenchido critérios diagnósticos para polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica menos rígidos (MAGDA P et al, 2003). Semelhante à polineuropatia que se inicia em pacientes após cirurgia bariátrica (THAISETTHAWATKUL et al, 2004), também observamos uma alta percentagem de mononeuropatias isoladas, especialmente a síndrome do túnel do carpo, sendo esta mais prevalente em pacientes mulheres com retocolite ulcerativa (13,7%). O significado dessa associação não está claro, mas de um modo geral aponta para uma alta prevalência de disfunção neuropática em pacientes com doença inflamatória intestinal.

Em contraste aos relatos prévios (LINDGREN et al, 1991; LINDGREN et al, 1993; LINDGREN et al, 2007), não observamos em nenhum paciente envolvimento autonômico clinicamente significativo, apesar de queixas comuns de vertigem, e ocasionalmente síncope. Isso provavelmente se explica pelo

fato de que o envolvimento autonômico é leve na doença inflamatória intestinal (isto é, nenhum paciente estudado teve hipotensão ortostática). Nossos pacientes não foram sistematicamente avaliados para a presença de envolvimento autonômico e dessa forma, alterações autonômicas leves podem não ter sido detectadas.

Além das polineuropatias, é importante mencionar que um dos pacientes do protocolo 1 desenvolveu miastenia gravis generalizada, com comprometimento importante da musculatura bulbar e respiratória recentemente, mesmo estando fazendo uso de 20 mg de prednisona e 100 mg de azatioprina (ver figura 7). Considerando o número total de 31 pacientes com doença de Crohn, a incidência e prevalência de miastenia gravis no presente estudo foi de 3,2% nos pacientes com doença de Crohn, portanto dez vezes mais alta que a prevalência descrita no estudo de LOSSOS et al, 1995 (0,2%).

### ***5.3. Manifestações neurológicas por envolvimento do sistema nervoso central em pacientes com doença inflamatória intestinal.***

Dependendo da utilização de diferentes critérios diagnósticos, a prevalência das várias manifestações neurológicas na doença inflamatória intestinal pode variar de 0,2% a 19,3% (LOSSOS et al, 1995; ELSEHETY, BERTORINI, 1997). Na maior série de pacientes com polineuropatia descrita na literatura, outros distúrbios neurológicos além da polineuropatia foram descritos em 67% dos pacientes com doença de Crohn e 53% dos pacientes com retocolite ulcerativa (GONDIM et al, 2006). No presente estudo, cefaléia foi o sintoma neurológico mais comumente observado, apesar de ser leve, não

debilitante e comumente exacerbada por recidivas da doença e introdução de novas medicações. Somente 3 pacientes do estudo fizeram uso de medicações para profilaxia da cefaléia. Semelhante às outras séries, também observamos doença cerebrovascular de pequenos e grandes vasos, epilepsia, paralisia de Bell e coréia transitória (em um paciente que também recebeu diagnóstico de doença mista do tecido conectivo).

Na nossa série um paciente com acidentes encefálicos repetidos na idade jovem desenvolveu comprometimento cognitivo importante (demência vascular). Conforme se vê na figura 7, também em pelo menos uma paciente não foi possível definirmos se os múltiplos focos de hiper-intensidade na substância branca bilateral observados nessa paciente foram conseqüência de doença microvascular cerebral (acidentes vasculares encefálicos lacunares) ou se foi conseqüência de desmielinização central (semelhante à esclerose múltipla), que já foi previamente descrita em pacientes com doença inflamatória intestinal (POKONY et al., 2007).

Em resumo, o protocolo 1 descreve uma alta freqüência de uma constelação diversa de manifestações neurológicas em pacientes com doença inflamatória intestinal. Polineuropatia é especialmente comum (especialmente em mulheres) e subdiagnosticada. Apesar do fenótipo leve, com predomínio de sintomas sensitivos, alguns pacientes desenvolveram comprometimento motor e de marcha significativos. Portanto, até que a história natural dessas polineuropatias seja conhecida em tal grupo de pacientes, deve-se ter cautela com relação à inferências sobre o prognóstico de neuropatia em pacientes com doença inflamatória intestinal de uma maneira geral, uma vez que o acompanhamento a longo prazo será necessário para estabelecer se com a

progressão haverá comprometimento neurológico mais acentuado ou não e se os pacientes irão eventualmente desenvolver episódios desmielinizantes no sistema nervoso periférico e central (ZIMMERMAN et al, 1985). A alta percentagem de pacientes sem fatores etiológicos ou contributórios para explicar a polineuropatia aponta para a doença inflamatória intestinal como uma causa de polineuropatia e a possibilidade de um mecanismo imuno-mediado ou de uma deficiência nutricional adicional não detectada pela nossa bateria de avaliação diagnóstica.

#### ***5.4. Análise quantitativa da presença de tremor através do uso de espirais de Arquimedes em pacientes com doença inflamatória intestinal.***

Tremor pode ser definido como uma oscilação rítmica e mecânica de pelo menos uma região corporal funcional (DEUSCH & KRACK, 1998). Qualquer movimento sempre é acompanhado de uma pequena quantidade de tremor, chamado de tremor fisiológico, principalmente na execução de movimentos rápidos (DEUSCH & KRACK, 1998). Tal tremor apresenta frequência nas mãos entre 6 e 12 Hz.

Os limites entre tremor fisiológico e anormal nem sempre são evidentes, havendo a tendência de na prática se definir como anormal quando o tremor é visível ao olho nu ou se sua frequência é superior ou inferior ao tremor fisiológico (DEUSCH & KRACK, 1998).

Quatro mecanismos podem ser responsáveis pela produção de tremor (DEUSCH & KRACK, 1998):

1. Oscilações mecânicas das extremidades

2. Reflexos que desencadeiam e mantêm oscilações
3. Anormalidades nos chamados “osciladores centrais” que estão ativos para garantir a realização de movimentos fisiológicos
4. Tremor central induzido por comando por defeitos dos circuitos de retroalimentação aferentes ou eferentes

Dos diversos métodos de screening clínico para tremor, destaca-se o uso das espirais de Arquimedes. Estudos recentes vêm utilizando a análise computadorizada para quantificar o tremor nas espirais de Arquimedes (RUDZINSKA et al., 2007; MIRALLES et al. 2006). Entretanto, a metodologia de HAFEMAN et al. 2005, utilizando notas de 0 a 3 parece ser bastante eficiente para estudos populacionais de screening de tremor, semelhante ao protocolo 2.

Nos pacientes do presente estudo, as notas nas espirais de Arquimedes nos pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa foram significativamente inferiores aos pacientes do grupo controle, indicando que os voluntários sadios apresentaram uma maior quantidade de tremor fisiológico que os pacientes com doença inflamatória intestinal.

A princípio tal achado pode parecer estranho, entretanto, quando realizamos o estudo de correlação não paramétrica, utilizando o teste de Spearman, observamos que a exposição à cafeína (tanto a simples presença quanto a quantidade total) explica tais resultados. De fato, quando retiramos os pacientes que fizeram uso de cafeína no dia do experimento, as notas nas mãos direita, esquerda, dominante, não dominante, mão com pior nota ou somatório das notas das mãos direita e esquerda são semelhantes nos grupos de pacientes com doença de Crohn, retocolite ulcerativa e voluntários sadios

( $P > 0,05$ ). A menor ingestão de cafeína nos pacientes com doença inflamatória intestinal é provavelmente explicada pela menor tolerabilidade de tais pacientes à ingestão de cafeína por conta da presença dos sintomas gastrintestinais. Portanto, a análise inicial nos voluntários corrobora a hipótese de que a ingestão de cafeína exacerba a presença de tremor fisiológico (tremor fisiológico exacerbado) em indivíduos saudáveis, e que tal efeito depende da quantidade de cafeína ingerida. Tal conclusão é relevante, visto que ainda persistem dúvidas na literatura sobre o efeito da cafeína como elemento exacerbador de tremores (PRAKASSH et al., 2006). De fato um estudo recente não demonstrou a associação entre ingestão de cafeína e exacerbação de tremor essencial (PRAKASSH et al., 2006), enquanto vários estudos anteriores sugeriram tal associação (JACOBSON et al., 1991; WHARRAD et al., 1985; KOLLER et al., 1987). Além disso, de modo semelhante ao estudo de HAFEMAN et al. 2005, que mostrou a associação entre ingestão de bétel e exacerbação do tremor fisiológico, nossos achados representam uma comprovação epidemiológica da associação entre ingestão de cafeína e exacerbação de tremor tanto em voluntários saudáveis, quanto em pacientes com doença inflamatória intestinal.

A segunda parte da análise, realizada nos pacientes com retocolite ulcerativa e doença de Crohn produziu resultados ainda mais interessantes. Primeiro é importante se salientar que dos 94 pacientes com doença inflamatória intestinal que completaram o estudo com as espirais de Arquimedes, somente 5 deles apresentaram queixas espontâneas, específicas sobre a presença de tremor. Dois desses pacientes desenvolveram tremor

predominantemente postural, transitório, após o uso de talidomida, tendo este cessado aproximadamente 2 meses após a cessação do uso da talidomida.

No grupo de pacientes com doença de Crohn, não observamos correlação significativa entre sexo e nota do tremor na espiral de Arquimedes ( $P>0,05$ ). Também não houve correlação significativa entre nota do tremor na espiral de Arquimedes e idade, dexteridade, uso de álcool, tabagismo, presença de polineuropatia, presença de queixas sensitivas (neuropatia de fibras finas ou mielopatia subclínica) ou presença de síndrome do túnel do carpo, ( $P>0,05$ ). Entretanto, houve correlação significativa entre as notas na espiral de Arquimedes e o uso de medicamentos com ação sobre o sistema nervoso central, uso de cafeína, quantidade de cafeína e presença de doenças neurológicas. Apesar da correlação significativa entre nota do tremor e presença de doenças neurológicas, não houve correlação entre a quantidade de tremor nas espirais e polineuropatia. Tal fato é importante, visto que alguns tipos de neuropatia imuno-mediadas são associadas com a presença de tremor (PEDERSEN et al., 1997).

No grupo de pacientes com retocolite ulcerativa, não houve correlação significativa entre a nota da espiral e sexo, dexteridade, uso de álcool, tabagismo, presença de polineuropatia, presença de queixas sensitivas (neuropatia de fibras finas ou mielopatia subclínica), presença de síndrome do túnel do carpo ou presença de outras doenças neurológicas ( $P>0,05$ ). Entretanto, houve correlação significativa entre a nota da espiral de Arquimedes e a idade dos pacientes, uso e quantidade de cafeína.

Tais observações sugerem portanto, que diferentes mecanismos estão envolvidos na expressão de tremor nos grupos de pacientes com doença de

Crohn e retocolite ulcerativa, provavelmente por conta de diferentes mecanismos de envolvimento do sistema nervoso central e periférico em tais pacientes. Um estudo mais aprofundado do tremor, com uso de acelerômetro poderia ajudar a responder alguns desses questionamentos, sendo que os presentes achados do protocolo 2 servem de base (estudo-piloto) para a confirmação de tais assertivas em um estudo futuro.

Outro aspecto importante que merece ser mencionado é o fato de que a presença de disautonomias vem sendo amplamente descrita em pacientes com doença inflamatória intestinal. Portanto, faz-se necessário a realização de um estudo comparativo, correlacionando disautonomias e funcionamento do sistema nervoso autônomo com uma análise mais refinada do tremor em pacientes com doença inflamatória intestinal.

## **6. CONCLUSÕES**

1. As manifestações neurológicas em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa são bem mais comuns que previamente relatadas em estudos retrospectivos.
2. Diversos subtipos de polineuropatia, com envolvimento de fibras grossas ou finas foram descritos em tais grupos de pacientes, mas destaca-se a presença de polineuropatia sensitivo-motora, predominantemente simétrica, distal e axonal.
3. Síndrome do túnel do carpo é outra manifestação freqüente, principalmente em mulheres com retocolite ulcerativa.
4. Mesmo após excluirmos outros fatores etiológicos ou contributórios para polineuropatia, 13,4% dos pacientes com doença inflamatória intestinal apresentaram polineuropatia de fibras grossas ou fibras finas/mielopatia subclínica (7,3% com polineuropatia de fibras grossas sensitivo-motora) sem outra explicação, número 2-4 vezes superior aos achados dos estudos retrospectivos prévios.
5. Além das neuropatias, cefaléia não debilitante, acidente vascular encefálico isquêmico (N=3), epilepsia (N=5), coréia transitória e miastenia gravis (N=1) foram observados. Todas essas condições foram sub-diagnosticadas em tais pacientes.
6. Pacientes com doença intestinal inflamatória apresentaram menor quantidade de tremor que os voluntários sadios devido ao menor uso de cafeína. Correlação entre uso de cafeína e quantidade de tremor foi confirmada tanto nos voluntários sadios, quanto nos pacientes com doença de Crohn ou retocolite ulcerativa, sendo do conhecimento que o presente estudo parece ser o primeiro a relatar tal associação através do uso das espirais de Arquimedes.

7. Nos pacientes com doença de Crohn, houve correlação significativa entre a nota do tremor, uso de medicações com ação sobre o sistema nervoso central, uso e quantidade de cafeína e presença de doenças neurológicas. Em pacientes com retocolite ulcerativa, só houve correlação significativa entre a nota do tremor e idade ou uso/quantidade de cafeína ingerida. Tais achados apontam para diferentes mecanismos moduladores sobre a quantidade de tremor nesses dois grupos de doenças.

## **CONCLUSÃO FINAL**

Pacientes com retocolite ulcerativa e doença de Crohn apresentam uma vasta gama de manifestações neurológicas que comumente são negligenciadas clinicamente pelo desconhecimento e dificuldades diagnósticas.

## **7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

AD HOC SUBCOMMITTEE OF THE AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY TASK FORCE. Research criteria for the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). **Neurol**, v. 41, p. 617-618, 1991.

AKBAYIR, N.; CALIŞ, A.B.; ALKIM, C.; SÖKMEN, H.M.; ERDEM, L.; OZBAL, A.; BÖLÜKBAŞ, F.; AKBAYIR, N. Sensorineural hearing loss in patients with inflammatory bowel disease: a subclinical extraintestinal manifestation. **Dig Dis Sci**, v. 50, p. 1938–1945, 2005.

BARGEN, J.A.; NELSON, W.B. Extensive arterial and venous thrombosis complicating ulcerative colitis. **Arch Int Med**, v. 58, p. 17–31, 1936.

BARON, B.W.; JEON, H.R.; GLUNZ, C.; PETERSON, A.; COHEN, R.; HANAUER, S.; RUBIN, D.; HART, J.; BARON, J.M. First two patients with ulcerative colitis who developed classic thrombotic thrombocytopenic purpura succesfully treated with medical therapy and plasma exchange. **J Clin Apher**, v. 17, p. 204–206, 2002.

BAROHN, R.J.; KISSEL, J.T.; WARMOLTS, J.R.; MENDELL, J.R. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. **Arch Neurol**, v. 46, p. 878–884, 1989.

BARTRAM, C.I.; PRESTON, D.M.; LENNARD-JONES, J.E. The "air enema" in acute colitis. **Gastrointest Radiol**. v. 8, p. 61-5, 1983.

BERGER, J.R.; KORALNIK, I.J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab – unforeseen consequences. **N Engl J Med**, v. 353, p. 414–416, 2005.

BERNSTEIN, C.N.; BLANCHARD, J.F.; HOUSTON, D.S.; WAJDA, A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. **Thromb Haemost**, v. 85, p. 430–434, 2001.

BERNSTEIN, C.N.; BLANCHARD, J.F.; LESLIE, W.; WAJDA, A.; YU, B.N. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. **Ann Intern Med**, v. 133, p. 795–799, 2000.

BERNSTEIN, C.N.; BLANCHARD, J.F.; RAWSTHORNE, P.; YU, N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. **Am J Gastroenterol**, v. 96, p. 1116–1122, 2001.

BERNSTEIN, C.N.; WAJDA, A.; BLANCHARD, J.F. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. **Gastroenterol**, v.129, p.827-836, 2005.

BHIGJEE, A.I.; BILL, P.L.; COSNETT, J.E. Ulcerative colitis and interstitial myositis. **Clin Neurol Neurosurg**, v. 89, p. 261–263, 1987.

BLIN, O.; SANGLA, I.; JOUGLARD, J.; COTTIN, C.; PELLISSIER, J.F.; SERRATRICE, G. Axonal neuropathy and salazosulphapyridine: slow acetylator phenotype. **Rev Neurol (Paris)**, v. 148, p. 154–156, 1992.

BRANDT, L.J.; BERNSTEIN, L.H.; BOLEY, S.J.; FRANK, M.S. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. **Gastroenterol**, v. 83, p. 383–387, 1982.

BROWN, S.J.; MAYER, L. The immune response in inflammatory bowel disease. **Am J Gastroenterol**, v. 102, p. 2058-69, 2007.

BRUINING, D.H.; LOFTUS, E.V. Current and future diagnostic approaches: from serologies to imaging. **Curr Gastroenterol Rev**, v. 9 (suppl 6), p. 489-96, 2007.

BUSKILA, D.; ODES, L.R.; NEUMANN, L.; ODES, H.S. Fibromyalgia in inflammatory bowel disease. **J Rheumatol**, v. 26, p. 1167-1171, 1999.

CARMONA, M.A.; JAUME ANSELMINI, F.; RAMIREZ RIVERA, J. Cerebral thrombosis and vasculitis: an uncommon complication of ulcerative colitis. **Bol Asoc Med Puerto Rico**, v. 92, p. 9-11, 2000.

CATTANEO, M.; VECCHI, M.; ZIGHETTI, M.L.; SAIBENI, S.; MARTINELLI, I.; OMODEI, P.; MANNUCCI, P.M.; DE FRANCHIS, R. High prevalence of

hyperhomocysteinemia in patients with inflammatory bowel disease: a pathogenic link with thromboembolic complications? **Thromb Haem**, v. 80, p. 542–545, 1998.

CHAD, D.A.; SMITH, T.W.; DEGIROLAMI, U.; HAMMER, K. Perineuritis and ulcerative colitis. **Neurol**, v. 36, p. 1377–1379, 1986.

CHAOUI, F.; HELLAL, H.; BALAMANE, M.; BOUDHANE, M.; MIKOL, J.; MASMOUDI, A. Colonic Crohn's disease complicated with peripheral neuropathy. **Gastroenterol Clin Biol**, v. 14, p. 869–872, 1990.

COERT, J.H.; DELLON, A.L. Neuropathy related to Crohn's disease treated by peripheral nerve decompression. **Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg**, v. 37, p. 243–244, 2003.

COHEN, M.G.; WEBB, J. Brachial neuritis with colitic arthritis. **Ann Intern Med**, v. 106, p. 780–781, 1987.

COLOMBEL, J.F.; GRANDBASTIEN, B.; GOWER-ROUSSEAU, C.; PLEGAT, S.; EVRARD, J.P.; DUPAS, J.L.; GENDRE, J.P.; MODIGLIANI, R.; BÉLAÏCHE, J.; HOSTEIN, J.; HUGOT, J.P.; VAN KRUININGEN, H.; CORTOT, A. Clinical

characteristics of Crohn's disease in 72 families. **Gastroenterol**, v. 111, p. 604, 1996.

COLOMBEL, J.F.; LOFTUS JR., E.V.; TREMAINE, W.J.; EGAN, L.J.; HARMSEN, W.S.; SCHLECK, C.D.; ZINSMEISTER, A.R.; SANDBORN, W.J. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo Clinic experience in 500 patients. **Gastroenterol**, v.126, p. 19-31, 2004.

COURATIER, P.; TRUONG, C.T.; KHALIL, M.; PREUX, P.M.; TARABAUD, F.; VALLAT, J.M. Cranial nerve palsies in a multifocal demyelinating neuropathy with persistent nerve block associated with hemorrhagic ulcerative colitis. **Rev Neurol (Paris)**, v. 156, p. 179, 2000.

CONTAMIN, F.; OLLAT, H.; LÉVY, V.G.; THIERMAN-DUFFAUD, D. Involvement of the peripheral and pyramidal nervous system in Crohn disease. Determining role of folic acid deficiency. **Sem Hop**, v. 59, p. 1381–1385, 1983.

COXON, A.; PALLIS, C.A. Metronidazole neuropathy. **J Neurol Neurosurg Psych**, v. 39, p. 403–405, 1976.

CRESPI, V.; BOGLIUN, G.; MARZORATI, L.; ZINCONE, A.; D'ANGELO, L.; LIBERANI, A. et al. Inflammatory bowel disease and peripheral neuropathy. **J Neurol**, v. 241 (Suppl. 1), p. 63, 1994.

CROHN, B.B.; GINZBURG, L.; OPPENHEIMER, G.D. Regional Ileitis: A Pathologic and Chronic Entity. **JAMA**, v. 99, p. 1323–1329, 1932.

CUTHBERT, A.P.; FISHER, S.A.; MIRZA, M.M.; KING, K.; HAMPE, J.; CROUCHER, P.J.; MASCHERETTI, S.; SANDERSON, J.; FORBES, A.; MANSFIELD, J.; SCHREIBER, S.; LEWIS, C.M.; MATHEW, C.G. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. **Gastroenterol**, v. 122, p. 867-74, 2002.

DA ROCHA, F.A. Protective role of helminthiasis in the development of autoimmune diseases. **Clin Dev Immunol**, v. 13, p. 159-62, 2006.

DANESE, S.; SEMERARO, S.; PAPA, A.; ROBERTO, I.; SCALDAFERRI, F.; FEDELI, G.; GASBARRINI, G.; GASBARRINI, A. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. **World J Gastroenterol**, v.11, p. 7227-7236, 2005.

DANZI, J.T. Extraintestinal manifestations of idiopathic inflammatory bowel disease. **Arch Intern Med**, v.148, p. 297, 1988.

DE DOMBAL, F.T.; WATTS, J.M.; WATKINSON, G.; GOLIGHER, J.C. Local complications of ulcerative colitis: stricture, pseudopolyposis, and carcinoma of colon and rectum. **Br Med J**, v. 1(5501), p. 1442-7, 1966.

DEJACO, C.; FERTL, E.; PRAYER, D.; OBERHUBER, G.; WYATT, J.; GASCHÉ, C.; GANGL, A. Symptomatic cerebral microangiopathy preceding initial manifestation of ulcerative colitis. **Dig Dis Sci**, v. 41, p. 1807–1810, 1996.

DE LA FUENTE-FERNANDEZ, R.; RUBIO-NAZABAL, E.; DE LA IGLESIA-MARTINEZ, F. Guillain-Barre syndrome as an extraintestinal manifestation of Crohn's disease. **Postgrad Med J**, v. 71, p. 437–438, 1995.

DERDEYN, C.P.; POWERS, W.J. Isolated cortical venous thrombosis and ulcerative colitis. **AJNR**, v. 19, p. 488–490, 1998.

DEUSCHL, G.; KRACK, P. Tremors: Differential diagnosis, neurophysiology, and pharmacology. In: JANKOVIC, J; TOLOSA, E (EDS). **Parkinson's disease and movement disorders**. 3<sup>rd</sup> edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. Chapter 21, p. 419-452.

DRUSCHKY, A.; HECKMANN, J.G.; DRUSCHKY, K.; HUK, W.J.; ERBGUTH, F.; NEUNDÖRFER, B. Severe neurological complications of ulcerative colitis. **J Clin Neurosci**, v. 9, p. 84–86, 2002.

DUFFY, L.F.; DAUM, F.; FISHER, S.E.; SELMAN, J.; VISHNUBHAKAT, S.M.; AIGES, H.W.; MARKOWITZ, J.F.; SILVERBERG, M. Peripheral neuropathy in Crohn's disease patients treated with metronidazole. **Gastroenterol**, v. 88, p. 681–684, 1985.

ELSEHETY, A.; BERTORINI, T.E. Neurologic and neuropsychiatric complications of Crohn's Disease. **South Med J**, v. 90, p. 606–610, 1997.

ENGLAND, J.D.; GRONSETH, G.S.; FRANKLIN, G.; MILLER, R.G.; ASBURY, A.K.; CARTER, G.T.; COHEN, J.A.; FISHER, M.A.; HOWARD, J.F.; KINSELLA, L.J.; LATOV, N.; LEWIS, R.A.; LOW, P.A.; SUMNER, A.J.; AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY; AMERICAN ASSOCIATION OF ELECTRODIAGNOSTIC MEDICINE; AMERICAN ACADEMY OF PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION. **Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurol**, v. 64, p. 199–207, 2005.

EVANS, J.M.; MCMAHON, A.D.; MURRAY, F.E.; MCDEVITT, D.G.; MACDONALD, T.M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. **Gut**, v. 40, p. 619-22, 1997.

EVANS, P.E.; PARDI, D.S. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Focus on the Musculoskeletal, Dermatologic, and Ocular Manifestations. **Assoc Med Gen Med**, v. 9 (suppl 1), p. 55, 2007.

FEAGAN, B.G.; GREENBERG, G.R.; WILD, G.; FEDORAK, R.N.; PARÉ, P.; MCDONALD, J.W.; DUBÉ, R.; COHEN, A.; STEINHART, A.H.; LANDAU, S.; AGUZZI, R.A.; FOX, I.H.; VANDERVOORT, M.K. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. **N Engl J Med**, v. 352, p. 2499–2507, 2005.

FIOCCHI, C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. **Gastroenterol Rev**, v. 115 (suppl 1), p. 182-205, 1998.

FUKUHARA, T.; TSUCHIDA, S.; KINUGASA, K.; OHMOTO, T. A case of pontine lacunar infarction with ulcerative colitis. **Clin Neurol Neurosurg**, v. 95, p. 159–162, 1993.

GARIBALLA, S.E.; GUNASEKERA, N.P. Bilateral foot drop, weight loss and rectal bleeding as an acute presentation of Crohn's disease. **Postgrad Med J**, v. 70, p. 762–763, 1994.

GEISSLER, A. Focal white-matter lesions in brain of patients with inflammatory bowel disease. **Lancet**, v. 345, p. 897– 898, 1995.

GENDELMAN, S.; PRESENT, D.; JANOWITZ, H.D. Neurological complications of inflammatory bowel disease. **Gastroenterol**, v. 82, p. 1065, 1982.

GHOSH, S.; GOLDIN, E.; GORDON, F.H.; MALCHOW, H.A.; RASK-MADSEN, J.; RUTGEERTS, P.; VYHNÁLEK, P.; ZÁDOROVÁ, Z.; PALMER, T.; DONOGHUE, S.; NATALIZUMAB PAN-EUROPEAN STUDY GROUP. Natalizumab for active Crohn's Disease. **N Engl J Med**, v. 348, p. 24–32, 2003.

GIBB, W.R.G.; DHILLON, D.P.; ZILKHA, K.J.; COLE, P.J. Bronchiectasis with ulcerative colitis and myelopathy. **Thorax**, v. 42, p. 155–156, 1987.

GLOTZER, D.J.; YUAN, R.H.; PATTERSON, J.F. Ulcerative colitis complicated by toxic megacolon, polyserositis and hemorrhagic leukoencephalitis with recovery. **Ann Surg**, v. 159, p. 445–450, 1964.

GOLD, R.; KAPPOS, L.; BECKER, T. Development of multiple sclerosis in patient on long-term sulfasalazine. **Lancet**, v. 335, p. 409–410, 1990.

GONDIM, F.A.A.; BRANNAGAN 3RD, T.H.; SANDER, H.W.; CHIN, R.L.; LATOV, N. Peripheral neuropathy in patients with inflammatory bowel disease. **Brain**, v. 128, p. 867–879, 2005.

GONDIM, F.A.A.; TELES, B.C.V.; BRASIL, E.F.; OLIVEIRA, G.R.; AQUINO, P.S.; COSTA, A.M.C.; DE SOUZA, M.H.L.P.; BRAGA, L.L.B.C. Epidemiology of

peripheral neuropathy (PN) in a cohort of patients with inflammatory bowel disease (IBD). **Neurology** v. 68, p. A409-A409, 2007.

GORSON, K.C.; HERRMANN, D.N.; THIAGARAJAN, R.; BRANNAGAN, T.H.; CHIN, R.L.; KINSELLA, L.J.; ROPPER, A.H. Non-length dependent small fibre neuropathy/ganglionopathy. **J Neurol Neurosurg Psych**, v. 79, p. 163-9, 2008.

GRAEF, V.; BAGGENSTOSS, A.H.; SAUER, W.G.; SPITTELL, J.A. Venous thrombosis occurring in nonspecific ulcerative colitis. **Arch Intern Med**, v. 117, p. 377–382, 1966.

GRECO, F.; PAVONE, P.; FALSAPERLA, R.; SORGE, G. Peripheral neuropathy as first sign of ulcerative colitis in a child. **J Clin Gastroenterol**, v. 38, p. 115–117, 2004.

GREENSTEIN, A.J.; JANOWITZ, H.D.; SACHAR, D.B. The extraintestinal complications of Crohn's Disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. **Medicine (Baltimore)**, v. 55, p. 401–412, 1976.

GUPTA, G.; GELFAND, J.M.; LEWIS, J.D. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. **Gastroenterol**, v. 129, p. 819–826, 2005.

HAFEMAN, D.; AHSAN, H.; ISLAM, T.; LOUIS, E. Betel quid: Its tremor-producing effects in residents of Araihasar, Bangladesh. **Mov Disord**. v. 21, p. 567-71, 2006.

HART, P.E.; GOULD, S.R.; MACSWEENEY, J.E.; CLIFTON, A.; SCHON, F. Brain whitematter lesions in inflammatory bowel disease. **Lancet**, v. 351, p. 1158, 1998.

HASSAN, A.; HUNT, B.J.; O'SULLIVAN, M.; BELL, R.; D'SOUZA, R.; JEFFERY, S.; BAMFORD, J.M.; MARKUS, H.S. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. **Brain**, v. 127, p. 212– 219, 2004.

HISADA, T.; MIYAMAE, Y.; MIZUIDE, M.; SHIBUSAWA, N.; IIDA, T.; MASUO, T.; OKADA, S.; SAGAWA, T.; ISHIZUKA, T.; KUSANO, M.; MORI, M. Acute thrombocytopenia associated with preexisting ulcerative colitis successfully treated with colectomy. **Intern Med**, v. 45, p. 87–91, 2006.

HOFFMANN, R.M.; KRUIS, W. Rare extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. **Inflam Bow Dis**, v. 10, p. 140–147, 2004.

HOLLANDERS, D. Sensorineural deafness – a new complication of ulcerative colitis? **Postgrad Med J**, v. 62, p. 753–755, 1986.

HOPKINS, D.J.; HORAN, E.; BURTON, I.L. Ocular disorders in a series of 332 patients with Crohn's disease. **Br J Ophthalmol**, v. 58, p. 732, 1974.

HUMBERT, P.; MONNIER, G.; BILLEREY, C.; BIRGEN, C.; DUPOND, J.L. Polyneuropathy: an unusual extraintestinal manifestation of Crohn's disease. **Acta Neurol Scand**, v. 80, p. 301–306, 1989.

IANNONE, F.; SCIOSCIA, C.; MUSIO, A.; PISCITELLI, D.; LAPADULA, G. Leukocytoclastic vasculitis as onset symptom of ulcerative colitis. **Ann Rheum Dis**, v. 62, p. 785–786, 2003.

JABLECKI, C.K.; ANDARY, M.T.; FLOETER, M.K.; MILLER, R.G.; QUARTLY, C.A.; VENNIX, M.J.; WILSON, J.R.; AMERICAN ASSOCIATION OF ELECTRODIAGNOSTIC MEDICINE; AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY; AMERICAN ACADEMY OF PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION. Practice parameter: electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome. **Neurol**, v. 58, p. 1589-92, 2002.

JACKSON, L.M.; O'GORMAN, P.J.; O'CONNELL, J. Thrombosis in inflammatory bowel disease: clinical setting, procoagulant profile and factor V Leiden. **QJM**, v.90, p. 183, 1997.

JACOBSON, B.H.; WINTER-ROBERTS, K.; GEMMELL, H.A. Influence of caffeine on selected manual manipulation skills. **Percept Mot Skill** v. 72, p. 1175–1181, 1991.

JAMES, M.A. Use of the Medical Research Council Muscle Strength Grading System in the Upper Extremity. **J Hand Surg** v. 32, p. 154-156, 2007.

JEWEL, D.P. Ulcerative colitis. In: FELDMAN, M.; SCHARSCHIMDT, B.F.; SLEISENGER, M.H. (EDS). **Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease Pathophysiology, diagnosis and management**. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W B Saunders, p. 1735-61, 2002.

JOHNS, D.R. Cerebrovascular complications of inflammatory bowel disease. **Am J Gastroenterol**, v. 86, p. 367-370, 1991.

KEHOE, E.L.; NEWCOMER, K.L. Thromboembolic phenomena in ulcerative colitis. Two case reports. **Arch Intern Med**, v. 113, p. 711–715, 1964.

KIRSNER JB. Historical aspects of inflammatory bowel disease. **J Clin Gastroenterol** v. 10, p. 286-97, 1988.

KOLLER, W.C.; CONE, S.; HERBSTER, G. Caffeine and tremor. **Neurol** v. 37, p. 169–172, 1987.

KONAGAYA, Y.; KONAGAYA, M.; TAKAYANAGI, T. Chronic polyneuropathy and ulcerative colitis. **Jpn J Med**, v. 28, p. 72–74, 1989.

KRAUS, J.A.; NAHSER, H.C.; BERLIT, P. Lymphocytic encephalomyeloneuritis as a neurologic complication of ulcerative colitis. **J Neurol Sci**, v. 141, p. 117–119, 1996.

KRONBLUTH, A.; SACHAR, D.K.; SALOMON, P. Crohn's disease. In: FELDMAN, M.; SCHARSCHIMDT, B.F.; SLEISENGER, M.H. (EDS). **Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease - pathophysiology, diagnosis and management**. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W B Saunders, 1998, p. 1708-34.

KUMAR, B.N.; SMITH, M.S.H.; WALSH, R.M.; GREEN, J.R.B. Sensorineural hearing loss in ulcerative colitis. **Clin Otolaryngol**, v. 25, p. 143–145, 2000.

LARRODÉ, P.; RAMÓN Y CAJAL, S.; IÑÍGUEZ, C.; SOPEÑA, F.; GONZÁLEZ, P.; MORALES, F. Peripheral neuropathy associated with intestinal inflammatory disease. **Neurologia**, v. 16, p. 133–137, 2001.

LEBWOHL, M.; LEBWOHL, O. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. **Inflamm Bowel Dis**, v. 4, p. 142, 1998.

LINDGREN, S.; LILJA, B.; ROSEN, I.; SUNDKVIST, G. Disturbed autonomic nerve function in patients with Crohn's disease. **Scand J Gastroenterol**, v.26, p. 361–366, 1991.

LINDGREN, S.; STEWENIUS, J.; SJOLUND, K.; LILJA, B.; SUNDKVIST, G. Autonomic vagal nerve dysfunction in patients with ulcerative colitis. **Scand J Gastroenterol**, v. 28, p. 638–642, 1993.

LOFTUS JR., E.V. Inflammatory bowel disease extending its reach. Editorial. **Gastroenterol**, v. 129, p. 1117–1120, 2005.

LOSSOS, A.; ARGOV, Z.; ACKERMAN, Z.; ABRAMSKY, O. Peripheral neuropathy and folate deficiency as the first sign of Crohn's disease. **J Clin Gastroenterol**, v. 13, p. 442–444, 1991.

LOSSOS, A.; ELIAKIM, A.; STEINER, I. Neurologic aspects of inflammatory bowel disease. **Neurology**, v. 45, p. 416-421, 1995.

LYONS, J.L.; ROSENBAUM, J.T. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthropathy. **Arch Ophthalmol**, v. 115, p.61, 1997.

MAGDA, P.; LATOV, N.; BRANNAGAN 3RD, T.H.; WEIMER, L.H.; CHIN, R.L.; SANDER, H.W. Comparison of electrodiagnostic abnormalities and criteria in a cohort of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Arch Neurol**, v. 60, p1755-1759, 2003.

MARTINA, I.; VAN KONINGSVELD, R.; SCHMITZ, P.; VAN DER MECHE, F.G.A.; VAN DOORN, P.A. Measuring vibration threshold with a graduated

tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy. **J Neurol Neurosurg Psych**, v. 65, p. 743-747, 1998.

MASAKI, T.; TETSUICHIRO, M.; SHINOZAKI, M.; KURODA, T. Unusual cerebral complication associated with ulcerative colitis. **Journal of Gastroenterology**, v. 32, p. 251–254, 1997.

MATHEWS, J.; RAO, S.; KUMAR, B.N.; PHIL, M. Autoimmune sensorineural hearing loss: is it still a clinical diagnosis? **J Laryngol Otol**, v. 117, p. 212–214, 2003.

MAYEUX, R.; FAHN, S. Strokes and ulcerative colitis. **Neurol**, v. 28, p. 571-574, 1978.

MEADWAY, J. Ulcerative colitis, colitic spondylitis and associated apical pulmonary fibrosis. **Proc R S Med**, v. 67, p. 324–325, 1974.

MEJICO, L. Infliximab-associated retrobulbar optic neuritis. **Arch Ophthalmol**, v. 122, p. 793–794, 2004.

MIEHSLER, W.; REINISCH, W.; VALIC, E.; OSTERODE, W.; TILLINGER, W.; FEICHTENSCHLAGER, T.; GRISAR, J.; MACHOLD, K.; SCHOLZ, S.; VOGELSANG, H.; NOVACEK, G. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? **Gut**, v. 53, p. 542–548, 2004.

MINTZ, R.; FELLER, E.R.; BAHR, R.I.; SHAH, S.A. Occular manifestations of inflammatory bowel disease. **Inflamm Bow Dis**, v. 10, p. 135–139, 2004.

MINUK, G.Y.; LEWKONIA, R.M. Possible familial association of multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. **N Engl J Med**, v. 314, p. 586, 1986.

MIRALLES, F.; TARONGÍ, S.; ESPINO, A. Quantification of an Archimedes spiral through the analysis of its digitized picture. **J Neurosci Methods**, v. 152, p. 18-31, 2006.

MOHAN, N.; EDWARDS, E.T.; CUPPS, T.R.; OLIVERIO, P.J.; SANDBERG, G.; CRAYTON, H.; RICHERT, J.R.; SIEGEL, J.N. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha for inflammatory arthitides. **Arth Rheum**, v. 44, p. 2862–2869, 2001.

MOORMANN, B.; HERATH, H.; MANN, O. FERBERT A. Involvement of the peripheral nervous system in Crohn's disease. **Nervenarzt**, v. 70, p. 1107–1111, 1999.

MORIS, G.; MILLA, A.; RIBACOBÁ, R.; GONZALEZ, C. Acute deafness as an extraintestinal manifestation of ulcerative colitis. **Eur J Inter Med**, v. 16, p. 440–442, 2005.

NELSON, J.; BARRON, M.M.; RIGGS, J.E.; GUTMANN, L.; SCHOCHET JR., S.S. Cerebral vasculitis and ulcerative colitis. **Neurology**, v.36, p. 719-721, 1986.

NEMNI, R.; FAZIO, R.; CORBO, M.; SESSA, M.; COMI, G.; CANAL, N. Peripheral neuropathy associated with Crohn's disease. **Neurology**, v. 37, p. 1414–1417, 1987.

NEMOTO, H.; IGUCHI, H.; ICHIKAWA, Y.; WAKATA, N.; KURIHARA, T. Ulcerative colitis presenting as sensorineural deafness, brainstem encephalopathy, and white matter lesions. **Neurologist**, v. 10, p. 165–168, 2004.

NUGENT, F.W.; RUDOLPH, N.E. Extracolonic manifestations of ulcerative colitis. **Med Clin North Am**, v. 50, p. 529–534, 1966.

OHLSSON, B.; SUNDKVIST, G.; LINDGREN, S. Subclinical sympathetic neuropathy appears early in the course of Crohn's disease. **BMC Gastroenterol**, v. 7, p. 33, 2007.

OKAYAMA, R.; YAMADA, M.; TAMAKI, M.; ORIMO, S.; ARAI, M. Mononeuropathy multiplex with ulcerative colitis. **Intern Med**, v. 32, p. 651–654, 1993.

OLDENBURG, B.; VAN TUYL, B.A.; VAN DER GRIEND, R.; FIJNHEER, R.; VAN BERGE HENEGOUWEN, G.P. Risk factors for thromboembolic complications in inflammatory bowel disease: the role of hyperhomocysteinaemia. **Dig Dis Sci**, v. 50, p. 235–240, 2005.

OLIVEIRA, G.R.; TELES, B.C.; BRASIL, E.F.; SOUZA, M.H.; FURTADO, L.E.; DE CASTRO-COSTA, C.M.; ROLA, F.H.; BRAGA, L.L.; GONDIM, F.A.A. Peripheral neuropathy and neurological disorders in an unselected Brazilian population-based cohort of IBD patients. **Inflamm Bowel Dis**. v. 14, p. 389-95, 2008.

OLIVEIRA, G.R.; COSTA, A.C.; AQUINO, P.; PINHO, L.; SILVA JR., S.; BRAGA, L.; LIMA, J.W., COSTA, C.M.C.; ROLA, F.H., GONDIM, F.A.A. Migraine prevalence is increased in patients with ulcerative colitis but not in Crohn's disease. **J Neurol**. V. 255, p. 215, 2008.

ORCHARD, T.R.; WORDSWORTH, B.P.; JEWELL, D.P. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease their articular distribution and natural history. **Gut**, v. 42, p. 387, 1998.

ORHOLM, M.; MUNKHOLM, P.; LANGHOLZ, E.; NIELSEN, O.H.; SØRENSEN, T.I.; BINDER, V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. **N Engl J Med**. v. 324, p. 84-8, 1991.

OWEZAREK, J.; JASINSKA, M.; ORSZULAK-MICHALAK, D. Drug-induced myopathies. An overview of the possible mechanisms. **Pharmacol Rep**, v. 57, p. 23-34, 2005.

PANDIAN, J.D.; HENDERSON, R.D.; O'SULLIVAN, J.D.; RAJAH, T. Cerebral vasculitis in ulcerative colitis. **Arch Neurol**, v. 63, p. 780, 2006.

PAPP, M.; ALTORJAY, I.; DOTAN, N.; PALATKA, K.; FOLDI, I.; TUMPEK, J.; SIPKA, S.; UDVARDY, M.; DINYA, T.; LAKATOS, L.; KOVACS, A.; MOLNAR, T.; TULASSAY, Z.; MIHELLER, P.; NORMAN, G.L.; SZAMOSI, T.; PAPP, J.; LAKATOS, P.L. New serological markers for inflammatory bowel disease are associated with earlier age at onset, complicated disease behavior, risk for surgery, and NOD2/CARD15 genotype in a Hungarian IBD cohort. **Am J Gastroenterol**, v.103, p. 665-81, 2008.

PEDERSEN, S.F.; PULLMAN, S.L.; LATOV, N. Physiological tremor analysis of patients with anti-myelin-associated glycoprotein associated neuropathy and tremor. **Muscle Nerve**, v. 20, p. 38-44, 1997.

PFEIFFER, R.F. Neurologic dysfunction in gastrointestinal disease. **Sem Neurol**, v. 16, p. 217–226, 1996.

PODOLSKY, D.K. Inflammatory bowel disease. **N Engl J Med**, v. 325, p. 928–937, 1991.

PODOLSKY, D.K. Inflammatory bowel disease. **N Engl J Med**, v. 347, p. 417–429, 2002.

POKORNY, C.S.; BERAN, R.G.; POKORNY, M.J. Association between ulcerative colitis and multiple sclerosis. **Intern Med J** v.37, p721-4, 2007.

RANG, E.H.; BROOKE, B.N.; HERMON-TAYLOR, J. Association of ulcerative colitis with multiple sclerosis. **Lancet**, v. 2, p. 555, 1982.

RANKIN, G.B.; WATTS, H.D.; MELNYK, C.S.; KELLEY JR., M.L. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. **Gastroenterol**, v. 77, p. 914–920, 1979.

RAO, S.S.; HOLDSWORTH, C.D.; READ, N.W. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. **Gut** v. 28, p. 1474-7, 1987.

ROCA, B.; MORENO, I.; MENEU, E. Ulcerative colitis and acquired demyelinating neuropathy (Guillain-Barré syndrome). **Neth J Med**, v. 54, p. 129–130, 1999.

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

RUDZIŃSKA, M.; IZWORSKI, A.; BANASZKIEWICZ, K.; BUKOWCZAN, S.; MARONA, M.; SZCZUDLIK, A. Quantitative tremor measurement with the computerized analysis of spiral drawing. **Neurol Neurochir Pol**, v. 41, p. 510-6, 2007.

RUTGEERTS, P.; SANDBORN, W.J.; FEAGAN, B.G.; REINISCH, W.; OLSON, A.; JOHANNIS, J.; TRAVERS, S.; RACHMILEWITZ, D.; HANAUER, S.B.; LICHTENSTEIN, G.R.; DE VILLIERS, W.J.; PRESENT, D.; SANDS, B.E.; COLOMBEL, J.F. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. **N Engl J Med**, v. 353, p. 2462–2476, 2005.

SADOVNICK, A.D.; PATY, D.W.; YANNAKOULIAS, G. Concurrence of multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. **N Engl J Med**, v. 321, p. 762–763, 1989.

SAID, G.; GOASGUEN, J.; LAVERDANT, C. Neuropathy in long term treatment with metronidazole. **Rev Neurol (Paris)**, v. 134, p. 515–521, 1978.

SAITO, M.; HOZUMI, I.; KAWAKAMI, A.; TSUJI, S. A case of post-rubella Guillain-Barre syndrome associated with ulcerative colitis. **Rinsho Shinkeigaku**, v. 34, p. 1121–1124, 1994.

SANDS, B.E. Crohn's disease. In: FELDMAN, M.; SCHARSCHIMDT, B.F.; SLEISENGER, M.H. (EDS). **Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and**

**liver disease Pathophysiology, diagnosis and management.** 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W B Saunders, p. 1535-61, 2002.

SANDS, B.E.; WINSTON, B.D.; SALZBERG, B.; SAFDI, M.; BARISH, C.; WRUBLE, L.; WILKINS, R.; SHAPIRO, M.; SCHWERTSCHLAG, U.S.; RHIL-11 CROHN'S STUDY GROUP. Randomized, controlled trial of recombinant human interleukin-11 in patients with active Crohn's disease. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 16, p. 399-406, 2002.

SATSANGI, J.; JEWELL, D.P.; ROSENBERG, W.M.; BELL, J.I. Genetics of inflammatory bowel disease. **Gut**, v. 35, p. 696-700, 1994.

SCHEID, R.; TEICH, N. Neurologic manifestations of ulcerative colitis. **Eur J Neurol**, v. 14, p. 483–492, 2007.

SCHNEIDERMAN, J.H.; SHARPE, J.A.; SUTTON, D.M. Cerebral and retinal vascular complications of inflammatory bowel disease. **Ann Neurol**, v. 5, p. 331–337, 1979.

SEDWICK, L.A.; KLINGELE, T.G.; BURDE, R.M.; BEHRENS, M.M. Optic neuritis in inflammatory bowel disease. **J Clin Neuroophthalmol**, v. 4, p. 3–6, 1984.

SKEEN, M.B. Neurologic manifestations of gastrointestinal disease. **Neurol Clin**, v. 20, p. 195–225, 2002.

SLOAN JR., W.P.; BARGEN, J.A.; GAGE, R.P. Life histories of patients with chronic ulcerative colitis: a review of 2000 cases. **Gastroenterol**, v. 16, p. 25–38, 1950.

SNOOK, J.A.; DE SILVA, H.J.; JEWELL, D.P. The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. **Q J M**, v. 72, p. 835–840, 1989.

STAHLBERG, D.; BARANY, F.; EINARSSON, K.; URSING, B.; ELMQVIST, D.; PERSSON, A. Neurophysiologic studies of patients with Crohn's disease on long-term treatment with metronidazole. **Scand J Gastroenterol**, v. 26, p. 219–224, 1991.

STEINER, I.; WIRGUIN, I.; ABRAMSKY, O. Appearance of Guillain-Barré syndrome in patients during corticosteroid treatment. **J Neurol**, v. 233, p. 221–223, 1986.

STORCH, I.; SACHAR, D.; KATZ, S. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. **Inflam Bowel Dis**, v. 9, p. 104–115, 2003.

STRAUB, R.H.; ANTONIOU, E.; ZEUNER, M.; GROSS, V.; SCHOLMERICH, J.; ANDUS, T. Association of autonomic nervous hyperreflexia and systemic inflammation in patients with Crohn's Disease and ulcerative colitis. **J Neuroimmunol**, v. 80, p. 149–157, 1997.

TAKEGOSHI, K.; NAKANUMA, Y.; TSUKADA, K.; OKUDA, K. Human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy and primary sclerosing cholangitis. **J Clin Gastroenterol**, v. 13, p. 202-204, 1991.

TALBOT, R.W.; HEPPELL, J.; DOZOIS, R.R.; BEART JR., R.W. Vascular complications of inflammatory bowel disease. **Mayo Clin Proc**, v. 61, p. 140–145, 1986.

THAISETTHAWATKUL, P.; COLLAZO-CLAVELL, M.L.; SARR, M.G.; NORELL, J.E.; DYCK, P.J. A controlled study of peripheral neuropathy after bariatric surgery. **Neurology**. v. 63, p. 1462-70, 2004.

THOMAS JR., C.W.; WEINSHENKER, B.G.; SANDBORN, W.J. Demyelination during anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab for Crohn's Disease. **Inflamm Bowel Dis**, v. 10, p. 28-31, 2004.

TOMER, G.; CEBALLOS, C.; CONCEPCION, E.; BENKOV, K.J. NOD2/CARD15 variants are associated with lower weight at diagnosis in children with Crohn's disease. **Am J Gastroenterol**, v. 98, p. 2479–2484, 2003.

TWIG, G.; ZANDMANN-GODDARD, G.; SZYPER-KRAVITZ, M.; SCHOENFELD, Y. Systemic thromboembolism in inflammatory bowel disease: mechanisms and clinical applications. **Ann NY Acad Sci**, v.1051, p. 166-173, 2005.

TYSK, C.; LINDBERG, E.; JÄRNEROT, G.; FLODÉRUS-MYRHED, B. 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, 990-6, 1988.

URSING, B.; KAMME, C. Metronidazole for Crohn's disease. **Lancet**, v. 1 (suppl. 7910), p. 775–777, 1975.

VAN ASSCHE, G.; VAN RANST, M.; SCIOT, R.; DUBOIS, B.; VERMEIRE, S.; NOMAN, M.; VERBEECK, J.; GEBOES, K.; ROBBERECHT, W.; RUTGEERTS, P. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's Disease. **N Engl J Med**, v. 353, p. 362–368, 2005.

VELOSO, F.T.; CARVALHO, J.; MAGRO, F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. **Am J Gastroenterol**, v. 102 (suppl 9), p. 2058-69, sep. 2007.

VINALS, M.; ANCIONES, B.; CRUZ MARTINEZ, A.; BARREIRO, P. Recurrent Miller-Fisher syndrome associated with brachial neuritis. **Neurologia**, v. 4, p. 61–65, 1989.

WELCH, G.N.; LOSCALZO, J. Homocysteine and atherothrombosis. **N Engl J Med**. v. 338, p. 1042-50, 1998.

WHARRAD, H.J.; BIRMINGHAM, A.T.; MACDONALD, I.A.; INCH, P.J.; MEAD, J.L. Influence of fasting and of caffeine intake on finger tremor. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 29, p. 37–43, 1985

YANG, P.; JÄRNEROT, G.; DANIELSSON, D.; TYSK, C.; LINDBERG, E. P-ANCA in monozygotic twins with inflammatory bowel disease. **Gut**. v. 36, p. 887-90, 1995

YOU, B.; GRILLIAT, J.P. Metronidazole neuropathy. **Nouv Presse Med**, v. 10, p. 708, 1981

ZEZOS, P.; MPOUMPONARIS, A.; KOUTSOPETRAS, P.; VOUNOTRYPIDIS, P.; MOLYVAS, E.; VADIKOLIAS, K.; MOSCHOS, I.; KOUKLAKIS, G. Acute motor sensory polyneuropathy complicating active ulcerative colitis with a patchy distribution. **Acta Gastroenterol Belg**, v. 70, p. 226-230, 2007.

ZIMMERMANN, J.; STEINER, I.; GAVISH, D.; ARGOV, Z. Guillan- Barre´ syndrome: a possible extraintestinal manifestation of ulcerative colitis. **J Clin Gastroenterol**, v. 7, p. 301–303, 1985.

ZINCONE A, BOGLIUN G, CRESPI V, MARZORATI L, D'ANGELO L, BERETTA L, LIVERANI A, PANELLI MR. Autonomic neuropathy in ulcerative colitis. **Scand J Gastroenterol**, v. 30, p. 399–400, 1995.

## **8. ANEXOS**

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)