

**PÉROLA DE OLIVEIRA**

**PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM PACIENTES COM DOENÇAS  
DESMIELINIZANTES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

**BRASÍLIA, 2014**

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM PACIENTES COM DOENÇAS  
DESMIELINIZANTES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de mestre pelo programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Riccardo Pratesi

BRASÍLIA  
2014

**PÉROLA DE OLIVEIRA**

**PREVALÊNCIA DE SOROLOGIA POSITIVA PARA DOENÇA CELÍACA EM  
PACIENTES COM DOENÇAS DESMIELINIZANTES DO SISTEMA NERVOSO  
CENTRAL**

Aprovado em 31 de janeiro de 2014

**BANCA EXAMINADORA**

Presidente: Prof. Dr. Riccardo Pratesi

Membro: Profa. Dra. Yanna Karla de Medeiros Nóbrega

Membro: Dr. Daniel Rocha de Carvalho

*Dedico este trabalho  
à Deus, por me dar coragem, força e proteção durante a caminhada.  
Aos meus pais, Orival (in memoriam) e Marlene, e à minha irmã, Adriana, por me ensinarem  
a questionar e por me incentivarem a estudar desde a infância.  
Ao meu noivo, Marcos Joel, pelo apoio e encorajamento constantes.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Riccardo Pratesi, por acreditar que eu era capaz e por me orientar. Agradeço pelo incentivo, por compartilhar sua sabedoria e por me doar parte de seu tempo.

À Profa. Dra. Lenora Gandolfi por me estender a mão e pela oportunidade que me ofereceu mesmo pouco me conhecendo. Ao Prof. Dr. Eduardo Freitas da Silva, pela orientação na análise estatística.

Ao Wladimir Kummer de Paula por ajudar a tornar possível este projeto de pesquisa.

À Tania Mara Nascimento de Miranda Engler, que me mostrou a necessidade de desafiar a realidade para conquistar objetivos e me ajudou em diversos momentos difíceis.

A Maria Cristina Del Negro Barroso de Freitas e a Patrícia Beatriz Christino Marinho, por permitirem meu afastamento parcial das atividades de trabalho durante a realização do mestrado, pelas ideias e críticas construtivas e pela valorização do aprendizado científico.

A toda equipe da Rede Sarah que contribuíram direta ou indiretamente para a obtenção dos resultados deste trabalho.

Aos familiares, amigos e colegas de trabalho pela motivação, paciência e companheirismo.

Aos pacientes, objetivo maior da atividade científica.

*“Quando a gente acha que tem todas as respostas, vem a vida e muda todas as perguntas...”*

*Luis Fernando Veríssimo*

## RESUMO

Esclerose múltipla, neuromielite óptica ou doença de Devic e mielites são desordens inflamatórias, autoimunes e neurodegenerativas que envolvem o sistema nervoso central. A doença celíaca é uma afecção imunomediada caracterizada por intolerância permanente a proteínas contidas no glúten que, em indivíduos geneticamente susceptíveis, resulta em progressivas e graves lesões da mucosa entérica. A coexistência entre doença celíaca e doença desmielinizante do sistema nervoso central é sugerida desde a década de 1960, contudo há poucos trabalhos publicados e os resultados encontrados são conflitantes. O objetivo do presente estudo foi determinar a prevalência de doença celíaca em pacientes com diagnóstico de doença desmielinizante do sistema nervoso central, especificamente, esclerose múltipla, neuromielite óptica e mielites de causa não determinada. Foi realizado estudo de prevalência com pacientes assistidos na Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação com idade igual ou superior a 16 anos, de ambos os sexos, em acompanhamento médico regular no período compreendido entre março de 2012 e setembro de 2013, com diagnóstico de esclerose múltipla, neuromielite óptica ou mielite idiopática. Foi realizada pesquisa sérica para anticorpos antitransglutaminase tissular (IgA-tTG) e antiendomísio (IgA-EMA). Os resultados obtidos foram comparados com a literatura sobre prevalência da doença celíaca na população brasileira. Foram avaliados 379 pacientes com diagnóstico de doença desmielinizante do sistema nervoso central. Deste total, 249 (65,70%) pacientes tinham diagnóstico de esclerose múltipla, 37 (9,56%) de neuromielite óptica e 96 (24,54%) de mielites idiopáticas. Dois pacientes (0,53%) apresentaram IgA-tTG e IgA-EMA positivos, sendo um com diagnóstico de esclerose múltipla e outro de mielite. A prevalência de doença celíaca encontrada entre os pacientes com doenças desmielinizantes do SNC (0,53%) foi maior que a prevalência de doença celíaca na população brasileira obtida em estudo de 2003 com 2371 adultos em região geográfica semelhante ao estudo atual e que foi de 0,21%. Estes dados reforçam a suspeita de que a doença celíaca seja mais frequente em pacientes com doença desmielinizante do sistema nervoso central (SNC). Outros estudos são necessários para confirmar estes achados.

**PALAVRAS-CHAVE:** esclerose múltipla; neuromielite óptica; mielite; doença celíaca; anticorpos; epidemiologia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Multiple sclerosis, neuromyelitis optica or Devic's disease and myelitis are inflammatory, autoimmune and neurodegenerative disorders involving the central nervous system. The celiac disease is an immune-mediated condition characterized by a permanent intolerance to the gluten protein in genetically susceptible individuals, leading to in progressive, severe enteric mucosal lesions. The coexistence between celiac disease and demyelinating illness of central nervous system is suggested since the 1960s; however, there are few published studies and the results are controversial. **Objective:** Determining the prevalence of celiac disease in patients diagnosed with demyelinating disease of the central nervous system, specifically multiple sclerosis, neuromyelitis optica and myelitis of undetermined etiology. **Methods:** A prevalence study was conducted with patients assisted in the Sarah Network of Rehabilitation Hospitals, minimum age of 16 years, of both gender, in regular medical monitoring between March 2012 and September 2013, with a diagnosis of multiple sclerosis, neuromyelitis optica and myelitis of unknown etiology. It was performed a laboratory serum research for anti-tissue transglutaminase and antiendomysium antibodies. The results were compared with the literature about the prevalence of celiac disease in Brazilian population. **Results:** We evaluated 379 patients with a diagnosis of demyelinating disease of the central nervous system. From the total, 249 (65.70%) individuals were diagnosed with multiple sclerosis, 37 (9.56%) with neuromyelitis optica and 96 (24.54%) with idiopathic myelitis. Two patients (0.53 %) presented positive IgA - tTG and IgA –EMA; one of them was diagnosed with multiple sclerosis, and the other with myelitis. **Discussion:** The prevalence of celiac disease found among patients with demyelinating diseases of the CNS, 0.53 %, was higher than the prevalence of celiac disease in Brazilian population obtained in the 2003 study with 2371 adults in a similar geographic region to the current study and that it was 0.21%. **Conclusion:** These data reinforce the suspicion that celiac disease is more frequent in patients with demyelinating disease of the central nervous system (CNS). Other population studies are necessary to confirm these findings.

**KEYWORDS:** multiple sclerosis; optic neuromyelitis; myelitis; celiac disease; antibodies; epidemiology.



## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ADEM – Encefalomielite Aguda Disseminada

Anti-ENA – Anticorpo Anti-antígeno Nuclear Extraível

AVDs – Atividades de Vida Diária

DC – Doença Celíaca

EM – Esclerose Múltipla

FAN – Fator Antinuclear

FR – Fator Reumatoide

HLA – Antígeno leucocitário humano

IgA-EMA – Anticorpo Antiendomísio

IgA-tTG – Anticorpo Antitransglutaminase Tissular

NMO – Neuromielite Óptica ou Doença de Devic

SNC – Sistema Nervoso Central

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1 ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	14
2.2 NEUROMIELITE ÓPTICA OU DOENÇA DE DEVIC.....	28
2.3 MIELITES.....	34
2.4 DOENÇA CELÍACA.....	39
2.5 ASSOCIAÇÃO ENTRE ESCLEROSE MÚLTIPLA, NEUROMIELITE ÓPTICA, MIELITES E DOENÇA CELÍACA.....	47
3 OBJETIVOS.....	49
4 MÉTODOS.....	50
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	50
4.2 CAMPO DE ESTUDO E POPULAÇÃO.....	50
4.3 COLETA DE DADOS.....	51
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS.....	52
4.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	52
5 RESULTADOS.....	53
6 DISCUSSÃO.....	61
7 CONCLUSÃO.....	64
8 REFERÊNCIAS .....	65
APÊNDICE A.....	81
ANEXO A.....	82

## 1 INTRODUÇÃO

As desordens autoimunes incluem um amplo grupo de patologias que podem acometer um ou mais sistemas orgânicos. A função normal do sistema imunitário é essencial à saúde e a desregulação deste sistema pode gerar diversas doenças. A atividade excessiva de vários componentes do sistema imune conduz ao surgimento de doenças alérgicas ou autoimunes. As doenças autoimunes surgem da resposta imune inapropriada do organismo às células e tecidos normalmente presentes no corpo e compreendem um vasto conjunto de enfermidades que podem acometer um único órgão, mas que são, em maioria, multissistêmicas<sup>1</sup>.

Dentre as doenças com disfunção imunitária que envolvem o sistema nervoso central (SNC), esclerose múltipla (EM), neuromielite óptica ou doença de Devic (NMO) e mielite transversa são desordens desmielinizantes, inflamatórias e neurodegenerativas<sup>2,3</sup>. Estão associadas à ativação de células B e T, citocinas, componentes do sistema complemento e imunoglobulinas. Estudos mostram a presença de susceptibilidade genética com associação a padrões determinados do complexo Antígeno Leucocitário Humano (HLA)<sup>2,4,5</sup>.

O diagnóstico das doenças desmielinizantes é feito considerando-se critérios clínicos, laboratoriais e de imagem.

Durante a investigação diagnóstica não raramente encontram-se autoanticorpos como fator antinuclear (FAN), fator reumatoide (FR), anticorpo antiantígeno nuclear extraível (anti-ENA), entre outros que podem sugerir a associação com outras doenças autoimunes ou estado de autoimunidade<sup>6</sup>.

Por se tratar de doenças que acometem diferentes locais do encéfalo e da medula e que, por vezes, apresentam múltiplos locais de lesão, as doenças desmielinizantes do SNC levam a diversas manifestações clínicas e estes achados geralmente se modificam com o tempo. A maioria destas doenças cursam com surtos e neste período, surgem novos sinais e sintomas ou há exacerbação dos pré-existentes. Na fase de remissão, há melhora parcial ou total do quadro e, até o momento, não é possível determinar se haverá sequelas ou quanto os sintomas regridirão.

Com acometimento multissistêmico, a doença celíaca (DC) ou enteropatia sensível ao glúten é uma afecção imunomediada associada à inflamação do intestino delgado com progressiva atrofia vilositária e hipertrofia das criptas. É caracterizada por intolerância permanente a proteínas contidas no glúten do trigo e em outros cereais, como a cevada e o centeio, que, em indivíduos geneticamente susceptíveis, resulta em progressivas e graves lesões da mucosa entérica. Acomete aproximadamente 1% da população ocidental. Apresenta

importante influência genética sendo de aproximadamente 10% a prevalência em parentes de primeiro grau<sup>7,8</sup>.

Devido à má absorção de nutrientes, os sintomas mais frequentes são diarreia crônica, esteatorréia, dor abdominal e perda de peso. Pode-se associar anemia, fadiga, osteopenia. Os sintomas neurológicos são raros em crianças e se manifestam em 10% a 36% dos adultos. São bem descritos ataxia cerebelar, demência, mielopatia, polineuropatia, leucoencefalopatia progressiva, crises convulsivas e presença de calcificações occipitais nos exames de neuroimagem. Alguns pacientes podem ter poucos ou mesmo não apresentar sintomas gastrointestinais no início da doença neurológica<sup>1,2</sup>.

O diagnóstico da DC é feito através de suspeita clínica e exames complementares. Dosagem dos anticorpos antitransglutaminase tissular (IgA-tTG) e anticorpos antiendomísio (IgA-EMA) conferem uma taxa de 95% de certeza diagnóstica quando positivos. Anticorpos anti-gliadina são menos confiáveis e têm elevada taxa de falso positivo. O padrão-ouro é a biópsia do duodeno<sup>3,6</sup>. Devido à biópsia depender da amostra de epitélio intestinal coletada, que pode ser normal em algumas porções, a sensibilidade do exame é aproximadamente 90%<sup>7</sup>.

Existe forte associação entre DC e HLA DQ2 e DQ8. A DC aparece associada a outras doenças autoimunes como artrite reumatoide, diabetes mellitus tipo I, tireoidite, síndrome de Sjogren, além de síndrome de Down, de Turner e de Williams<sup>4,8</sup>.

A coexistência entre doença desmielinizante do SNC, particularmente EM e DC, é sugerida em alguns estudos, contudo há resultados divergentes e não está claro se a maior prevalência de DC em pacientes com doença desmielinizante do SNC em relação à população geral é um epifenômeno ou se correspondem a espectros distintos da mesma doença<sup>9-11</sup>. O primeiro relato de positividade de anticorpos anti-gliadina e IgA-tTG em EM data da década de 1960, quando o consumo de alimentos contendo glúten foi associado à maior incidência de EM<sup>9,12-14</sup>.

Até o momento, não existem dados publicados no Brasil sobre a prevalência de DC em pacientes com doença desmielinizante do SNC.

EM, NMO e mielites inflamatórias são doenças multifatoriais e o reconhecimento da positividade de IgA-tTG e IGA-EMA em pacientes com doença desmielinizante do SNC poderia implicar questionamentos diagnósticos e mudanças terapêuticas. Relatos anedóticos mostram que dieta livre de glúten pode reverter manifestações neurológicas ou atenuar a piora de sintomas existentes e até estar associada à redução do tamanho e do número de lesões desmielinizantes do encéfalo e medula avaliadas através de ressonância nuclear magnética<sup>9,13</sup>.

As doenças autoimunes são potenciais geradores de incapacidade. Atingem principalmente pessoas em idade economicamente ativa e o tratamento atualmente disponível não tem efeito curativo. Observa-se também longo tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de cada uma das enfermidades abordadas neste estudo o que leva a demora na instituição da terapia. Mostrar se existe ou não associação entre estas doenças poderá influenciar futuramente no manejo e prognóstico esperado, o que ainda não é possível afirmar devido à escassez de estudos na literatura sobre o tema.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 ESCLEROSE MÚLTIPLA

Descrita pela primeira vez em 1868, o termo “esclerose múltipla” (EM) foi usado em referência às lesões, ou escleroses, que ocorrem na substância branca do encéfalo e medula e que é constituída principalmente de axônios revestidos por mielina (Figura 1).

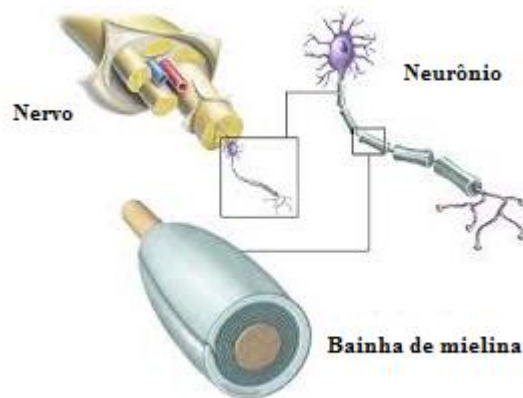


Figura 1 – A bainha de mielina

Fonte: Adaptado de: [www.healthcentral.com](http://www.healthcentral.com)

Composta por água, lipídeos e proteínas, a mielina foi descrita em 1854 pelo patologista alemão Rudolf Virchow e é considerada uma característica dos vertebrados<sup>15</sup>. A formação da bainha de mielina em humanos começa na décima quarta semana de gestação e só se completa durante a infância. No sistema nervoso central, os oligodendrócitos são responsáveis pela formação e manutenção da bainha de mielina dos axônios (Figura 2).

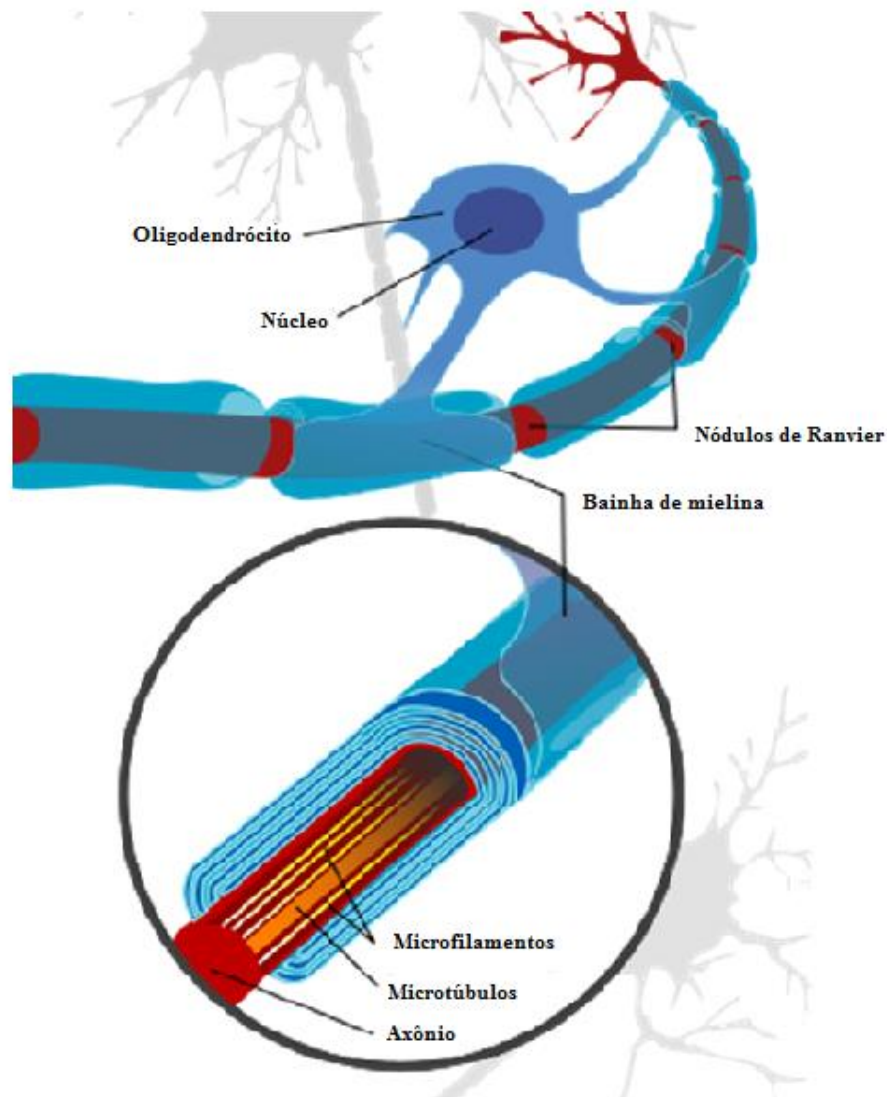


Figura 2 – Formação da bainha de mielina no sistema nervoso central

Fonte:

Adaptado

de:

[http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Neuron\\_with\\_oligodendrocyte\\_and\\_myelin\\_sheath.svg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Neuron_with_oligodendrocyte_and_myelin_sheath.svg)

Algumas das proteínas que formam a mielina são a proteína básica da mielina, a glicoproteína oligodendrocítica da mielina e a proteína proteolipídica.

A principal função da bainha de mielina é aumentar a velocidade de propagação do impulso nervoso através da fibra mielinizada, diminuindo a capacitância através da membrana celular e aumentando a resistência elétrica.

Várias doenças podem causar dano à bainha de mielina do SNC e são classificadas em dismielinizante quando há anormalidade bioquímica primária da mielina, com alteração da

estrutura ou função da mielina ou desmielinizante quando a mielina normal é afetada levando a perda de mielina<sup>16</sup> (figura 3).

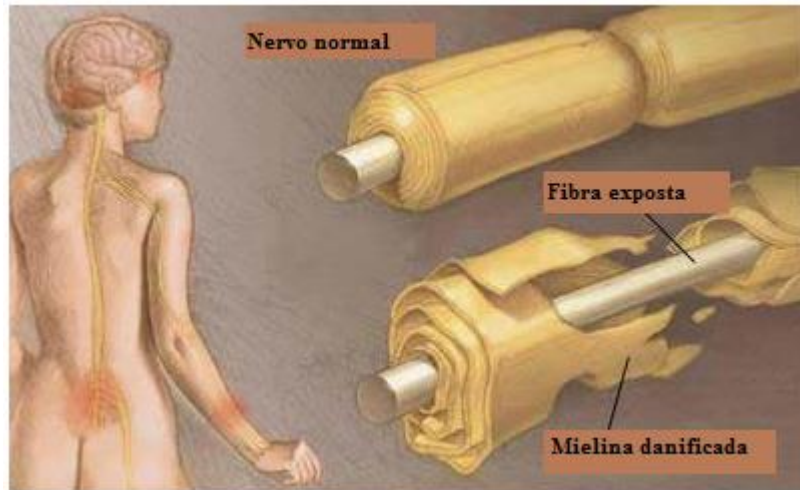


Figura 3 – Dano a bainha de mielina

Fonte: Adaptado de: [http://www.riversideonline.com/health\\_reference/Nervous-System/DS00413.cfm?RenderForPrint=1](http://www.riversideonline.com/health_reference/Nervous-System/DS00413.cfm?RenderForPrint=1)

Doenças dismielinizantes incluem várias desordens hereditárias como adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática, doença de Krabbe, de Alexander, entre outras.

Dentre as patologias desmielinizantes encontram-se os processos tóxicos, metabólicos, vasculares como a doença de Binswanger, infecciosos como, por exemplo, leucoencefalopatia multifocal progressiva e autoimunes como exemplo encefalomielite aguda disseminada (ADEM) e EM<sup>16</sup>.

A EM é o mais comum dos processos desmielinizantes do SNC. Apresenta componentes inflamatório, autoimune e neurodegenerativo e está entre as principais causas de incapacidade em adultos jovens, com consideráveis consequências socioeconômicas<sup>16,17</sup>.

Patologicamente, a EM é caracterizada por áreas focais de desmielinização, perda de oligodendrócitos e prejuízo astrogliar. Perda axonal e consequente atrofia cerebral estão mais estreitamente relacionadas à disfunção clínica irreversível<sup>18</sup>.

As lesões desmielinizantes geralmente caracterizam-se por delimitação nítida em relação ao tecido normal circundante e, no interior das lesões, encontram-se graus variados de destruição da mielina, dano neuronal, proliferação de células gliais, alterações dos vasos sanguíneos e preservação relativamente boa da arquitetura básica. Nas maioria das lesões, os



axônios permanecem normais ou com pequenas alterações, contudo, nos casos mais graves, o axônio pode ser destruído por completo<sup>18</sup>.

Na lesão inicial ou aguda, há hiper celularidade com infiltração de macrófagos e astrocitose acompanhadas de inflamação perivenosa. A bainha de mielina se desintegra e ocorre decomposição química da mielina. Essas lesões agudas podem permanecer ativas por vários meses, sendo que nestas placas ativas, mas não agudas, a resposta inflamatória é mínima na parte central. Com o tempo, as placas tornam-se inativas e hipocelulares<sup>16,18</sup>.

A análise bioquímica das lesões da EM revela diminuição do componente proteico e lipídico da mielina. A remielinização, comumente aberrante e incompleta, ocorre principalmente após a fase aguda inicial e é considerada como decorrendo de uma célula precursora<sup>16,18</sup>.

A etiologia da EM ainda não está completamente elucidada e é multifatorial. Suscetibilidade genética, fatores ambientais e mecanismos autoimunes podem ter papel na desmielinização<sup>19-22</sup>.

Estudos epidemiológicos mostram risco de EM mais elevado em gêmeos e em parentes de primeiro, segundo e terceiro graus. Irmãos de pacientes com EM têm um risco de cerca de 2,6% e, de maneira geral, 15% dos pacientes com EM apresentam um familiar afetado<sup>18,21,23</sup>.

Na década de 1970, foi descrita associação de regiões HLA e risco de EM. O primeiro locus descoberto mostrou genes HLA-A3 e HLA-B7 associados ao aumento do risco de desenvolvimento de EM. Outros haplotipos já foram identificados com maior frequência em pacientes com EM. Das três classes de genes HLA, a associação mais forte é com os alelos da classe II, especialmente as regiões DR e DQ<sup>18,19,21,24,25</sup>.

A contribuição de genes não-HLA à EM é demonstrada em diversos estudos. Genes envolvidos na regulação de células T, afetando várias células do sistema imune, alterando o metabolismo de interferons e o metabolismo da vitamina D, assim como genes envolvidos no reparo neuronal podem influenciar o risco de EM. Além de atuar no risco de desenvolver a doença, alguns genes mostram possível relação com a idade de início dos sinais e sintomas e também com o curso clínico da doença<sup>25-32</sup>.

Alterações autoimunes são consideradas para explicar o mecanismo causal da EM incluindo ativação de clones específicos de células T, presença de células T autorreativas e expansão clonal de células B<sup>33,34</sup>. A proteína básica da mielina é considerada uma das primeiras candidatas ao ataque autoimune por células T.

Fatores exógenos ou exposição ambiental estão envolvidos na etiologia da EM. Dados epidemiológicos indicam um papel das infecções por microrganismos como causa da EM e agindo na exacerbação da doença. Alguns agentes específicos como *Chlamydia pneumoniae*, herpes vírus tipo 6 e Epstein-Barr vírus estão envolvidos com o desenvolvimento ou progressão da doença<sup>35,36</sup>.

Outros fatores de risco considerados incluem baixa exposição à luz solar, exposição a fatores estressores como doenças variadas, perdas pessoais e conflitos, tabagismo, vacinação e trauma, sendo estes dois últimos fatores bastante controversos.

A incidência e prevalência da EM varia geograficamente. Com baixa prevalência na América do Sul, Ásia e África, a EM chega a atingir taxas superiores a 60 por 100.000 pessoas na Europa. Na América latina, a prevalência varia de 0,75 a 21,5 por 100.000 habitantes. No Brasil, as análises epidemiológicas mostram prevalência inferior a 5 casos por 100.000 habitantes. A incidência em parentes de primeiro grau varia de 3 a 23%<sup>16,37-39</sup>. Atinge principalmente mulheres jovens com pico no início da terceira década de vida, em geral causando acúmulo de déficits funcionais podendo chegar a completa dependência de terceiros, tornando-se acamados/ dependentes de cadeira de rodas e até ir a óbito<sup>37</sup>.

Os sinais e sintomas da EM são variados, podem ser transitórios e algumas vezes até parecer bizarros. As manifestações clínicas dependem das áreas comprometidas do SNC e são consequências do bloqueio de condução ou retardo da condução pela desmielinização de amplos segmentos ou por dano axonal<sup>16,18</sup>.

Sintomas sensoriais como dormência, formigamento, sensação de frio, de edema em membros ou tronco, prejuízo da sensibilidade vibratória e da propriocepção consciente e dor são achados frequentes desde a fase inicial da doença em diversos graus de acometimento. O sinal de Lhermitte é um sintoma transitório descrito como um choque elétrico com irradiação dorsal a partir da flexão ativa ou passiva do pescoço.

A fadiga pode ser persistente ou estar relacionada à atividade física ou a graus menores de esforço mental. É, com frequência, o sintoma prodrômico de uma exacerbação.

Disfunção do trato córtico-espinhal pode se manifestar como monoparesia, hemi, para ou tetraparesia. O mais comum é uma paraparesia assimétrica. Espasticidade e hiperreflexia estão associados. Ocasionalmente, pode-se observar hipotonia e hiporreflexia.

Os sintomas visuais incluem diplopia, turvação visual, diminuição ou perda da acuidade visual e defeitos do campo visual. Neurite óptica é caracterizada por dor ocular e vários graus de prejuízo visual cursando principalmente com escotoma central. Oftalmoplegia internuclear, mioquimia facial, vertigem, neuralgia do trigêmeo, alteração da acuidade

auditiva, alteração da sensibilidade da face, diplopia, nistagmo e outras disfunções podem estar presentes.

Acometimento do cerebelo e suas conexões resulta em ataxia da marcha, tremor, disartria (chamada tríade de Charcot), incoordenação do tronco e dos membros e hipotonia.

Disfunção esfinteriana e sexual frequentemente surgem em paralelo ao dano motor podendo se manifestar com urgência ou incontinência urinária e fecal, perda da libido e disfunção erétil.

Bexiga neurogênica é um termo aplicado à disfunção vesico-urinária por lesão neurológica cerebral, medular, radicular ou de nervo periférico. Os sintomas são variáveis, dependem da localização da lesão neurológica e incluem urgência e incontinência urinária, retenção urinária, aumento da frequência miccional e noctúria.

Intestino neurogênico é caracterizado por prejuízo das funções gastrointestinais e anorretais resultantes de lesão do sistema nervoso, manifesto por incontinência fecal, constipação, formação de fecaloma, dentre outros.

Envolvimento cognitivo pode variar de muito nítido a sutil e é subdiagnosticado em pacientes com EM. Anormalidades da memória, atenção, juízo crítico e velocidade de processamento da informação são os mais frequentes. Transtornos do humor e do afeto, como depressão e euforia, são frequentes e podem estar relacionados à maior taxa de suicídio verificada em pacientes com EM quando comparada à da população em geral<sup>40-42</sup>.

Piora dos sintomas neurológicos pode ser observada quando há elevação da temperatura corporal, por exemplo, em banhos quentes, saunas, exercício físico e febre. Com duração máxima de 24 horas, o chamado fenômeno de Uhthoff, é atribuído a provável bloqueio de condução neural que ocorre quando há elevação da temperatura do corpo.

A ausência de um marcador específico dificulta o diagnóstico da EM que se baseia nos múltiplos sinais e sintomas e na capacidade de se demonstrar através da história, exame neurológico e testes laboratoriais, a disseminação de lesões no SNC no tempo e no espaço, bem como a exclusão de outras patologias.

Em 1965, Schumacher padronizou critérios clínicos para o diagnóstico da EM que incluíam a presença de disfunção objetiva do SNC, envolvimento da substância branca, envolvimento de dois ou mais sítios do SNC, curso progressivo crônico ou remitente-recorrente por mais que seis meses, idade de início entre 10 e 50 anos e ausência de outra patologia que justificasse os sintomas neurológicos. Poser, em 1983, modificou os critérios, expandiu a idade de início dos sintomas para até 59 anos e incluiu a análise do líquido céfalo-raquidiano, potenciais evocados e neuroimagem<sup>43,44</sup>.

Em 2001, um painel internacional para o diagnóstico de esclerose múltipla apresentou novos critérios que ficaram conhecidos como critérios de McDonald. Esses critérios foram revisados em 2005 e 2010<sup>43,45,46</sup>.

A revisão de 2010 considerou os critérios originais de McDonald e a revisão de 2005 e recomendou algumas modificações com o objetivo de aumentar a sensibilidade dos critérios diagnósticos. Estão também definidos critérios diagnósticos específicos para esclerose múltipla primariamente progressiva.

Os critérios de McDonald para EM revisados em 2010 são apresentados no quadro 1<sup>46</sup>.

Quadro 1 – Critérios Diagnósticos de Mc Donald para Esclerose Múltipla (revisão de 2010)	
Apresentação clínica	Dados adicionais necessários para o diagnóstico de Esclerose múltipla
2 ou mais surtos <sup>a</sup> ; evidência clínica objetiva de 2 ou mais lesões ou evidência clínica objetiva de 1 lesão com evidência histórica razoável de 1 surto prévio <sup>b</sup> ;	Nenhum <sup>c</sup>
2 ou mais surtos <sup>a</sup> ; evidência clínica objetiva de 1 lesão;	Disseminação no espaço, demonstrada por: Uma ou mais lesões T2 em, pelo menos, 2 de 4 regiões típicas (periventricular, justacortical, infratentorial ou medula espinhal) <sup>d</sup> ; ou Aguardar um segundo surto clínico <sup>a</sup> ;
1 surto <sup>a</sup> , evidência clínica objetiva de 2 ou mais lesões;	Disseminação no tempo, demonstrada por: Presença simultânea de lesões que realcem e não realcem após gadolínio em qualquer tempo; ou Nova lesão T2 ou com realce por gadolínio em ressonância magnética de acompanhamento, independente da distancia temporal entre essa ressonância e a ressonância basal; ou Aguardar um segundo surto clínico <sup>a</sup>
1 surto <sup>a</sup> ; evidência clínica de 1 lesão (síndrome clínica isolada)	Disseminação (a) no espaço e (b) no tempo, demonstrada por: Disseminação no espaço: uma ou mais lesões T2 em, pelo menos, 2 de 4 regiões típicas (periventricular, justacortical, infratentorial ou medula espinhal) <sup>d</sup> ; ou aguardar novo surto clínico, envolvendo sítio diferente do sistema nervoso central; Disseminação no tempo: Presença simultânea de lesões que realcem e não realcem após gadolínio em qualquer tempo; ou nova lesão T2 ou com realce por gadolínio em uma ressonância de acompanhamento, independentemente da distância temporal entre essa e a ressonância basal; ou aguardar novo surto clínico;
Progressão neurológica insidiosa sugestiva de esclerose múltipla (esclerose múltipla primariamente progressiva)	Um ano de progressão da doença (determinado prospectiva ou retrospectivamente) e 2 de 3 dos critérios a seguir: 1. Evidência de disseminação no espaço, baseado na presença de uma ou mais lesões T2 em, pelo menos, 1 área característica da EM (periventricular, justacortical ou infratentorial); 2. Evidência de disseminação no espaço na medula espinhal, baseado na presença de duas ou mais lesões T2 na medula espinhal; 3. Líquido cefalorrádiano positivo (presença de bandas oligoclonais por focalização isoeletrica e/ou índice de imunoglobulina G elevado).
<p>Se os critérios forem preenchidos e não houver melhor explicação para o quadro clínico, o diagnóstico é "EM". Se, apesar da suspeita, os critérios não forem completamente preenchidos, o diagnóstico é "possível EM". Se outro diagnóstico que melhor explique o quadro for aventado, o diagnóstico não será, então, de EM.</p> <p><sup>a</sup> Definição de "surto" ("exacerbação", "ataque"): eventos reportados pelo paciente ou objetivamente observados que sejam típicos de um evento inflamatório demielinizante agudo no sistema nervoso central, atuais ou retrospectivos, com duração de pelo menos 24 horas, na ausência de febre ou infecção. O evento deve ser documentado por exame neurológico realizado na mesma época do sintoma, mas alguns eventos históricos para os quais não houver achado neurológico documentado, mas que sejam típicos de EM, podem prover evidência suficiente de um evento demielinizante prévio. Relatos de sintomas paroxísticos (históricos ou correntes) devem, no entanto, consistir de múltiplos episódios com ocorrência em não menos do que 24h. Antes que um diagnóstico definitivo de EM possa ser feito, pelo menos 1 surto deve ser corroborado por achados no exame neurológico, potenciais evocados visuais (naqueles que relatam distúrbio visual prévia) ou</p>	

ressonância magnética, e estes devem ser consistentes com desmielinização na área do SNC implicada no relato histórico dos sintomas neurológicos.

<sup>b</sup> O diagnóstico clínico baseado em achados clínicos objetivos de 2 surtos é o mais seguro. Evidência histórica de um surto prévio, na ausência de achados neurológicos objetivamente documentados, pode incluir eventos históricos com sintomas e evolução característicos de um evento demielinizante inflamatório prévio. Pelo menos 1 surto, entretanto, deve ter seu suporte em achados objetivos.

<sup>c</sup> Não são necessários testes adicionais. Entretanto, é desejável que qualquer diagnóstico de EM seja feito com acesso a neuroimagem, conforme baseado nesse Critério. Se a neuroimagem ou outros testes (como, por exemplo, o LCR) forem realizados e se revelarem negativos, deve ser tomada extrema cautela antes do diagnóstico de EM, e diagnósticos alternativos devem ser considerados. Não pode haver melhor explicação para a apresentação clínica, e evidência objetiva deve estar presente, para dar suporte ao diagnóstico de EM.

<sup>d</sup> Lesões com realce por gadolínio não são necessárias; lesões sintomáticas são excluídas nos sujeitos com síndromes de tronco encefálico ou síndromes medulares.

Vários subtipos ou padrões de progressão da EM já foram descritos. Em 1996, a Sociedade Nacional de Esclerose Múltipla dos Estados Unidos padronizou 4 cursos clínicos: remitente-recorrente; secundariamente progressivo, primariamente progressivo e progressivo com surtos<sup>47,48</sup>.

O subtipo remitente-recorrente, que corresponde a mais de 80% dos casos iniciais, é caracterizado por surtos de início agudo ou subagudo, claramente definidos, nos quais há surgimento ou exacerbação de sintomas neurológicos com posterior recuperação total ou permanência de graus variados de sequelas. Entre os surtos não há progressão da doença.

Aproximadamente 65% dos pacientes que inicialmente apresentam a forma remitente-recorrente da doença vão evoluir para o subtipo secundariamente progressivo, situação na qual a afecção progride lentamente entre 2 episódios ou em lugar deles.

A forma primariamente progressiva apresenta início insidioso dos sintomas, sendo uma manifestação precoce comum a dificuldade para caminhar. Com maior predominância em homens, a idade de apresentação usual é a quinta e sexta década de vida, cerca de 10 anos mais tarde que os casos tipo remitente-recorrente.

O subtipo menos comum, progressivo com surtos, é caracterizado por início progressivo da doença com surtos bem definidos os quais podem ser seguidos por recuperação ou permanência dos sintomas.

É designada EM benigna quando o paciente permanece completamente funcional em todos os sistemas neurológicos por pelo menos 15 anos após o início da doença. A EM maligna refere-se à doença com curso rapidamente progressivo gerando incapacidade em um curto tempo de doença<sup>49</sup>.

A escala expandida do estado de incapacidade de Kurtzke, conhecida como EDSS, é o principal instrumento usado para quantificar e padronizar a incapacidade gerada pela EM. Quantifica o grau de incapacidade em oito sistemas funcionais e utiliza esses escores, o potencial de marcha e independência nas atividades de vida diárias (AVDs), para pontuação de zero a dez, conforme ilustra o quadro abaixo. Não é linear. Os escores do EDSS de 1.0 até 4.5 se referem a pacientes deambuladores enquanto dos escores 5.5 a 9.5 há prejuízo significativo da deambulação (quadros 2 e 3). É utilizada internacionalmente, sendo uma ferramenta importante em estudos clínicos<sup>50,51</sup>.

Quadro 2 - Sistemas Funcionais (SF) para a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS, Kurtzke)
<p>Funções Piramidais</p> <p>0. Normal</p> <p>1. Sinais anormais sem incapacidade motora</p> <p>2. Incapacidade mínima</p> <p>3. Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave (quase sem função)</p> <p>4. Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada (função está diminuída mas pode ser mantida por períodos curtos); ou monoplegia</p> <p>5. Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia</p> <p>6. Quadriplegia</p> <p>V. Desconhecido</p>
<p>Funções Cerebelares</p> <p>0. Normal</p> <p>1. Sinais anormais sem incapacidade</p> <p>2. Ataxia discreta em qualquer membro</p> <p>3. Ataxia moderada do tronco ou de membros</p> <p>4. Ataxia grave em todos os membros</p> <p>4. Incapaz de realizar movimentos coordenados devido à ataxia</p> <p>V. Desconhecido</p>
<p>Funções do Tronco Cerebral</p> <p>0. Normal</p> <p>1. Somente sinais anormais</p> <p>2. Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve</p> <p>3. Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros cranianos</p> <p>4. Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada</p> <p>5. Incapacidade de deglutir ou falar</p> <p>V. Desconhecido</p>
<p>Funções Sensitivas</p> <p>0. Normal</p> <p>1. Diminuição da sensibilidade vibratória ou estereognosia em um ou dois membros</p> <p>2. Diminuição discreta de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional, e/ou diminuição moderada da sensibilidade vibratória ou estereognosia em um ou dois membros; ou diminuição somente da sensibilidade vibratória em três ou quatro membros</p> <p>3. Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, e/ou perda da sensibilidade vibratória em um ou dois membros; ou diminuição discreta de tato ou dor, e/ou diminuição moderada de todos os testes proprioceptivos em três ou quatro membros</p> <p>4. Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção, isolado ou combinados, em um ou dois membros, ou diminuição moderada de tato ou dor e/ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de dois membros</p> <p>5. Perda da sensibilidade de um ou dois membros; ou moderada da diminuição de tato ou dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça</p> <p>6. Perda da sensibilidade abaixo da cabeça</p>

V. Desconhecido
<p>Funções Vesicais e Intestinais</p> <p>0. Normal</p> <p>1. Hesitação urinária leve, urgência ou retenção</p> <p>2. Hesitação moderada, retenção intestinal ou vesical ou incontinência urinária rara (auto cateterização intermitente ou compressão manual para esvaziar a bexiga)</p> <p>3. Incontinência urinária frequente</p> <p>4. Necessidade de cateterização quase constante (e uso constante de medidas para evacuar)</p> <p>5. Perda da função vesical</p> <p>6. Perda da função vesical e intestinal</p> <p>V. Desconhecido</p>
<p>Funções Visuais</p> <p>0. Normal</p> <p>1. Escotoma com acuidade visual igual ou melhor que 20/30</p> <p>2. Pior olho com escotoma e acuidade visual de 20/30 a 20/59</p> <p>3. Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com acuidade visual máxima de 20/60 a 20/99</p> <p>4. Pior olho com acentuada redução dos campos e acuidade visual máxima de 20/100 a 20/200; ou grau 3 mais acuidade visual máxima do melhor olho igual ou menor que 20/60</p> <p>5. Pior olho com acuidade visual menor que 20/200; ou grau 4 com acuidade visual do melhor olho igual ou menor que 20/60</p> <p>6. Grau 5 mais acuidade visual máxima do melhor olho igual ou menor que 20/60</p> <p>V. Desconhecido</p>
<p>Funções mentais</p> <p>0. Normal</p> <p>1. Alterações apenas do humor</p> <p>2. Diminuição discreta da cognição</p> <p>3. Diminuição normal da cognição</p> <p>4. Diminuição acentuada da cognição (moderada síndrome cerebral crônica)</p> <p>5. Demência ou síndrome cerebral crônica – grave ou incompetente</p> <p>V. Desconhecido</p>
<p>Outras funções</p> <p>0. Nenhuma</p> <p>1. Qualquer outro achado neurológico</p> <p>V. Desconhecido</p>



Quadro 3 – Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS)	
Escore	Característica
0	Exame neurológico normal (todos os SF grau 0; função cerebral grau 1 aceitável)
1.0	Sem incapacidade (1 SF grau 1)
1.5	Sem incapacidade, sinais mínimos em mais que um SF (2 SF grau 1)
2.0	Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)
2.5	Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros grau 0 ou 1)
3.0	Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros grau 0 ou 1) ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3 ou 4 SF grau 2, outros grau 0 ou 1). Deambulando plenamente.
3.5	Plenamente ambulatorial, com incapacidade moderada em 1SF (1 SF grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2SF grau 3 (outros grau 0 ou 1); ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1).
4.0	Plenamente ambulatorial sem cuidados, auto suficiente. Incapacidade relativamente grave consistindo de 1 SF grau 4 (outros 0 ou 1) ou combinação de graus previstos em escores anteriores. Capaz de caminhar 500 metros sem ajuda ou descanso.
4.5	Plenamente ambulatorial sem cuidados, capaz de trabalhar o dia todo, pode apresentar alguma limitação ou requerer assistência mínima; caracterizado por incapacidade relativamente grave usualmente consistindo de 1 SF grau 4 (outros grau 0 ou 1). Capaz de caminhar 300 metros sem ajuda ou descanso.
5.0	Deambulação até 200 m sem ajuda ou descanso. Limitação nas atividades diárias (Equivalentes são 1 SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinação de graus menores excedendo aqueles para o escore 4.0).
5.5	Deambulação até 100 m sem ajuda ou descanso. Incapacidade impedindo atividades plenas diárias (equivalentes são 1SF grau 5, outros 0 ou 1; ou combinações de graus menores excedendo o escore 4.0).
6.0	Assistência intermitente ou com auxílio unilateral constante de bengala, muleta ou suporte (equivalentes são combinações com mais que 2 SF graus 3+).
6.5	Assistência bilateral (equivalentes são combinações com mais que 2 SF graus 3+).
7.0	Incapaz de caminhar 5 m mesmo com ajuda. Restrito a cadeira de rodas. Consegue transferir de maneira independente da cadeira (equivalentes são combinações com mais que 1 SF 4+, ou raramente piramidal grau 5 isoladamente).
7.5	Consegue apenas dar poucos passos. Restrito à cadeira de rodas. Necessita ajuda para transferir-se. Pode necessitar de cadeira motorizada (equivalentes são combinações com mais que 1 SF grau 4+).
8.0	Restrito ao leito, pode ficar restrito a cama ou utilizar cadeira de rodas. Mantém funções de autocuidado; geralmente apresenta bom uso dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+).
8.5	Restrito ao leito constantemente. Retém algumas funções de autocuidado e dos braços (equivalentes são combinações de vários SF grau 4+).
9.0	Paciente incapacitado no leito. Capaz de se comunicar e comer (equivalentes são combinações de SF, a maioria grau 4+).
9.5	Paciente totalmente incapacitado no leito. Incapaz de comunicar-se efetivamente ou comer/deglutir (equivalentes são combinações de SF, a maioria grau 4+).
10.0	Morte por esclerose múltipla.
SF: Sistema Funcional	

O tratamento da EM deve ser direcionado para algumas metas básicas como: atenuação ou resolução dos sintomas; redução da duração ou limitação dos efeitos residuais da fase aguda; redução da frequência dos surtos; prevenção ou lentificação da progressão da doença; fornecer suporte para o paciente e sua família e reduzir gastos financeiros e sociais<sup>16,52</sup>.

Nos surtos e na primeira manifestação da doença, o tratamento visa diminuir a duração e intensidade dos sintomas e assim reduzir a possibilidade de sequelas permanentes. O tratamento recomendado, nestes casos, é corticoide endovenoso em altas doses<sup>52,53</sup>. O uso do medicamento deve ser precoce, porém pode gerar benefícios mesmo um ou dois meses após o início dos sintomas.

Em surtos graves, com pouca resposta ao corticoide, deve-se considerar a realização de plasmaférese. O papel da imunoglobulina humana intravenosa não está definido no tratamento de surtos de EM<sup>52</sup>.

Os imunomoduladores, comercializados a partir da década de 1990, foram as primeiras drogas modificadoras da evolução clínica da EM. Modulam a resposta imunológica sem interferir na produção e destruição de linfócitos. A primeira medicação aprovada para o tratamento da EM, o interferon beta 1b, bem como o interferons beta 1a e o acetato de glatirâmer são indicados como medicação de primeira linha para pacientes com EM na forma remitente-recorrente<sup>16,52</sup>.

Para os casos de EM na forma secundariamente progressiva, na ocorrência de surtos, é recomendado uso de interferons beta, lembrando que não há evidências suficientes de que os imunomodulares retardem a progressão da doença.

Drogas imunossupressoras são utilizadas para tratamento da EM desde 1966 com graus variados de eficácia<sup>54,55</sup>.

O metotrexato parece não ter efeito significativo em pacientes com EM (56). Estudo realizado com 80 pacientes com diagnóstico definido de EM tipo remitente-recorrente sugeriu que o metotrexato em baixas doses pode reduzir a taxa de surtos e reduzir a progressão da doença<sup>57</sup>.

A ciclofosfamida parece beneficiar pacientes com doença agressiva e surtos graves e em casos de curso secundariamente progressivo com evidência de atividade inflamatória.

Desenvolvida nos anos 1970, a mitroxantona é um agente antineoplásico que se mostrou eficaz em lentificar a evolução da doença na fase secundariamente progressiva e provavelmente diminui a taxa de surtos da EM<sup>58,59</sup>.

A azatioprina leva à redução da taxa de surtos em pacientes com EM tipo remitente-recorrente com pequena incapacidade e pouca atividade de doença.

Os fármacos imunossupressores apresentam potenciais efeitos colaterais graves, peculiares a cada medicamento, e que devem ser considerados na escolha terapêutica e serem monitorados durante o uso da medicação.

Os anticorpos monoclonais apresentam potente efeito imunomodulatório direto e indireto. Apenas o natalizumabe está aprovado para tratamento da EM remitente-recorrente e outros anticorpos monoclonais encontram-se em fase de teste. Natalizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado de anti- $\alpha$ 4-integrinas. É um tratamento de segunda linha indicado como terapia única para pacientes com EM remitente-recorrente e elevada atividade de doença apesar do uso de imunomodulador por pelo menos seis meses a um ano ou em casos de intolerância a outras medicações.

Aprovado para uso no Brasil em 2012, o fingolimode é um agonista não seletivo da esfingosina 1-fosfato e seu principal mecanismo de ação decorre da retenção de determinados subgrupos de linfócitos nos linfonodos. É recomendado o seu uso para pacientes com a forma remitente-recorrente da EM. Não deve ser utilizado em pacientes que fizeram uso prévio de ciclofosfamida e mitoxantrona<sup>51,55</sup>.

Deve ser considerado também o tratamento dos sintomas da EM de forma multidisciplinar e com objetivo de melhorar a qualidade de vida do paciente e reduzir fatores de acentuação da incapacidade<sup>60</sup>. Sintomas como fadiga, dor, espasticidade, depressão e disfunção esfinteriana e sexual podem ser amenizados por terapias farmacológica e não farmacológicas.

A EM é a segunda maior causa de incapacidade na população adulta jovem. Devido ao início precoce, nos anos economicamente ativos, e a sua cronicidade, trata-se de doença com custo bastante elevado. Estudos mostram que os gastos diretos e indiretos com a EM elevam-se de acordo com o aumento da pontuação do EDSS. O tratamento agressivo da EM em estágios iniciais da doença com o objetivo de reduzir a incapacidade futura, a reabilitação, a readaptação no trabalho e a avaliação da relação custo/benefício das medicações disponíveis são fatores que ajudam a reduzir o impacto econômico da doença<sup>61</sup>.

Complexas interações entre alterações genéticas, fatores ambientais e virais provavelmente contribuem para o desenvolvimento das patologias autoimunes. Algumas destas doenças podem coexistir num mesmo indivíduo sugerindo mecanismo patogênico semelhante<sup>62-64</sup>.

Pacientes com diagnóstico de EM associado a outras doenças do sistema imunológico ou a presença de autoanticorpos séricos sem critérios clínicos para o diagnóstico de uma outra doença sobreposta têm sido motivo de investigações. Alguns estudos mostraram maior prevalência de diabetes tipo 1 em pacientes com EM do que na população em geral<sup>65</sup>. A sobreposição de EM e lúpus eritematoso sistêmico é bem descrita apesar de pouco frequente<sup>66,67</sup>. Outras doenças autoimunes como tireoidite autoimune, doença inflamatória intestinal, uveíte e pênfigo são encontradas em pacientes com EM<sup>63,68-70</sup>.

## 2.2 NEUROMIELITE ÓPTICA OU DOENÇA DE DEVIC

A associação entre mielite aguda e distúrbios do nervo óptico foi descrita pela primeira vez em 1870 por Albutt<sup>72</sup>. Em 1880 foi reportado o primeiro caso na América e em 1894, Eugène Devic<sup>73</sup> relatou um caso de paraplegia e amaurose no qual a autópsia mostrou lesões necróticas e desmielinizantes graves na medula espinhal torácica e lombar. Devic propôs, então, nomear a síndrome de neuromielite óptica (NMO) e a relacionou com EM.

NMO é uma doença imuno-mediada, inflamatória, desmielinizante e necrotizante que envolve predominantemente, mas não exclusivamente, a medula espinhal e os nervos ópticos<sup>74,75</sup>. Já foi considerada uma variante da EM. Os principais sintomas são redução aguda ou subaguda da acuidade visual em variados graus, mais severa que na EM, que pode ser precedida ou seguida por mielite transversa frequentemente extensa. Inicialmente tratada como uma patologia monofásica, a NMO é recorrente em 90% dos casos e as sequelas são, em geral, mais graves e incapacitantes do que nos casos de esclerose múltipla.

Atualmente são reconhecidas outras manifestações como anormalidades hipotalâmicas, disfunções do tronco encefálico como vertigem, vômitos, perda auditiva, diplopia, ptose, nistagmo e sintomas de encefalopatia.

Os achados patológicos básicos da NMO são bem conhecidos. A análise macroscópica da medula espinhal inclui edema e necrose do tecido medular por vários segmentos espinhais<sup>74,75</sup>.

O exame histopatológico expõe necrose da substância branca e cinzenta com infiltrado macrofágico associado à lesão da mielina, perda axonal e infiltrado inflamatório perivascular. Nas fases mais tardias da doença pode ser encontrada atrofia e cavitação dos segmentos medulares envolvidos e dos nervos ópticos, com marcada gliose e degeneração cística<sup>75,76</sup>.

As causas da NMO não estão completamente esclarecidas, mas fatores genéticos, ambientais/infecciosos e autoimunes compõem as bases etiológicas da doença.

A correlação com alguns tipos específicos do HLA observada em algumas populações acometidas e a maior frequência de alelos particulares em pacientes com NMO sugerem suscetibilidade genética<sup>77-79</sup>.

Infecção bacteriana e viral podem preceder ou ocorrer simultaneamente à NMO. Associação a casos de caxumba, mononucleose, tuberculose, sífilis e infecção por varicela-zoster já foram documentados<sup>80,81</sup>.

Evidências favoráveis ao envolvimento imune humoral levaram à investigação e identificação do anticorpo antiaquaporina 4. As aquaporinas constituem uma família de canais de água que regulam o transporte da água em diversos órgãos. A aquaporina 4 é uma proteína transmembrana presente no cérebro, medula espinhal, retina, ouvido interno e músculos esqueléticos. No cérebro está concentrada na barreira hematoencefálica, ancorada nos processos membranosos dos pés dos astrócitos. É expressa em duas isoformas principais M1 e M23. Tem sido evidenciado que a proporção M1:M23 é maior no nervo óptico e na medula espinhal, os alvos da NMO. Além de atuar no transporte cerebral da água, a aquaporina 4 está funcionalmente associada a transportadores de glutamato tipo 1 desempenhando importante papel na excitabilidade e transmissão neuronal<sup>82</sup>.

Analisando material anatomopatológico de pacientes com NMO, a deposição de imunoglobulinas e de elementos do sistema complemento ocorre, preferencialmente, em locais de alta concentração de aquaporina 4 e há redução seletiva de aquaporina 4 em lesões ativas da doença<sup>82</sup>.

O anticorpo anti-aquaporina 4 é altamente específico, mas não patognomônico, para NMO e a titulação do anticorpo não tem correlação com a duração da doença ou com o número de exacerbações, apesar de alguns trabalhos sugerirem maior número de surtos ao ano em pacientes com anticorpo positivo<sup>75,82,83</sup>.

Casos de NMO são descritos em todas as raças e continentes e estudos sugerem que são mais prevalentes em negros, indianos e asiáticos, onde a esclerose múltipla é usualmente menos frequente<sup>75,84,85</sup>.

A idade de início dos sinais e sintomas varia da infância até a vida adulta, sendo de 29 anos a idade média de início do quadro nos casos monofásicos e de 41 anos no grupo com recorrências.

Embora a distribuição de gêneros seja variada, as mulheres são frequentemente mais acometidas que os homens. Em um estudo brasileiro, a proporção de mulheres para homens foi de 5:1<sup>80</sup>.

A análise do líquido cérebro-espinhal dos pacientes com doença de Devic mostra algumas anormalidades. Pleocitose com aumento de neutrófilos, elevação das proteínas e algumas citocinas estão presentes na maioria dos casos. Geralmente as bandas oligoclonais exclusivas são negativas e o índice de síntese de imunoglobulina G está dentro da normalidade. Estas características do exame do líquido, quando presentes, ajudam a diferenciar entre EM e NMO<sup>75</sup>.

A ressonância magnética da medula tipicamente mostra, na fase aguda, a presença de lesões extensas, se estendendo por vários segmentos medulares, captantes de contraste e com edema medular intenso<sup>86</sup>. No estágio tardio da doença observa-se atrofia medular. Em casos graves, cavidades longitudinalmente extensas podem ser encontradas.

Lesões encefálicas podem estar presentes nos exames de imagem de até 67% dos pacientes com NMO e, em geral, são assintomáticas. Já foram descritos casos com lesões hipotalâmicas, ao redor do terceiro e do quarto ventrículos, tronco cerebral e outras regiões. São lesões sugestivas de NMO e há proposta de usá-las nos critérios diagnósticos<sup>87,88</sup>.

Em 1999, Wingerchuk et al revisaram 71 casos de NMO e estabeleceram os critérios diagnósticos para a doença considerando fatores clínicos, laboratoriais e de imagem conforme o quadro 4<sup>89</sup>.

Estes critérios diagnósticos mostraram limitações como, por exemplo, falha em diagnosticar pacientes com curso da doença altamente compatível com NMO e que os sinais e sintomas neurológicos envolviam outras regiões além da medula espinhal e nervos ópticos ou que a ressonância nuclear magnética do SNC possa preencher os critérios para EM<sup>90</sup>.

Após avaliar 129 pacientes, sendo 96 dos quais com doença de Devic e 33 com EM, Wingerchuk et al propuseram, em 2006, os critérios diagnósticos revisados para NMO, dispostos no quadro 5<sup>75,90</sup>. Estes novos critérios incluem o uso do biomarcador, anti aquaporina 4, e considera a presença de lesões encefálicas como não excludentes do diagnóstico.

Quadro 4 – Critérios diagnósticos para neuromielite óptica de Wingerchuk et al. 1999
Diagnóstico requer todos os critérios absolutos e um critério de suporte maior ou dois critérios de suporte menores
<p>Critérios absolutos</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neurite óptica</li> <li>2. Mielite aguda</li> <li>3. Sem evidência de doença clínica além do nervo óptico e medula espinhal</li> </ol>
<p>Critérios de suporte</p> <p>Maiores</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ressonância nuclear magnética de encéfalo negativa no início da doença (não apresentar critérios de imagem para esclerose múltipla)</li> <li>2. Ressonância nuclear magnética de medula espinhal com anormalidade de sinal se estendendo por três ou mais segmentos vertebrais</li> <li>3. Pleocitose na análise do líquido cefalorraquidiano maior que 50 leucócitos/mm<sup>3</sup> ou mais que 5 neutrófilos/mm<sup>3</sup></li> </ol> <p>Menores</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neurite óptica bilateral</li> <li>2. Neurite óptica grave com acuidade visual fixa pior que 20/200 em pelo menos um olho</li> <li>3. Fraqueza relacionada ao surto, grave e fixa, em pelo menos um membro</li> </ol>

Quadro 5 – Critérios diagnósticos para neuromielite óptica de Wingerchuk et al revisados em 2006
<p>Neuromielite óptica definida</p> <p>Neurite óptica Mielite aguda</p>
<p>Pelo menos dois de três critérios de suporte</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ressonância nuclear magnética de medula espinhal mostrando lesões contíguas se estendendo por três ou mais segmentos vertebrais</li> <li>2. Ressonância nuclear magnética do encéfalo não preenche critérios diagnósticos para esclerose múltipla</li> <li>3. Anticorpo anti aquaporina 4 positivo</li> </ol>

A descrição clássica da NMO, como uma condição monofásica que apresenta neurite óptica bilateral e mielite simultânea ou que ocorra dentro de semanas após o início dos sintomas e sem evidências de lesões cerebrais, contempla apenas um pequeno número de casos de um conjunto de expressões clínicas que atualmente têm sido categorizadas como espectros de Devic e que incluem subgrupos de acordo com as suas características clínicas e exame de imagem<sup>75</sup>.

NMO clássica refere-se aos casos com as características da descrição primária da doença. Em alguns países o termo “doença de Devic” é usado para identificar especificamente estes casos.

Pacientes que apresentam surtos de neurite óptica uni ou bilateral e mielite são classificados como NMO recidivante. Este grupo inclui pacientes com alguns sintomas de tronco encefálico como náusea, diplopia, nistagmo e disfagia.

Presença de lesões cerebrais assintomáticas na ressonância nuclear magnética que não preencha critérios para EM caracterizam outro grupo de pacientes com NMO recidivante. Nestes casos as lesões cerebrais são inespecíficas.

Subgrupo de pacientes com NMO recidivante e lesões cerebrais assintomáticas na ressonância nuclear magnética que preencha critérios para EM e que, em sua maioria, são pacientes com anticorpo antiaquaporina 4 positivos. Representam um extremo do espectro de Devic, sendo por vezes difícil a diferenciação da EM clássica.

Outro subgrupo inclui pacientes com NMO recidivante e com sintomas de envolvimento cerebral como agitação, alteração da consciência e labilidade emocional. Podem apresentar sinais e sintomas de disfunção do tronco encefálico.

Pacientes que possuem outras doenças autoimunes associadas ao diagnóstico de NMO recorrente correspondem a cerca de um terço dos casos de Devic.

Casos com neurite óptica isolada recorrente ou mielite longitudinal extensa aguda isolada recorrente apresentam risco elevado de desenvolverem NMO e são considerados dentro do espectro de NMO.

O manejo da NMO compõe-se de tratamento do surto e de profilaxia de novos ataques.

Altas doses de corticoide intravenoso pode reduzir a duração e a intensidade dos sintomas neurológicos, mas surtos resistentes ao uso do corticoide não são incomuns. Nos casos resistentes, a plasmaférese pode ser útil. O tratamento com imunoglobulina humana apresenta resultados incertos<sup>74,91</sup>.



A prevenção de novos surtos pode ser feita com uso de alguns imunossuppressores como azatioprina ou metotrexato que podem estar combinados com prednisona oral<sup>92</sup>. A experiência com mitoxantrona ainda é limitada. Micofenolato mofetil mostrou-se útil em alguns estudos<sup>93</sup>. Rituximab, um anticorpo monoclonal humano parece reduzir a taxa de surtos e melhorar os escores do EDSS<sup>94</sup>.

Os imunomoduladores usados para terapia profilática da EM remitente-recorrente não tem mostrado eficácia no tratamento da NMO<sup>75,95</sup>.

As opções terapêuticas disponíveis até o momento são baseadas em estudos observacionais ou com pequeno espaço amostral, não tem caráter curativo e muitas vezes não são suficientes para evitar o surgimento de novos sintomas.

NMO e as desordens do espectro NMO têm sido associadas à presença de muitos auto anticorpos circulantes e também a várias outras doenças autoimunes.

Além da associação com antiaquaporina 4, FAN, anti-ENA, anticorpo anticardioplipina podem ser encontrados em pacientes com diagnóstico de NMO com ou sem doença reumatológica manifesta<sup>96</sup>.

Pacientes com miastenia e que foram submetidos a timectomia podem desenvolver NMO provavelmente por desregulação da imunidade mediada por células B.

Lúpus eritematoso sistêmico, síndrome do anticorpo antifosfolipideo e síndrome de Sjogren podem apresentar comprometimento do SNC, mas a concomitância dessas patologias com NMO é pobremente entendida e acredita-se tratar de associação entre doenças autoimunes.

Outras doenças autoimunes que não apresentam comprometimento do SNC também se associam a NMO. A tireoidite autoimune é a doença autoimune mais comumente associada a NMO. Colite ulcerativa, doença mista do tecido conjuntivo, poliarterite nodosa e outras patologias dos sistema imune podem estar presentes nos pacientes com diagnóstico de NMO. Um ponto de vista alternativo seria considerar a NMO como uma complicação neurológica de uma doença reumatológica sistêmica, porém faltam dados que corroborem esta hipótese<sup>96,97</sup>.

## 2.3 MIELITES

As doenças do SNC podem estar confinadas à medula espinhal, as mielopatias, gerando muitas síndromes distintas que estão relacionadas aos achados anatômicos e fisiológicos medulares e que quando apresentam características inflamatórias são denominadas mielites.

Ao exame neurológico, a injúria medular pode ser classificada em cinco padrões de acordo com o comprometimento motor, sensitivo e funcional. Injúria completa com perda total da motricidade e da sensibilidade abaixo do nível da lesão. Comprometimento incompleto com preservação de alguma sensibilidade abaixo da zona de lesão. Preservação parcial da motricidade e da sensibilidade, mas o paciente não é funcional. Preservação parcial da motricidade e da sensibilidade e o paciente é funcional, conseguindo deambular. Por fim, pode ocorrer recuperação funcional completa e apenas os reflexos tendinosos podem estar anormais<sup>74</sup>.

As principais síndromes medulares descritas são: mielopatia sensoriomotora completa ou quase completa que envolve os tratos ascendentes e descendentes, chamada mielopatia transversa; dor radicular associada à mielopatia transversa; síndrome de Brown-Séquard por lesão medular hemilateral; síndrome medular ventral poupando as funções da coluna posterior; síndrome siringomiélica ou da medula central; síndrome do cone medular e síndrome da cauda equina.

O nível medular da lesão auxilia a determinar os achados clínicos. Assim, paralisia dos braços e pernas usualmente indica lesão na altura da quarta ou quinta vértebras cervicais. Paralisia diafragmática ocorre com lesões acima do terceiro segmento cervical. O mapa sensitivo, porém, não é tão preciso quanto os encontrados nos esquemas de dermatômos, principalmente nas lesões incompletas. O nível sensitivo pode não ser o mesmo nos dois lados do corpo e pode ser mais alto que o encontrado no exame motor<sup>16,74</sup>.

A mielopatia pode ser aguda ou crônica. Quando a medula é lesada agudamente, perda dos movimentos corporais abaixo do nível da lesão, abolição ou redução de todos os tipos de sensibilidade, hipotonia e arreflexia podem ser encontrados em lesões graves e a perda de reflexos autonômicos e tendinosos é denominada choque medular. O choque medular tem duração variável, entre uma e seis semanas ou mais, e é seguido por um período de hiperreflexia<sup>74</sup>.

O termo mielite foi amplamente usado no século dezenove para designar quase todas as doenças da medula espinhal e, gradualmente, com o avanço do conhecimento de neuropatologia, apenas as doenças medulares verdadeiramente inflamatórias permaneceram dentro desta categoria. Se aproximadamente toda a área transeccional da medula é envolvida recebe o nome de mielite transversa. Caso as lesões sejam múltiplas e difusamente localizadas é denominada mielite difusa ou disseminada. O termo mielite transversa longitudinalmente extensa é empregado quando a lesão medular acomete três ou mais segmentos vertebrais em imagem sagital da ressonância magnética da medula<sup>74,98</sup>.

As mielites transversas são clinicamente caracterizadas por sinais e sintomas neurológicos de início agudo ou subagudo com disfunção motora, sensorial e autonômica de maneira isolada ou em diversas formas de associação. Paresia é descrita como rapidamente progressiva. Inicialmente pode ser observado choque medular e o desenvolvimento da espasticidade algumas semanas após o início dos sintomas. Na maioria dos casos, um nível sensitivo pode ser determinado, sendo a região médio-torácica o nível mais comumente encontrado em adultos. Dor e parestesias são mais frequentes no início do quadro. Sintomas autonômicos incluem urgência e incontinência urinária e fecal, retenção urinária, constipação intestinal e disfunção sexual<sup>99,100</sup>.

Mielite transversa longitudinalmente extensa é característica da NMO, mas pode ocorrer associada a outras doenças auto imunes, infecciosas, metabólicas ou não ter causa conhecida. O quadro clínico geralmente é mais grave e florido consistindo de paraparesia ou tetraparesia, alterações da marcha, da sensibilidade e disfunções autonômicas<sup>101</sup>.

Nas mielites agudas, as lesões encontradas, são histopatologicamente caracterizadas por desmielinização, lesão dos axônios e da substância cinzenta. Em casos graves pode evoluir para necrose e cavitação. Monócitos perivasculares, infiltração linfocítica focal e ativação da micróglia são achados invariáveis<sup>102,103</sup>.

Em casos com causa estabelecida, a patologia depende da etiologia. Mielite necrotizante, por exemplo, é observada em pacientes com NMO e com mielite paraneoplásica. Os agentes infecciosos podem causar dano tecidual direto ou prejuízo imuno-mediado<sup>102,103</sup>.

As mielites podem ser monofásicas ou recorrentes. Ocorrem em adultos e crianças com dois picos de incidência, o primeiro entre 10 e 19 anos e o segundo entre 30 e 39 anos. Não há predisposição familiar aparente. Acomete ambos os sexos e todas as raças. A prevalência estimada das mielites é de menos de 1:100. Não existem dados epidemiológicos referentes a mielites no Brasil até o momento em que este estudo foi escrito.

As mielites podem ser classificadas em idiopáticas ou associadas a outra doença. Apesar da incidência e prevalência não serem bem documentadas, estudos mostram que mais da metade dos casos de mielite são consideradas idiopáticas<sup>98,99,104</sup>.

As mielites transversas idiopáticas são raras e estima-se que atinja cerca de 1,3 a 4,6 milhões de pessoas por ano no mundo e apresenta picos de incidência bimodal entre 10 e 19 anos e entre 30 e 39 anos. Não se observa diferença significativa entre os povos europeus/americanos e africanos/asiáticos<sup>105-107</sup>.

As principais causas conhecidas de mielites estão listadas no quadro 6<sup>74,108-112</sup>.

Quadro 6 – Classificação etiológica das mielites	
I. Mielites virais	<ul style="list-style-type: none"> <li>A. Enterovírus: poliomielite, coxsackie grupos A e B</li> <li>B. Herpes zoster</li> <li>C. Vírus da imunodeficiência humana (HIV)</li> <li>D. Herpes simples, Epstein-Barr e citomegalovírus</li> <li>E. Vírus da raiva</li> <li>F. Arbovírus – flaviviridae</li> <li>G. Vírus T-linfotrófico humano 1 (HTLV1)</li> </ul>
II. Mielites secundárias a infecção por bactérias, fungos, parasitos e doenças granulomatosas primárias das meninges e da medula espinhal	<ul style="list-style-type: none"> <li>A. <i>Mycoplasma pneumoniae</i></li> <li>B. Doença de Lyme</li> <li>C. Mielite piogênica</li> <li>D. Mielite tuberculosa</li> <li>E. Infecção por fungos e por parasitos produzindo granuloma epidural, meningite localizada, ou meningiomielite e abscesso</li> <li>F. Mielite sífilítica</li> <li>G. Mielite por sarcoidose</li> </ul>
III. Mielites (mielopatia) inflamatória não infecciosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>A. Mielite pós vacinal e pós infecciosa</li> <li>B. Esclerose múltipla</li> <li>C. Neuromielite óptica ou doença de Devic</li> <li>D. Mielopatia associada a lúpus eritematoso sistêmico ou a outras formas de doença do tecido conjuntivo e síndrome do anticorpo antifosfolípideo</li> <li>E. Mielopatia paraneoplásica</li> </ul>

É reconhecida a associação entre mielites e desordens autoimunes. Síndrome de Sjogren, lúpus eritematoso sistêmico<sup>113</sup> e síndrome do anticorpo antifosfolípide<sup>114</sup> são descritas em pacientes com mielite, sugerindo que a coexistência de duas ou mais doenças autoimunes num mesmo indivíduo pode indicar mecanismo patofisiológico ao menos parcialmente comum. Em alguns casos, mielite pode ser a primeira manifestação clínica apresentada<sup>98,113</sup>.

O diagnóstico das mielites é baseado no surgimento agudo ou subagudo de sinais e sintomas neurológicos com disfunção motora, sensitiva ou autonômica atribuídos à patologia

restrita à medula espinhal. Os achados encontrados à ressonância magnética e análise líquórica na fase aguda evidenciam inflamação<sup>103,106</sup>.

Em 2002 uma proposta de critérios diagnósticos para mielite transversa aguda foi publicada pelo Transverse Myelitis Consortium Group e tem sido utilizada até os dias atuais (quadro 7)<sup>107</sup>.

Alguns exames são importantes para a definição nosológica das mielites transversas e na tentativa de diagnosticar outras doenças associadas. Em alguns casos anticorpos podem ser positivos sem qualquer manifestação clínica referente a outra doença imunológica. Sorologia para hepatites virais, pesquisa do vírus da imunodeficiência humana, de autoanticorpos, níveis do sistema complemento, urinálise, biópsia de glândula salivar, radiografia de tórax, análise do líquido, potenciais evocados entre outros devem ser avaliados para cada caso de acordo com a suspeição clínica<sup>106,107,115,116</sup>.

Quadro 7 – Critérios diagnósticos para mielite aguda idiopática de acordo com Transverse Myelitis Consortium Group
<p>Critérios de inclusão</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Desenvolvimento de disfunção sensitiva, motora ou autonômica atribuída a patologia da medula espinhal</li> <li>2. Sinais e/ou sintomas bilaterais (não necessariamente simétricos)</li> <li>3. Nível sensitivo claramente definido</li> <li>4. Exclusão de etiologia compressiva extra axial por neuroimagem (ressonância magnética ou mielografia)</li> <li>5. Inflamação da medula demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> <li>- análise líquórica com achados de pleocitose ou aumento do índice de imunoglobulina G</li> <li>- ressonância magnética de coluna mostrando captação de contraste</li> </ul> </li> </ol> <p>Se não forem encontrados critérios de atividade inflamatória nos exames realizados, repetir punção lombar e ressonância magnética de coluna entre 2 e 7 dias após o início dos sintomas</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Progressão para o nadir entre 4 horas e 21 dias a partir do início dos sintomas</li> </ol>
<p>Critérios de exclusão</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. História de radiação na medula nos últimos 10 anos</li> <li>2. Déficits clínicos claramente atribuídos a oclusão da artéria espinhal anterior</li> <li>3. Presença de malformação arteriovenosa</li> <li>4. Evidência clínica ou sorológica de doença do tecido conectivo (sarcoidose, doença de Behçet, síndrome de Sjogren, lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo e outras)</li> <li>5. Manifestações neurológicas de doenças bacterianas ou virais</li> <li>6. Anormalidades encontradas na ressonância magnética sugestivas de esclerose múltipla</li> <li>7. História clínica de neurite óptica</li> </ol>

Com base nos mecanismos imunopatogênicos o tratamento preconizado para a fase aguda da mielite transversa é com corticosteroide em altas doses. O uso de metilprednisolona venoso diminui o tempo de recuperação clínica<sup>99,103</sup>.

Em casos em que há pouca melhora clínica com uso do corticoide, uma opção terapêutica é a plasmaferese. A plasmaferese tem se mostrado efetiva e os preditores de boa resposta incluem tratamento precoce (com menos de 20 dias do início dos sintomas), sexo masculino e lesão clinicamente incompleta<sup>99,103</sup>.

Pulsoterapia com ciclofosfamida deve ser considerada nos casos que continuam a progredir a despeito do tratamento com corticoide intravenoso<sup>99</sup>.

A terapia imunossupressora crônica é muito usada na prática e preconizada em casos recorrentes, porém não é consenso. Azatioprina, metotrexato, micofenolato ou ciclofosfamida oral pode ser usado para os pacientes com dois episódios ou mais de mielite transversa<sup>99</sup>.

A filtração do líquido cerebrospinal é uma proposta terapêutica relativamente recente e que, em alguns estudos, mostrou eficácia semelhante a plasmaferese e com menos complicações. Estudos complementares são necessários sobre esta técnica que já foi aplicada para casos de polineuropatia inflamatória aguda, conhecida como síndrome de Guillain-Barré, mostrando melhora dos sintomas neurológicos<sup>99,103,117,118</sup>.

Observa-se aumento da ocorrência de depressão em pacientes com mielite e este fato não está diretamente ligado ao grau de incapacidade física sugerindo que a alteração de citocinas possam estar envolvidas no desenvolvimento de transtorno depressivo o qual se correlaciona com elevação da taxa de suicídio<sup>99</sup>. A identificação e tratamento adequados destes casos é importante para a recuperação do paciente.

Muitos pacientes com mielite transversa apresentam recuperação espontânea dos sinais e sintomas, mas a maioria permanece com algum grau de sequela neurológica. O processo de recuperação pode ocorrer, em média, em até dois anos após o início do quadro. Pouco menos de um terço dos pacientes pode permanecer com sequelas graves como importante distúrbio da marcha ou incapacidade para deambular, ausência de controle esfinteriano e déficit sensitivo<sup>99</sup>. O EDSS calculado no nadir dos sintomas parece ser um preditivo da recuperação e grau de sequela final. A taxa de conversão de mielite idiopática para EM e NMO mostrou-se baixo em algumas séries<sup>119,120</sup>. Alguns estudos mostram que a idade jovem de início dos sintomas e o sexo feminino são fatores de risco para o desenvolvimento de EM. A relação direta entre o escore de Rankin, que avalia o grau de dependência no momento máximo dos sintomas e as sequelas neurológicas permanentes

indica que quanto mais agressivo for o processo agudo da doença pior a recuperação funcional<sup>106</sup>.

## 2.4 DOENÇA CELÍACA

A doença celíaca (DC) é uma desordem autoimune que é desencadeada pelo consumo de glúten em indivíduos geneticamente susceptíveis<sup>121,122</sup>.

As proteínas glúten, derivadas do trigo, cevada e centeio, são ricas em glutamina e prolina e são pobremente absorvidas na porção superior do trato gastrointestinal humano. Podem ser divididas em dois grupos principais de acordo com sua solubilidade em água e em álcool sendo as gliadinas solúveis e as gluteninas insolúveis. As moléculas de gliadina que não são digeridas, como um peptídeo da fração  $\alpha$ -gliadina, contém componentes tóxicos, são resistentes a degradação durante o processo de digestão e permanecem no lúmen intestinal após a ingestão de glúten<sup>3,123</sup>.

Normalmente, a barreira epitelial do intestino é impermeável a moléculas grandes como a gliadina. Em pacientes com DC, há aumento da permeabilidade epitelial intestinal resultando em extravasamento paracelular da gliadina. A resposta imune a frações da gliadina promove uma reação inflamatória, inicialmente na porção superior do intestino delgado, caracterizada por infiltração da lamina própria e do epitélio com células inflamatórias crônicas e atrofia das vilosidades intestinais (figura 4). A transglutaminase tissular é uma enzima encontrada na região extracelular da borda em escova do intestino delgado e que deamida peptídeos gliadina, aumentando sua imunogenicidade. A cascata inflamatória libera metaloproteinases e outros mediadores de dano tecidual levando a hiperplasia das criptas e injúria das vilosidades<sup>3,122</sup>.

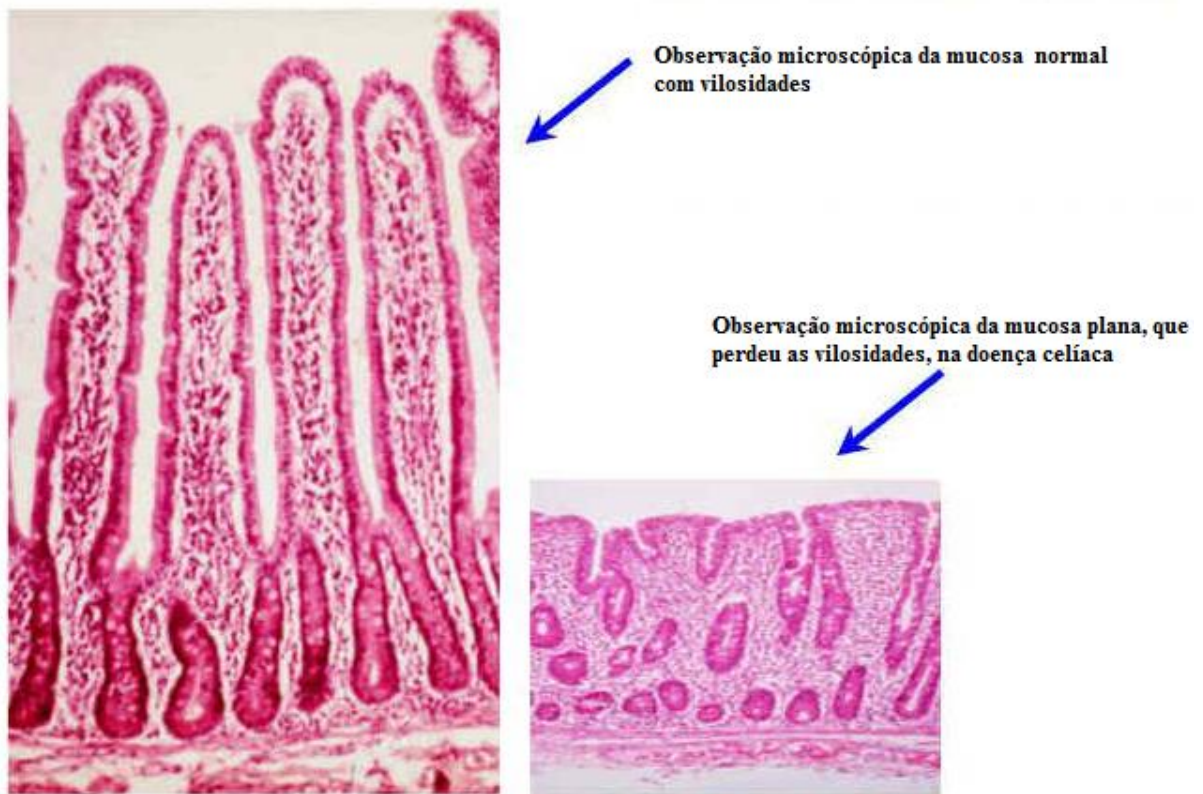


Figura 4 – Alterações da mucosa do intestino delgado na doença celíaca

Fonte: <http://www.medfoco.com.br/doenca-celiaca-sintomas-e-tratamento/>

Os peptídeos da gliadina ativam uma resposta imune inata no epitélio intestinal que é caracterizada por aumento dos níveis de interleucina 15, uma citocina de mediação de dano na mucosa intestinal, e é importante na ativação e manutenção da memória das células T, resultando em ativação de linfócitos intraepiteliais. Estas células ativadas tornam-se citotóxicas e levam a morte de enterócitos com expressão de superfície do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) de classe I. A interleucina 21, produzida por células TCD4 e células com perfil Th1, é um fator adicional à ativação da imunidade inata e geralmente age em concordância com a interleucina 15 (figura 5)<sup>124</sup>.



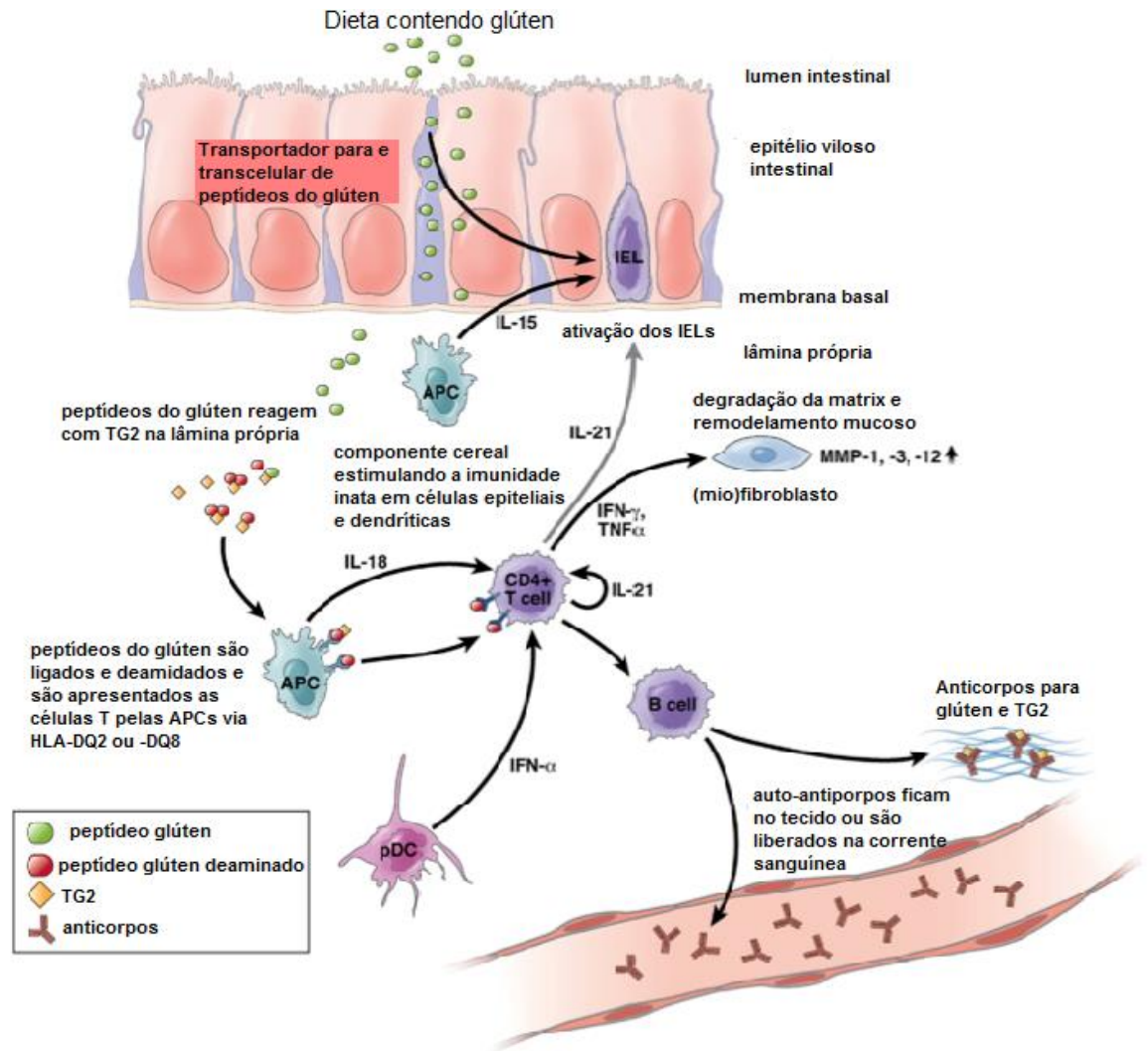


Figura 5 – Esquema simplificado da patogênese da doença celíaca. Os peptídeos do glúten são muito resistentes à ação das proteases intestinais. *Cross-linking* e deamidação dos peptídeos do glúten pela transglutaminase tissular cria epítopos imunoestimuladores que são apresentados via HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 aos antígenos celulares. Subsequentemente, células TCD4+ são ativadas secretando citocinas que induzem a liberação e ativação de MMPs por miofibroblastos resultando em remodelação da mucosa e atrofia vilosa. Outras citocinas agem na produção de auto-anticorpos ao glúten. TG2 – enzima transglutaminase tissular; IEL – linfócito intraepitelial; IFN – interferon; MMP – metaloproteínase de matriz; IL – interleucina. Adaptado de Schuppan *et al*<sup>124</sup>.

A influência genética na DC é indicada pela ocorrência familiar<sup>125</sup>. Há forte associação entre DC e HLA-DQ2/DQ8. Moléculas HLA-DQ ligam-se especificamente a fragmentos da gliadina e subsequentemente a células T gliadina específicas, iniciando o envolvimento mediado por células. Os efeitos destrutivos da resposta imune adaptativa na DC são primariamente mediados por células T, embora vários anticorpos sejam produzidos<sup>122</sup>.

Parentes de primeiro grau de crianças com DC tem prevalência de DC elevada em relação à população em geral e maior positividade de alelos HLA DR-DQ, quantificando o

risco genético. Estudos mostram que os pais e os irmãos de sujeitos com DC e que não apresentam os alelos HLA específicos para DC, não desenvolvem a doença<sup>126</sup>.

A presença dos alelos HLA-DQ2 e DQ8 não são suficientes para o desenvolvimento da DC. A positividade para HLA-DQA1 e para o HLA-DQB1 também representa maior predisposição genética para DC<sup>127</sup>. A contribuição dos genes HLA no desenvolvimento da DC em gêmeos é menor que 50%<sup>128</sup>. Vários outros genes não HLA podem influenciar a susceptibilidade para a DC<sup>125</sup>.

Fatores ambientais têm apresentado importante papel no desenvolvimento da DC. O aleitamento materno e a introdução do glúten na dieta infantil apenas após sete meses de vida minimizam o risco de desenvolvimento de DC<sup>129,130</sup>. Infecções por adenovírus e por rotavírus parecem contribuir no surgimento da intolerância ao glúten. A associação entre infecção pelo vírus C e enteropatia por glúten é bem documentada<sup>131</sup>.

DC pode ser diagnosticada em qualquer idade com um pico de incidência na primeira década e um pico na quarta e quinta década de vida.

A DC atinge aproximadamente 1% da maioria das populações<sup>3,132</sup>. A prevalência e incidência da DC variam geograficamente. A proporção de mulheres:homens é entre 2:1 e 3:1. É mais comum nas populações ocidentais. A prevalência em adultos é de 1-2% na Europa e 0,4-0,95% nos Estados Unidos da América<sup>131</sup>.

Na Ásia e na África subsaariana a epidemiologia da DC é desconhecida<sup>133</sup>. No oeste da África, região do Saara, encontra-se a maior prevalência de DC já documentada, em torno de 5,6%, tratando-se de doença endêmica. Alta frequência de haplotipos HLA-DQB1 e HLA-DQA1 foi encontrada nesta população, sendo um dos fatores que podem explicar a grande prevalência da doença nesta população<sup>134</sup>.

Na América do Sul, DC é considerada doença rara e sua prevalência populacional é pouco documentada<sup>135</sup>. Estudo da população adulta da região de La Plata, Argentina, mostrou prevalência de 1:167<sup>136</sup>. Pesquisa multicêntrica incluindo crianças argentinas entre 3 e 16 anos de idade mostrou prevalência igual a 1,26%<sup>137</sup>.

No Brasil foi realizado estudo epidemiológico no ano 2000 utilizando sujeitos doadores de sangue, aparentemente hígidos, revelando prevalência de DC de 1:681, o que leva a suspeitar que esta patologia seja subdiagnosticada<sup>125,138</sup>. Outro estudo com 2371 brasileiros assintomáticos acima de 14 anos mostrou prevalência de 2,11 por 1000 habitantes<sup>139</sup>.

A prevalência da DC no Brasil é variada devido às características populacionais com grande miscigenação de grupos étnicos, principalmente afrodescendentes, europeus e

ameríndios. Observa-se também maior prevalência em crianças em relação aos adultos brasileiros e alguns fatores como alto consumo de alimentos contendo glúten na infância, reduzida taxa de aleitamento materno e curto tempo de amamentação podem influenciar nestes achados<sup>139,140</sup>.

Alguns estudos sugerem ainda maior prevalência da DC em pacientes epiléticos e em pacientes dispépticos<sup>141,142</sup>.

A DC apresenta amplo espectro de manifestações clínicas gastrointestinais e extra intestinais.

A forma subclínica da doença tornou-se aparente com o surgimento de exames sorológicos. Ausência de sintomas ou sintomas inespecíficos como fadiga e elevação não explicada das transaminases hepáticas podem ser encontrados. A importância do diagnóstico neste grupo se dá devido à associação com crianças de baixo peso em mães afetadas, presença de deficiências nutricionais, desordens autoimunes e risco de desenvolver malignidades<sup>143</sup>.

Diarreia, distensão abdominal, vômitos, anorexia, irritabilidade e mesmo constipação intestinal são sintomas comuns na DC clássica. Esteatorrea está associada com extensa enteropatia e envolvimento do íleo terminal<sup>122</sup>.

Crianças podem apresentar falha de crescimento e baixa estatura. Adolescentes frequentemente apresentam manifestações extraintestinais como sintomas neurológicos e anemia. No grupo adulto, osteoporose e anemia com deficiência de ferro também podem estar associados a enteropatia por glúten.

Apresentações menos comuns da DC incluem dor abdominal, hipocalcemia, dermatite herpetiforme, hipoproteinemia, perda de peso, elevação das enzimas hepáticas e sintomas neurológicos<sup>3</sup>. A dermatite herpetiforme é uma doença cutânea crônica pruriginosa que acomete qualquer região do corpo, especialmente superfícies extensoras e o couro cabeludo<sup>143</sup>.

Diversas manifestações ginecológicas e obstétricas estão associadas à DC incluindo infertilidade, atraso da menarca, aborto espontâneo e baixo peso ao nascer<sup>143</sup>.

DC pode apresentar sintomas neurológicos isolados sem queixas gastrointestinais. Ataxia cerebelar, neuropatia periférica e demência são patologias neurológicas ligadas à enteropatia por glúten. Outras associações conhecidas são a presença de calcificações cerebrais e epilepsia. A melhora dos sintomas neurológicos após instituída dieta livre de glúten é controversa<sup>122,141,144</sup>.

Em pacientes com DC confirmada, ataxia e neuropatia periférica costumam estar associados. Até 50% dos pacientes celíacos desenvolvem neuropatia periférica, sendo o

subtipo axonal o mais comum, a qual pode preceder ao diagnóstico de DC. Os achados mais comuns em relação ao déficit cognitivo incluem alteração de memória, acalculia e confusão mental<sup>145</sup>.

Manifestações neurológicas silenciosas são alvo de investigações e estudos com pacientes com DC e sem sintomas neurológicos mostraram alterações da substância branca encefálica, redução da substância cinzenta cortical e diminuição do volume dos núcleos caudados<sup>146</sup>.

Os testes sorológicos facilitaram o diagnóstico da DC. Anticorpos anti-gliadina, antirreticulina, IgA-EMA e IgA-tTG são utilizados. Os anticorpos anti-gliadina não são sensíveis ou específicos o bastante para serem usados na detecção da DC, exceto para crianças menores que 18 meses e seu uso está reduzido atualmente. Anticorpos antirreticulina também são pouco dosados<sup>3</sup>.

Os IgA-EMA são marcadores altamente específicos para DC apresentando a fração IgA, acurácia acima de 90%. A sensibilidade de ambos os testes IgA-EMA e IgA-tTG é maior que 90% e os títulos destes anticorpos está correlacionado com o grau de dano na mucosa intestinal. A análise sorológica recomendada para DC é composta por dosagem de IgA-EMA e IgA-tTG. O IgA-EMA é medido por técnica de imunofluorescência e o IgA-tTG por método ELISA. Os achados de anticorpos séricos podem ser negativos após dieta livre de glúten e a seronegatividade não exclui o diagnóstico de DC (3, 122, 147, 148). Anticorpos anti-gliadina deaminada tem mostrado alta especificidade e alta acurácia para o diagnóstico de DC quando associado ao IgA-tTG<sup>149</sup>.

A maioria dos pacientes com DC, cerca de 95%, expressam o alelo HLA-DQ2 e os demais são positivos para o HLA-DQ8<sup>3,143</sup>. Estes alelos são encontrados em 30 a 40% da população geral, sendo o HLA-DQ2 mais comum, e a ausência destes alelos tem importante valor preditivo negativo. A presença ou ausência dos alelos são importantes também para determinar os membros de uma família que deveriam ser avaliados por teste sorológico para DC<sup>3,143</sup>.

Biópsia do intestino delgado foi considerada o padrão ouro para o diagnóstico de DC por vários anos. O reconhecimento de sinais endoscópicos de atrofia vilosa do duodeno, ausência ou redução das dobras epiteliais ou padrão em mosaico da mucosa podem guiar a coleta de amostra de tecido para biópsia, porém estas anormalidades não são marcadores sensíveis da presença de DC<sup>3</sup>.

As alterações patológicas observadas na DC variam de uma arquitetura vilosa quase normal com linfocitose intraepitelial até atrofia vilosa total. Algumas dificuldades no diagnóstico patológico incluem amostra inadequada e super valorização de atrofia vilosa<sup>150</sup>.

Os achados histopatológicos são característicos de DC mas não são específicos. Outras patologias causam atrofia vilosa como giardíase, doença de Crohn, linfoma intestinal, sprue tropical, tuberculose, enterite por radiação, vírus da imunodeficiência humana e outros<sup>151</sup>.

Os critérios diagnósticos para DC foram primeiro publicados em 1990 pela Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica<sup>152</sup>. Descoberta de marcadores sorológicos e mudanças no entendimento da patologia levaram a atualização destes critérios. São definidos dois grupos distintos: um composto por sujeitos com sintomas sugestivos de DC e outro com pacientes assintomáticos.

De acordo com o novo consenso publicado em 2012 pela Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica, as crianças ou adolescentes com sintomas sugestivos de DC devem ser submetidos a dosagem de IgA-tTG IgA. Se os anticorpos forem negativos, então DC se torna um diagnóstico pouco provável e condições que cursam com IgA-tTG falso negativo como dieta livre de glúten, uso de medicamentos imunossupressores, enteropatia com perda de proteína e crianças com menos de dois anos devem ser avaliados e pode ser considerado estudo complementar com biópsia de duodeno<sup>152</sup>.

Para os pacientes sintomáticos com título do IgA-tTG positivo porém menor que dez vezes o valor normal, considerar biópsia intestinal. Quando o título de IgA-tTG for maior ou igual a dez vezes o valor de referência e o IgA-EMA positivo, confirma-se o diagnóstico de DC sem a necessidade de biópsia. Nestes casos aconselha-se a determinação do HLA<sup>152</sup>.

O grupo de crianças assintomáticas que são consideradas grupo de risco para DC por, por exemplo, possuírem familiares com diagnóstico da doença, deveriam ser sempre submetidas à biópsia intestinal. Uma alternativa seria dosar inicialmente o HLA-DQ2 e HLA-DQ8 e excluir os pacientes com HLA negativo do grupo de risco, porém esta opção necessita de estudos confirmatórios<sup>152</sup>.

Em contraposição, diretrizes publicadas por equipe da clínica Mayo em 2013 referem que o diagnóstico da DC deve ser confirmado por biópsia da mucosa duodenal após sorologia e que a resposta à dieta livre de glúten também deve ser considerada<sup>153</sup>.

Várias outras doenças autoimunes estão associadas com a DC como diabetes tipo I, tireoidite autoimune, doença de Addison, artrite reumatoide que são mais frequentes não só em pacientes com DC mas também em seus parentes de primeiro grau<sup>122,132</sup>.

Linfoma não-Hodgkin e outras malignidades como carcinoma gastrointestinal, adenocarcinoma colorretal e melanoma apresentam risco relativo elevado em pacientes com DC e o risco aumenta com a idade<sup>154,155</sup>.

Pacientes com DC têm risco aumentado em dez vezes de adenocarcinoma de intestino delgado em relação à população geral. Esses carcinomas são mais comumente localizados no jejuno<sup>156,157</sup>.

O risco de outras malignidades como câncer de pâncreas, do sistema hepatobiliar e adenocarcinoma de esôfago também é aumentado em sujeitos com DC, porém carcinoma de mama mostra risco reduzido nestes pacientes<sup>3,158</sup>.

Enteropatia associada a linfoma de células T tem pico de incidência na sexta década de vida e os sintomas incluem perda de peso, diarreia, dor abdominal e febre inexplicada. O desenvolvimento de linfoma é usualmente indicado por recidiva dos sintomas da DC após um período de boa resposta à dieta livre de glúten<sup>159,160</sup>.

DC está relacionada à redução da densidade óssea, porém o risco de fraturas ósseas em pacientes com DC não está claro e a literatura é controversa<sup>161,162</sup>.

O tratamento de escolha para DC é a dieta livre de glúten<sup>121,122,124,132,163</sup>. Após quinze dias de início da dieta, aproximadamente 70% dos pacientes apresentam resolução dos sintomas<sup>122</sup>. A aderência a dieta é estimada entre 50 e 70%<sup>164</sup>.

A recuperação completa da mucosa intestinal, apesar de esperada, é rara em adultos a despeito da boa aderência à dieta. A sorologia também pode tornar-se negativa.

Novas opções de tratamento estão disponíveis ou sendo estudadas. O uso de uma enzima, glutenase, capaz de desintoxicar o organismo do glúten já se encontra disponível<sup>165,166</sup>.

O prognóstico da DC para pacientes corretamente diagnosticados e com boa adesão à dieta livre de glúten é excelente na grande maioria dos casos.

## 2.5 ASSOCIAÇÃO ENTRE ESCLEROSE MÚLTIPLA, NEUROMIELITE ÓPTICA, MIELITES E DOENÇA CELÍACA

Na década de 1960, começou a ser suspeitada a correlação entre a positividade de anticorpos anti-gliadina e IgA-tTG e EM quando se observou associação entre o consumo de alimentos contendo glúten e maior incidência de EM<sup>9</sup>.

Os primeiros estudos, publicados cerca de 40 anos depois, mostraram aumento de anticorpos anti-gliadina em pacientes com EM. Casos de pacientes com NMO e altos títulos de IgA-tTG foram descritos<sup>13,167</sup>.

Várias teorias tentam explicar a associação entre a presença de anticorpos positivos para DC e disfunção neurológica. Neurotoxicidade imuno mediada pode ser a causa de vários déficits neurológicos associados à DC. Esta hipótese é sustentada pelo achados de necrópsia mostrando infiltração linfocítica limitada ao cerebelo e coluna medular posterior e infiltração esparsa em nervos periféricos em pacientes com ataxia e DC<sup>168</sup>.

Anticorpos anti-células de Purkinje são detectados em pacientes com ataxia e DC. A reatividade cruzada entre anticorpos anti-gliadina e célula de Purkinje implica que a proteína gliadina e as células de Purkinje compartilham epítomos comuns<sup>169</sup>. Nestes pacientes também são encontrados depósitos de IgA-tTG ao redor dos vasos sanguíneos de médio calibre na superfície do cerebelo e na ponte<sup>170</sup>.

Lesões da substância branca cerebral identificadas em ressonância magnética podem ocorrer em pacientes com enteropatia por glúten mesmo sem sintomas neurológicos específicos e sem sintomas intestinais. São inespecíficas, uni ou bilaterais. Estas lesões podem representar uma manifestação extraintestinal de um processo autoimune e podem ser causadas por processo desmielinizante inflamatório<sup>12,171</sup>.

É observada semelhança quanto à susceptibilidade genética da EM e da DC. A EM e a DC apresentam maior ocorrência familiar, estão associadas a alelos HLA, sendo que a EM se associa com alelos HLA DR e DQ e a DC associa-se fortemente com alelos HLA DQ2 e DQ8 e ambas sofrem influencias de genes não HLA<sup>21,25,125,126</sup>.

Considerando tratar-se de doenças autoimunes e que se associam à presença de outras doenças genéticas e imunológicas, a coexistência entre doença desmielinizante do SNC, particularmente EM e DC é sugerida em alguns estudos, os quais por vezes mostram resultados controversos e, portanto, não está claro se a maior incidência de DC em pacientes

com doença desmielinizante do SNC em relação à população geral trata-se de epifenômeno ou espectros distintos da mesma doença<sup>9-11</sup>.

Estudo publicado em 2008 avaliou 217 pacientes com diagnóstico de EM e 200 controles. Foram dosados anticorpos anti-gliadina, antirreticulina, IgA-tTG e IgA-EMA. Os anticorpos foram negativos em todos os pacientes com EM e apenas um sujeito do grupo controle apresentou anticorpos positivos<sup>11</sup>.

Anticorpos anti-gliadina e IgA-tTG foram dosados em 98 pacientes com diagnóstico de EM em pesquisa publicada em 2009 e concluiu haver correlação entre estes anticorpos e EM<sup>9</sup>.

Publicado em 2011, estudo realizado com 72 pacientes com EM e seus 126 parentes de primeiro grau mostrou maior positividade de IgA-tTG e maior incidência de atrofia vilosa em biópsia de intestino em pessoas com EM sem sintomas gastrointestinais em relação aos controles e também maior incidência de DC em seus parentes de primeiro grau<sup>10</sup>.

Alguns casos de NMO e DC já foram relatados<sup>172,173</sup>. Dois destes casos foram tratados com corticoide intravenoso e dieta livre de glúten mostrando queda dos níveis de anticorpos anti-gliadina e de IgA-tTG após o tratamento e em um destes pacientes houve elevação dos títulos dos anticorpos na ocasião de um novo surto de doença sugerindo associação causal<sup>167</sup>.

Até o momento, não existem dados publicados no Brasil sobre a prevalência de DC em pacientes com doença desmielinizante do SNC.

EM é uma doença multifatorial e o reconhecimento da positividade de IgA-tTG e IgA-EMA pode ter importante implicação diagnóstica e terapêutica. Relatos anedóticos mostram que dieta livre de glúten pode reverter manifestações neurológicas ou atenuar a piora de sintomas existentes<sup>9,13,174</sup>.



### **3 OBJETIVO**

Determinar a prevalência de anticorpos da classe IgA antitransglutaminase tissular (IgA-tTG) e antiendomísio (IgA-EMA) em pacientes com diagnóstico confirmado de doença desmielinizante do SNC, especificamente, esclerose múltipla (EM), neuromielite óptica ou doença de Devic (NMO) e mielites inflamatórias de causa não determinada.

## 4 MÉTODOS

### 4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de estudo descritivo transversal e quantitativo sendo a alocação dos casos estudados realizada com base em critérios de seleção definidos no subitem 4.2<sup>175</sup>.

### 4.2 CAMPO DE ESTUDO E POPULAÇÃO

A Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação é composta por 10 hospitais distribuídos em 8 capitais brasileiras e atende pacientes com patologias neurológicas e do aparelho locomotor oferecendo amplo aparato diagnóstico e tratamento focado em reabilitação.

Foram avaliados pacientes da Rede Sarah, unidades de Brasília (Centro e Lago Norte), Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Salvador e Fortaleza, que preenchiam os critérios de inclusão.

Foram incluídos pacientes com idade igual ou superior a 16 anos, de ambos os sexos, em acompanhamento médico regular no período compreendido entre março de 2012 e agosto de 2013, com diagnóstico estabelecido por um neurologista da equipe das seguintes patologias: EM; NMO e mielites de etiologia indeterminada.

Para os casos com diagnóstico de EM foram considerados os critérios diagnósticos de McDonald revisados<sup>46</sup> (Quadro 1). Os pacientes com suspeita clínica de NMO foram submetidos aos critérios diagnósticos de Wingerchuk et al, 2006 (Quadro 5). O *Transverse Myelitis Consortium Group* estabeleceu proposta de critérios diagnósticos para as mielites transversas idiopáticas que foram utilizados em nosso estudo (Quadro 7). Estes critérios diagnósticos foram melhor esclarecidos na revisão de literatura concernente a cada patologia.

Todos os pacientes incluídos foram avaliados e seguidos por médico neurologista. A investigação diagnóstica incluiu análise clínica, laboratorial e ressonância magnética de encéfalo e/ou medula.

Foram excluídos pacientes com idade inferior a 16 anos com diagnóstico de outras doenças desmielinizantes do SNC que não as citadas acima como ADEM, síndrome clínica isolada e mielites inflamatórias com etiologia conhecida ou suspeita como, por exemplo, presença de HTLV no líquido céfalo-raquidiano.

A revisão da literatura foi baseada em pesquisa nas bases de dados do Pubmed/Medline, Embase e Scielo utilizando diversas combinações dos seguintes termos DeCS/Mesh, em inglês: *multiple sclerosis, neuromyelitis optica, myelitis, celiac disease, antibodies*.

As referências foram normatizadas de acordo com o estilo Vancouver, sendo que as regras padronizadas podem ser obtidas no “Citing Medicine”, segunda edição, disponível pela internet através do site do Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>

#### 4.3 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados por consulta ao prontuário eletrônico do paciente que está disponível em todos os hospitais da Rede Sarah e que é acessível através do nome ou número de prontuário de cada paciente e contém todos os dados relativos aos atendimentos realizados, como avaliação médica e de outros profissionais, exames complementares e histórico de internação, além de informações sócio-demográficas.

Os dados complementares foram obtidos através de entrevista semi-estruturada com perguntas fechadas e abertas aplicadas pelo médico examinador durante a avaliação e que conta com informações como queixas gastrointestinais, medicações em uso regular, comorbidades e história de patologias na família. Também foram consideradas a localidade de procedência, idade, tempo de doença, sexo, escolaridade, alterações ao exame neurológico, presença de bexiga e intestino neurogênicos entre outros. A lista completa dos dados investigados encontra-se no apêndice A.

Para avaliação de incapacidade em pacientes com diagnóstico de EM foi usada a EDSS (Quadro 3).

Foi realizada pesquisa sérica para IgA-tTG e IgA-EMA no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Sarah, na unidade correspondente ao atendimento. A metodologia empregada foi a de *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), e foi utilizado um *kit* comercial para pesquisas de anticorpos antitransglutaminase da classe IgA (Orgentec Diagnostika GmbH, Alemanha). Os resultados com valores superiores a 10 U/mL foram considerados positivos, e resultados inferiores a este valor de referência, negativos. Para a dosagem dos anticorpos antiendomísio da classe IgA foi utilizada metodologia de imunofluorescência indireta, e utilizado *kit* comercial (Euroimmun, Alemanha). Para os pacientes com resultado positivo neste exame foi sugerida a realização de biópsia de duodeno/jejuno.

Os resultados sobre a prevalência da DC em pacientes com doença desmielinizante do SNC foram comparados com a literatura sobre prevalência da DC na população brasileira<sup>139</sup>.

#### 4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Para se medir a associação das diversas características com o tipo de diagnóstico foi empregado o teste de qui-quadrado. No caso em que a frequência esperada foi menor do que 5, em mais de 20 % das caselas, empregou-se a versão exata do teste.

#### 4.5 ASPECTOS ÉTICOS

Os aspectos éticos e as implicações legais foram respeitados de acordo com a resolução 196 de 10/10 de 1996 do Conselho Nacional de Saúde que aprova as diretrizes e normas reguladoras da pesquisa envolvendo seres humanos. Em se tratando de uma pesquisa basicamente operacional, não houve uso experimental de sujeitos; para tanto foi garantido o sigilo aos informantes e a impossibilidade do uso dos dados em âmbitos diferentes aos da pesquisa<sup>176</sup>.

Foi obtida dispensa do uso de termo de consentimento livre e esclarecido pois trata-se de estudo que utiliza os dados do prontuário eletrônico, os exames laboratoriais já são realizados de rotina para os pacientes com as doenças desmielinizantes do SNC e a amostra conta com elevado número de pacientes. Foram respeitados o cumprimento do sigilo e da confidencialidade dos participantes da pesquisa e os mesmos foram tratados em sua dignidade, respeitando-se a sua autonomia e defendendo-os em sua vulnerabilidade.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação e posteriormente inserido na Plataforma Brasil (Apêndice A) e pode ser acessado através do site: <http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil/visao/pesquisador/gerirPesquisa/gerirPesquisa.jsf>

## 5 RESULTADOS

Foram avaliados 379 pacientes com diagnóstico de EM, DD ou mielite de causa indeterminada com idade igual ou superior a 16 anos. A idade máxima encontrada foi 76 anos. A distribuição de idades, observada na figura 6, mostrou maior número de pacientes na faixa com idade superior a 45 anos, sendo que a maior incidência das doenças desmielinizantes do SNC ocorre na segunda e terceira década de vida, o que pode ser justificado pelo fato de ter sido considerada a idade do paciente no momento da coleta de dados e não a idade do diagnóstico.

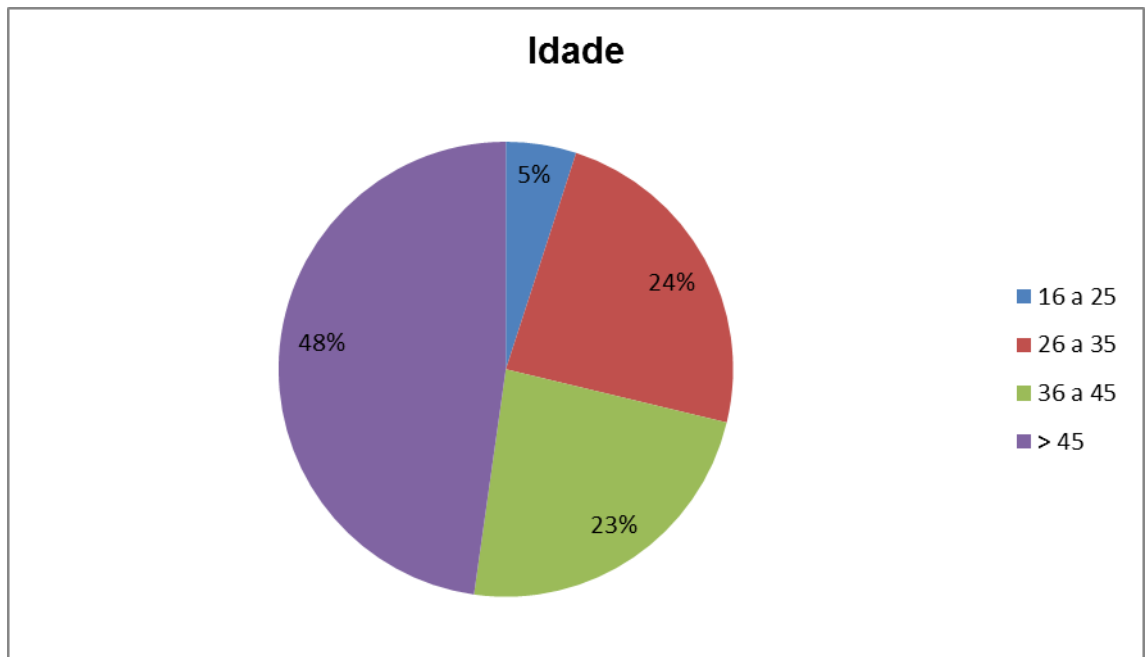


Figura 6 – Distribuição por idade em anos

Pacientes das cinco macrorregiões do Brasil compuseram a amostra, sendo que a maior parcela foi procedente do Centro-Oeste. Concordando com a literatura, aproximadamente 71% dos sujeitos eram mulheres, ou seja, a relação mulher:homem foi de 2,5:1. A tabela 1 ilustra os dados demográficos de acordo com o diagnóstico.

Tabela 1 – Características demográficas				
Características	Diagnóstico*			p-valor
	Esclerose Múltipla	Doença de Devic	Mielite Idiopática	
Sexo				0,3582
Feminino	176 (70,68)	30 (81,08)	64 (68,82)	
Masculino	73 (29,32)	7 (18,92)	29 (31,18)	
Idade				0,0793
16 a 25	15 (6,02)	1 (2,70)	3 (3,23)	
26 a 35	66 (26,51)	9 (24,32)	15 (16,13)	
36 a 45	59 (23,69)	12 (32,43)	18 (19,35)	
> 45	109 (43,78)	15 (40,54)	57 (61,29)	
Região de Residência				0,1069
Norte e Nordeste	43 (17,27)	10 (27,03)	13 (13,98)	
Sudeste e Sul	72 (28,92)	4 (10,81)	30 (32,26)	
Centro-Oeste	134 (53,82)	23 (62,16)	50 (53,76)	

\*Valores expressos em N (%)

A investigação para a presença de história familiar de doenças desmielinizantes do SNC resultou positiva em apenas 1% dos casos. Este resultado, inferior ao referido pela literatura<sup>18,21,23</sup>, pode ser esclarecido pela dificuldade em obter dados fidedignos sobre a história familiar dos pacientes.

A maioria dos pacientes estava independente para as AVDs, sendo capaz de desempenhar tarefas de autocuidado como tomar banho, vestir-se, escovar os dentes e pentear o cabelo, e para tarefas cotidianas exemplificadas por escrever, usar o telefone, cuidar da casa, cozinhar, entre outras (figura 7). Em consonância com este achado, mais de 58% dos pacientes com EM apresentaram EDSS menor ou igual a 4,5, que se refere a pacientes ambulatoriais capazes de trabalhar e de deambular pelo menos 300 metros sem ajuda ou descanso (figura 8).



Figura 7 – Independência para as atividades de vida diária

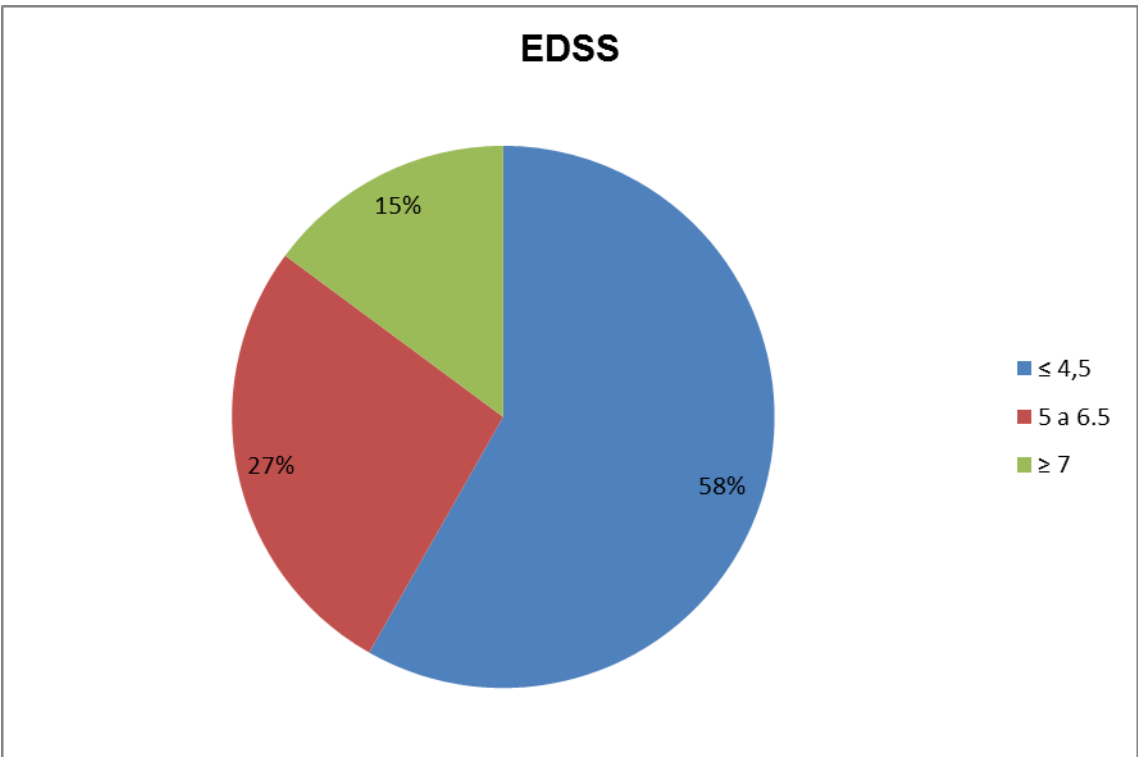


Figura 8 – Escala expandida do estado de incapacidade (EDSS) calculado para pacientes com EM

EM foi o diagnóstico mais prevalente com 249 (65,7%) casos do total de inclusos. Na classificação de subtipos de EM, a forma remitente-recorrente foi a mais comum (tabela 2).

Características	N	%
<b>Diagnóstico</b>		
Esclerose Múltipla	249	65,70
Doença de Devic	37	9,76
Mielite Idiopática	93	24,54
<b>Esclerose Múltipla</b>		
Remitente/Recorrente	176	70,97
Primariamente Progressiva	36	14,52
Secundariamente Progressiva	36	14,52

Pacientes com NMO e mielite idiopática estão associados a menor tempo estimado de início dos sintomas da doença, enquanto que aqueles com EM estão associados a maior tempo.

Característica	Diagnóstico*			P valor
	Esclerose Múltipla	Doença de Devic	Mielite Idiopática	
Tempo de Doença (em anos)				0,0057
≤ 5	84 (33,73)	21 (56,76)	49 (52,69)	
6 a 10	78 (31,33)	8 (21,62)	20 (21,51)	
> 10	87 (34,94)	8 (21,62)	24 (25,81)	

\*Valores expressos N (%)

Possíveis explicações para este fato se devem ao caráter comumente mais agressivo da NMO e também ao fato de os pacientes serem acompanhados em hospitais de reabilitação e, em caso de doença monofásica com estabilidade clínica, frequente nas mielites, os pacientes são liberados de alta hospitalar quando não apresentam mais demandas de reabilitação, sendo orientados a manter acompanhamento clínico externo.



Ao exame neurológico dos sujeitos deste estudo, diferentes achados foram observados em uma ampla combinação de sinais e sintomas. Paresia, alterações da sensibilidade e dos reflexos tendinosos profundos foram os mais frequentes (figura 7).

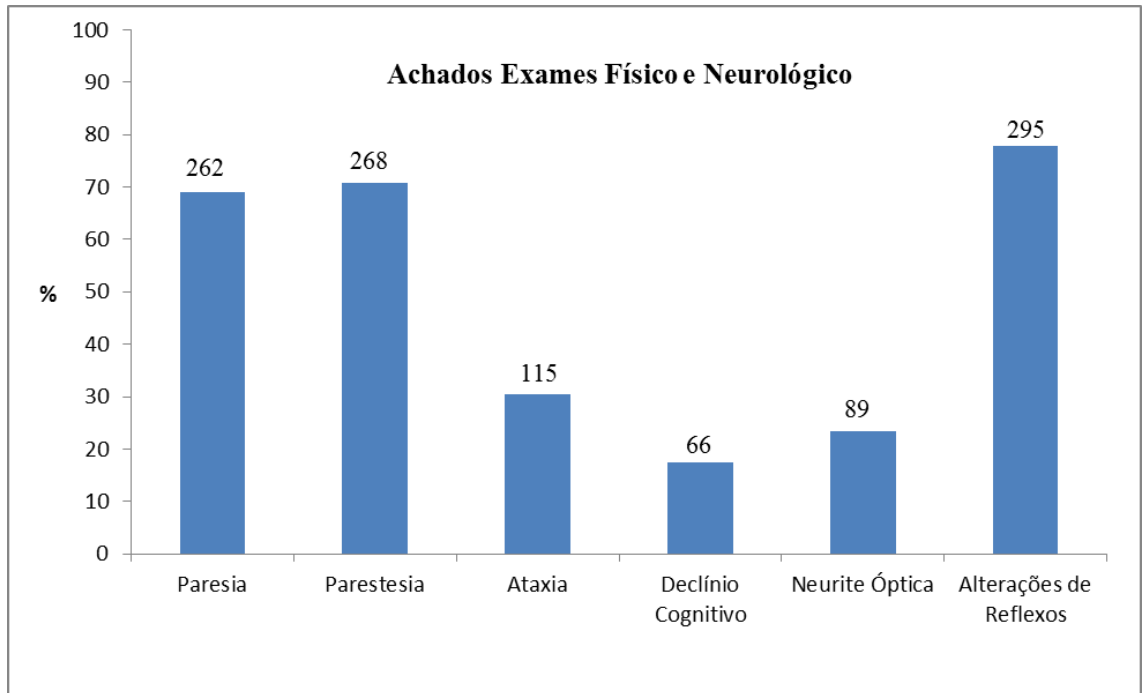


Figura 7 – Achados ao exame neurológico

Declínio cognitivo foi encontrado em 17% dos casos, sendo que destes, 83% eram de pacientes com EM,  $p = 0,0034$ , fato que se justifica pela maior presença de lesões encefálicas na EM do que na NMO e ausências de lesões encefálicas nas mielites. A maior associação de EM com ataxia,  $p < 0,0001$ , em relação a pacientes com NMO e mielites também pode estar relacionada à distribuição das lesões no SNC.

Observou-se que os pacientes com diagnóstico de NMO e de mielite estão mais associados a paresia,  $p = 0,0014$ , e a parestesia,  $p = 0,0017$ , do que aqueles com EM.

Neurite óptica esteve presente em todos os casos de NMO, pois é um dos critérios diagnósticos da doença, e em pouco menos de 20% dos casos de EM.

Queixas compatíveis com bexiga e intestino neurogênicos simultaneamente foram relatadas por 106 (27,97%) pacientes, porém a presença isolada de cada um foi mais elevada, conforme observado na figura 8.

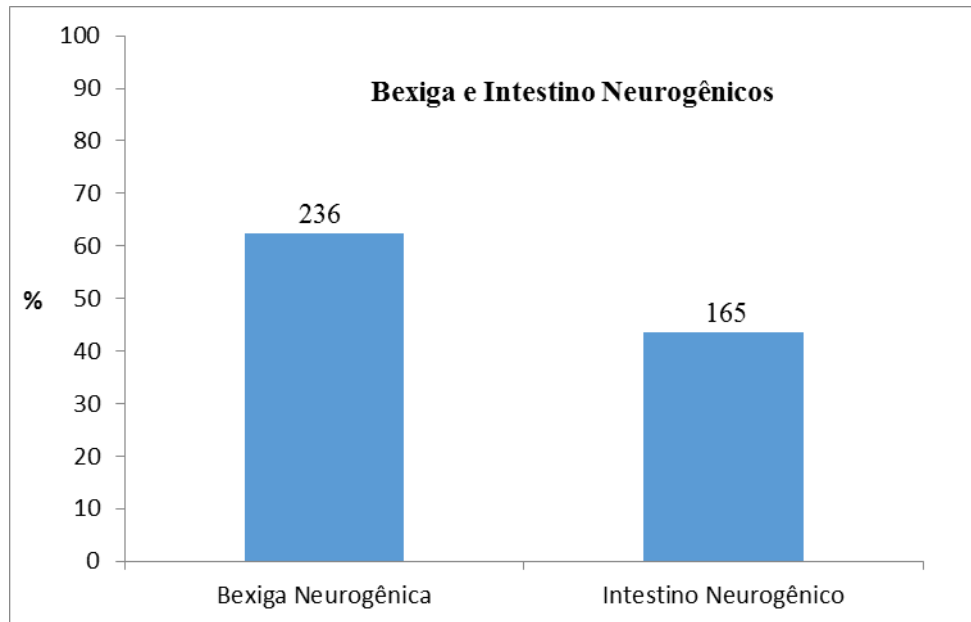


Figura 8 – Presença de bexiga e intestino neurogênicos

Pacientes com NMO e mielites idiopáticas estão mais associados com bexiga neurogênica do que aqueles com EM,  $p = 0,0002$ , provavelmente devido a lesões dos centros medulares de controle vesical.

A presença de sintomas comuns a DC como diarreia crônica, perda de peso e dor abdominal foi baixa e a presença simultânea destes sintomas não foi referida por nenhum paciente. Crises convulsivas, que podem estar relacionadas a DC, também apresentou pequena frequência (figura 9).

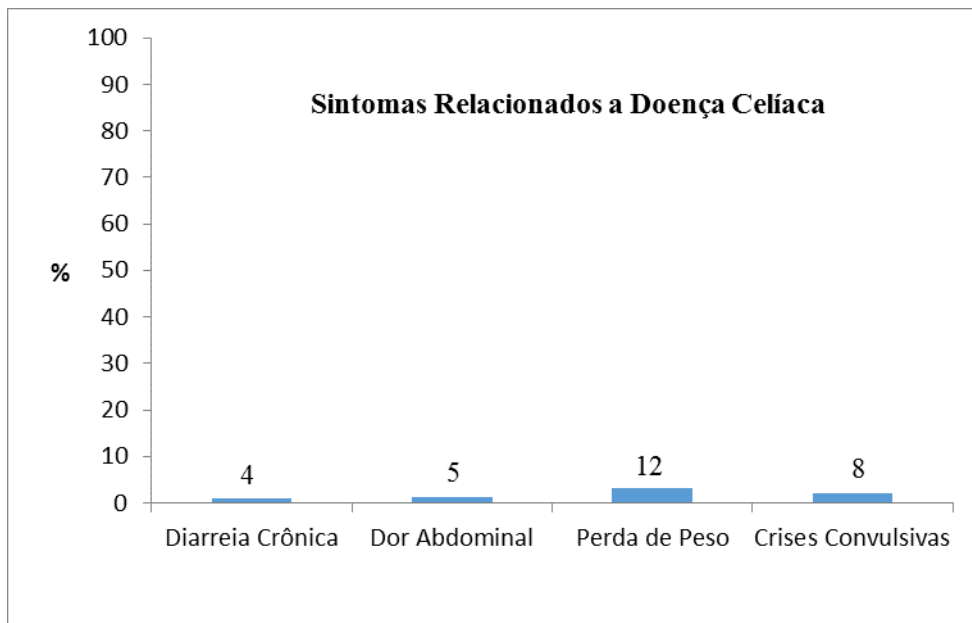


Figura 9 – Sintomas relacionados a doença celíaca

Do total, dois pacientes (0,53%) apresentaram sorologia positiva para DC.

Um paciente de 28 anos, sexo masculino, procedente de Brasília/DF, com diagnóstico de mielite diagnosticada em 2009. Na última avaliação médica realizada no hospital Sarah em junho de 2012 estava independente para as AVDs e apresentou boa recuperação dos sintomas. Permaneceu, ao exame neurológico, apenas alteração da sensibilidade e hiperreflexia tendínea.

Apresentou IgA-tTG com título superior a 10 vezes o valor de referência (106,5 U/ml) e IgA-EMA positivo. Apresentava queixa de sintomas gastrointestinais como diarreia crônica. Foi a óbito por causa externa no início do presente estudo e, portanto, não foi submetido à biopsia de duodeno. Consideramos, contudo, que o paciente apresenta diagnóstico confirmado de DC de acordo com o consenso publicado em 2012 pela Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica<sup>152</sup> por ser sintomático e apresentar IgA-tTG maior que dez vezes o valor de referência.

A outra paciente com sorologia positiva, sexo feminino, 26 anos, procedente de Brasília/DF, com diagnóstico de EM na forma remitente-recorrente realizado em 2012. Na ocasião da última avaliação por neurologista até a realização do presente estudo, estava em uso regular de acetato de glatirâmer como medicamento modificador da doença. Mostrou-se independente para as AVDs, deambulando sem meios auxiliares de locomoção e com

pontuação 2 no EDSS. O exame neurológico evidenciou parestesia, hiperreflexia tendinosa profunda e sinais de neurite óptica compatíveis com a história clínica. Não apresentava sintomas característicos da DC como diarreia crônica, dor abdominal ou perda de peso.

Exames laboratoriais mostraram elevado título de IgA-tTG (53,6 U/ml) e IgA-EMA positivo. A paciente foi encaminhada para serviço de gastroenterologia do Distrito Federal que é referência em DC e realizou de biópsia de duodeno que mostrou: “Duodenite com linfocitose intraepitelial, padrão disruptivo. Mucosa apresenta infiltrado linfocítico intraepitelial elevado (84/100 enterócitos), associado a alterações reativas do revestimento epitelial e remodelagem da mucosa. Vilos aparecem atróficos e revestidos por epitélio atenuado e vacuolado. Criptas aparecem hiperplásicas, mantendo organização regular. Na lâmina própria, edema e infiltrado inflamatório mononuclear moderado.” Estes achados confirmam a suspeita sorológica de DC.

Avaliando os subgrupos isoladamente observou-se prevalência de 0,40% de DC em relação ao total de pacientes com EM e 1,08% em relação aos casos de mielite. Nenhum caso apresentou sorologia positiva no subgrupo de NMO. A prevalência de doença celíaca não difere entre os subgrupos ( $p = 1,0000$ ).

## 6 DISCUSSÃO

EM, NMO e as mielites idiopáticas são doenças de etiologia multifatorial, não totalmente esclarecida, com importante componente autoimune e inflamatório. Estão por vezes associadas a outras doenças autoimunes ou a presença de autoanticorpos. São responsáveis por diversos graus de incapacidade em pessoas jovens, economicamente ativas e o tratamento não tem caráter curativo. Neste contexto, esforços são necessários na tentativa de melhor entendimento das patologias e para oferecer soluções mais eficazes aos pacientes

Também associada a outros estados de imunidade, a DC trata-se de doença autoimune desencadeada por ingestão de glúten em pacientes com predisposição genética. A enteropatia por glúten pode gerar manifestações neurológicas em 6 a 10% dos casos<sup>167,177</sup>. Ataxia é o mais frequente e outros achados menos comuns incluem neuropatia periférica e declínio cognitivo.

Estudo publicado em 2009 avaliou apresentações neurológicas atípicas em 72 pacientes com diagnóstico de DC comprovada por biópsia intestinal e que tiveram boa adesão à dieta livre de glúten. A história clínica revelou diversos sintomas como enxaqueca, disfunção vestibular, crises convulsivas e mielite. O exame neurológico revelou a presença, entre outros, de ataxia cerebelar e sensitiva, sinais piramidais e mioclonia<sup>178</sup>.

Pacientes com DC e seus parentes de primeiro grau podem apresentar mais frequentemente diabetes tipo I, tireoidite autoimune, artrite reumatoide ou apenas apresentar autoanticorpos positivos.

A concomitância entre doenças imunológicas é amplamente conhecida e documentada. Resultados positivos obtidos pela adesão à dieta livre de glúten em pacientes com EM são relatados desde a década de 1960, mas pouco se conhece sobre os títulos dos anticorpos nestes pacientes ou sobre a real coexistência destas patologias<sup>177,179,180</sup>.

Uma possível ligação entre as doenças desmielinizantes do SNC e DC tem sido sugerida em vários trabalhos, porém esta hipótese não foi amplamente investigada.

Os dados que constam da literatura publicados até o momento trazem resultados contraditórios<sup>181</sup>.

Estudo alemão, publicado em 2001, avaliou 75 crianças com diagnóstico de DC comprovado por biópsia intestinal e que foram submetidas à exame clínico, investigação laboratorial, eletroencefalograma, tomografia computadorizada e ressonância magnética de encéfalo. Do total, 10 (13%), apresentaram sintomas neurológicos como ataxia e crises

convulsivas. A ressonância magnética mostrou, em 15 crianças, a presença de lesões de substância branca uni ou bilaterais, de variados tamanhos, sem doença neurológica ou complicação perinatal que pudessem justificar tais achados. Uma das hipóteses para justificar o achado de tais lesões é que seriam manifestações extraintestinais do processo autoimune. Não houve relação entre a presença das lesões encefálicas e adesão ou não à dieta livre de glúten<sup>12</sup>.

Publicado em 2004, um trabalho avaliou 49 pacientes com EM sem sintomas gastrointestinais e a investigação sorológica para DC mostrou um sujeito com IgA-tTG fortemente positivo e IgA-EMA positivo, sugerindo correlação entre as doenças<sup>179</sup>.

Em contraposição a estes resultados e sugerindo não haver correlação entre EM e DC, trabalho publicado em 2008, realizado com 217 pacientes com EM não apresentou positividade de anticorpos para DC em nenhum caso. Ressalta-se que apenas 1 sujeito dos 200 selecionados como grupo controle apresentou anticorpos positivos<sup>11</sup>.

Um ano após, ressurgiu a polêmica com novo trabalho que avaliou 98 pacientes com EM e 140 controles sem doença neurológica e que mostrou positividade de anticorpos anti-gliadina e IgA-tTG mais frequente nos pacientes com EM do que em relação ao grupo controle, sendo que 7 pacientes e 2 controles apresentaram anticorpos antigliadina positivos e 4 pacientes e nenhum controle apresentaram IgA-tTG positivos<sup>9</sup>.

Em 2011, estudo com 72 pacientes com EM mostrou aumentada prevalência de DC em pacientes com EM e também em seus 126 parentes de primeiro grau avaliados em relação ao grupo controle<sup>10</sup>.

Devido ao tamanho da amostra, além de outras características inerentes aos estudos acima citados, os seus resultados não apresentam significância estatística, mas reforçam hipóteses e estimulam novas pesquisas.

Alguns relatos anedóticos mostram que pacientes com diagnóstico de EM na forma remitente-recorrente e DC passaram a apresentar menor número de surtos de EM após adesão à dieta livre de glúten<sup>180,182</sup>.

Em relação à prevalência de DC em pacientes com diagnóstico de NMO, a literatura traz apenas relatos de casos, o que também é válido para os casos de mielopatia<sup>167,173</sup>.

Num país tropical de grande extensão territorial e com população miscigenada como o Brasil, observa-se que a prevalência de EM, NMO varia nas diferentes regiões do país.

A prevalência de DC encontrada entre os pacientes com doenças desmielinizantes do SNC no presente estudo, 0,53%, foi maior que a prevalência de DC na população adulta

brasileira obtida em estudo de 2003, por pesquisadores da mesma equipe, com 2371 adultos em região geográfica semelhante ao estudo atual e que foi de 0,21%<sup>139</sup>.

O presente estudo é, até o momento em que foi escrito, o que conta com maior número de pacientes de EM submetidos à análise clínica e sorológica para DC e também o primeiro estudo com série de casos correlacionando NMO e mielites de causa indeterminada com DC.

A análise de subgrupos, considerando a prevalência populacional regional, também reforça a hipótese de correlação entre EM e DC e entre as mielites idiopáticas e DC. Porém, no subgrupo de NMO os resultados negativos sugerem não haver correlação entre esta patologia e DC.

Devido ao fato de se tratarem de doenças de baixa prevalência populacional, a amostra utilizada neste estudo foi de conveniência e os resultados encontrados não têm significância estatística, permitindo apenas sugestões.

A sensibilidade do IgA-tTG e do IgA-EMA é acima de 90% podendo ocorrer alguns poucos casos de falsos negativos, o que pode ter ocultado algum caso de sorologia positiva<sup>11</sup>.

## 7 CONCLUSÃO

Apesar de não apresentar significância estatística, os dados deste estudo sugerem que a DC seja mais frequente em pacientes com doença desmielinizante do SNC, o que poderia implicar alteração na história natural das doenças envolvidas, no prognóstico e mudanças na forma de tratamento. Porém outros estudos com populações distintas e mais homogêneas são necessários para melhor análise.

Este estudo poderá contribuir para a realização de futuras metanálises considerando a dificuldade em reunir em um só trabalho o número suficiente de pacientes para uma avaliação estatisticamente significativa.



## 8 REFERÊNCIAS

1. Aminoff MJ. *Neurology and general medicine*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; c2008. Chapter 15, Other neurological disorders associated with gastrointestinal, liver, or pancreatic diseases; p. 283-4.
2. Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005 Apr; 128 (4 suppl. 1):S92-7.
3. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007 Oct 25; 357(17):1731-43.
4. Ludvigsson JF, Green PH. Clinical management of coeliac disease. *J Intern Med*. 2011 Jun; 269(6):560-71.
5. Molberg O, McAdam SN, Sollid LM. Role of tissue transglutaminase in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(3):232-40.
6. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med*. 2010 Aug; 123(8):691-3.
7. Burgin-Wolff A, Mauro B, Faruk H. Intestinal biopsy is not always required to diagnose celiac disease: a retrospective analysis of combined antibody tests. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2013 [cited 2013 Sep 10]; 13(19):[6p]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3563615/pdf/1471-230X-13-19.pdf>
8. James MW, Scott BB. Coeliac disease: the cause of the various associated disorders? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Sep;13(9):1119-21.
9. Shor DB, Barzilai O, Ram M, Izhaky D, Porat-Katz BS, Chapman J, Blank M, Anaya JM, Shoenfeld T. Gluten sensitivity in multiple sclerosis: experimental myth or clinical truth? *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2013 Sep 15]; 1173: 343-9. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2009.04620.x/full>
10. Rodrigo L, Hernandez-Lahoz C, Fuentes D, Alvarez N, Lopez-Vazquez A, Gonzalez S. Prevalence of celiac disease in multiple sclerosis. *BMC Neurol* [Internet]. 2011 March 7 [cited Jun 5]; 11(31):[7p]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3065402/pdf/1471-2377-11-31.pdf>
11. Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S, Sciacca A, Laisa P, Liberto A, Lanzafame S, Contraffatto D, D'Agate C, Russo A, Zappia M. Frequency of celiac disease is not increased among multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2008 Jun; 14(5):698-700.

12. Kieslich M, Errazuriz G, Posselt HG, Moeller-Hartmann W, Zanella F, Boehles H. Brain white-matter lesions in celiac disease: a prospective study of 75 diet-treated patients. *Pediatrics*. 2001 Aug;108(2):E21.
13. Reichelt KL, Jensen D. IgA antibodies against gliadin and gluten in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2004 Oct;110(4):239-41.
14. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grunewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol*. 2010 Mar; 9(3):318-30.
15. Schultz M. Rudolf Virchow. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2008 Sep [cited 2013 Aug 1];14(9):1480–1. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2603088/pdf/08-6672\\_finalQ.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2603088/pdf/08-6672_finalQ.pdf)
16. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, editors. *Neurology in clinical practice*. 5th ed. Philadelphia: Butterworth Heinemann Elsevier; c2008. Chapter 58, Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system; p. 1583-1613.
17. Goldenberg MM. Multiple Sclerosis Review. *P T*. 2012 Mar; 37(3):175–84.
18. Rowland LP, editor. *Merritt Tratado de Neurologia*. 10<sup>th</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; c2002. Chapter 133, Esclerose múltipla; p. 670-87.
19. Kouri I, Papakonstantinou S, Bempes V, Vasiliadis HS, Kyritsis AP, Pelidou SH. HLA associations with multiple sclerosis in Greece. *J Neurol Sci*. 2011 Sep 15;308(1-2):28-31.
20. Kallaur AP, Kaimen-Maciel DR, Morimoto HK, Watanabe MA, Georgeto SM, Reiche EM. Genetic polymorphisms associated with the development and clinical course of multiple sclerosis (review). *Int J Mol Med*. 2011 Oct;28(4):467-79.
21. Nischwitz S, Muller-Myhsok B, Weber F. Risk conferring genes in multiple sclerosis. *FEBS Lett*. 2011 Dec 1; 585(23):3789-97.
22. Dale RC, Brilot F, Banwell B. Pediatric central nervous system inflammatory demyelination: acute disseminated encephalomyelitis, clinically isolated syndromes, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2009 Jun;22(3):233-40.
23. Cabrera-Gomez JA, Ramon-Perez L, Saiz A, Llerena-Fernandez P, Fernandez-Fernandez L, Ercilla G, Grass-Fernández D, Robinson-Agramonte MA, Romero-García K, Galvizu-Sánchez R, Otero-Motolá M, Aguilar-Arias C, Rodríguez-Cordero M, González-Quevedo A. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis in sisters. *Mult Scler*. 2009 Feb;15(2)269-71.

24. Caballero A, Alves-Leon S, Papais-Alvarenga R, Fernandez O, Navarro G, Alonso A. DQB1\*0602 confers genetic susceptibility to multiple sclerosis in Afro-Brazilians. *Tissue Antigens*. 1999 Nov;54(5):524-6.
25. Sadovnick AD. Genetic background of multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2012 Jan;11(3):163-6.
26. Weber F, Fontaine B, Cournu-Rebeix I, Kroner A, Knop M, Lutz S, Muller-Sarnowski F, Uhr M, Bettecken T, Kohli M, Ripke S, Ising M, Rieckmann P, Brassat D, Semana G, Babron MC, Mrejen S, Gout C, Lyon-Caen O, Edan G, Clanet M, Holsboer F, Clerget-Darpoux F, Muller-Myhsok B. IL2RA and IL7RA genes confer susceptibility for multiple sclerosis in two independent European populations. *Genes Immun*. 2008 Apr;9(3):259-63.
27. Hoe E, McKay F, Schibeci S, Heard R, Stewart G, Booth D. Interleukin 7 receptor alpha chain haplotypes vary in their influence on multiple sclerosis susceptibility and response to interferon Beta. *J Interferon Cytokine Res*. 2010 May;30(5):291-8.
28. De Jager PL, Jia X, Wang J, de Bakker PI, Ottoboni L, Aggarwal NT, Piccio L, Raychaudhuri S, Tran D, Aubin C, Briskin R, Romano S, International MS Genetics Consortium, Barazine SE, McCauley JL, Pericak-Vance MA, Haines JL, Gibson RA, Naeglin Y, Uitdehaag b, Mathews PM, Kappos L, Polman C, McArdle WL, Strachan DP, Evans D, Cross AH, Daly MJ, Compston A, Sawcer SJ, Weiner HL, Hauser SL, Hafler DA, Oksenberg JR. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nat Genet*. 2009 Jul;41(7):776-82.
29. Aulchenko YS, Hoppenbrouwers IA, Ramagopalan SV, Broer L, Jafari N, Hillert J, Link J, Lundstrom W, Dessa Sadovnick A, Goossens D, Van Broeckhoven C, Del-Favero J, Ebers GC, Oostra BA, Van Dujin CM, Hintzen RQ. Genetic variation in the KIF1B locus influences susceptibility to multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2008 Dec;40(12):1402-3.
30. Vandebroek K, Alloza I, Swaminathan B, Antiguedad A, Otaegui D, Olascoaga J, Barcina MG, de las Heras V, Bartolomé M, Fernández-Arguero M, Arroyo R, Alvarez-Lafuente R, Cénit MC, Urcelay E. Validation of IRF5 as multiple sclerosis risk gene: putative role in interferon beta therapy and human herpes virus-6 infection. *Genes Immun*. 2011 Jan; 12(1):40-5.
31. Nischwitz S, Cepok S, Kroner A, Wolf C, Knop M, Muller-Sarnowski F, Pfister H, Rieckmann P, Hemmer B, Ising M, Uhr M, Bettecken T, Holsber F, Muller-Myhsok B, Weber F. More CLEC16A gene variants associated with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2011 Jun;123(6):400-6.

32. Australia and New Zealand Multiple Sclerosis Genetics Consortium (ANZ gene). Genome-wide association study identifies new multiple sclerosis susceptibility loci on chromosomes 12 and 20. *Nat Genet.* 2009 Jul;41(7):824-8.
33. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol.* 2007 Sep;8(9):913-9.
34. Hafler DA, Slavik JM, Anderson DE, O'Connor KC, De Jager P, Baecher-Allan C. Multiple sclerosis. *Immunol Rev.* 2005 Apr;204:208-31.
35. Pawate S, Sriram S. The role of infections in the pathogenesis and course of multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2010 Apr;13(2):80-6.
36. Swanborg RH, Whittum-Hudson JA, Hudson AP. Human herpesvirus 6 and Chlamydia pneumoniae as etiologic agents in multiple sclerosis - a critical review. *Microbes Infect.* 2002 Nov;4(13):1327-33.
37. Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *Int Rev Psychiatry.* 2010;22(1):2-13.
38. Ferreira ML, Machado MI, Vilela ML, Guedes MJ, Ataíde L Jr, Santos S, Laurentino SG. Epidemiologia de 118 casos de esclerose múltipla com seguimento de 15 anos no centro de referência do Hospital da Restauração de Pernambuco. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004 Dec;62(4):1027-32.
39. Cristiano E, Rojas J, Romano M, Frider N, Machnicki G, Giunta D, Calegario D, Corona T, Flores J, Gracia F, Macias-Islas M, Correale J. The epidemiology of multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Mult Scler.* 2012 Jun; 19(7):844-54.
40. Stenager EN, Koch-Henriksen N, Stenager E. Risk factors for suicide in multiple sclerosis. *Psychother Psychosom.* 1996 Mar-Apr; 65(2):86-90.
41. Fredrikson S, Cheng Q, Jiang GX, Wasserman D. Elevated suicide risk among patients with multiple sclerosis in Sweden. *Neuroepidemiology.* 2003 Mar-Apr; 22(2):146-52.
42. Pompili M, Forte A, Palermo M, Stefani H, Lamis DA, Serafini G, Amore M, Girardi P. Suicide risk in multiple sclerosis: a systematic review of current literature. *J Psychosom Res.* 2012 Dec; 73(6):411-7.
43. Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M, Khoury S, Abouzeid N, Dahdaleh M, Alsharogi I, Inshasi J, Hashem S, Zakaria M, Elkallab K, Alsaadi T, Tawfeek T, Bohlega S. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2013 Jun; 29(6):611-21.

44. Olek MJ, editor. Multiple sclerosis. Etiology, diagnosis and new treatment strategies. Totowa. Humana Press; 2005. 245 p.
45. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wolheim M, Thompson AJ, Weishenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005 Dec; 58(6):840-6.
46. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wolheim M, Thompson AJ, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb; 69(2):292-302.
47. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996 Apr; 46(4):907-11.
48. Hawker K. Primary progressive multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2010 Oct; 16(5 Multiple Sclerosis):211-25.
49. Ramsaransing G, Maurits N, Zwanikken C, De Keyser J. Early prediction of a benign course of multiple sclerosis on clinical grounds: a systematic review. *Mult Scler*. 2001 Oct;7(5):345-7.
50. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov; 33(11):1444-52.
51. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, Syndulko K, Weinshenker BG, Antel JP, Confavreux C, Ellison GW, Lublin F, Miller AE, Rao SM, Reingold S, Thompson A, Willoughby E. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*. 1999 May;122(Pt 5):871-82.
52. Machado S. Recomendações em esclerose múltipla [Internet]. São Paulo: Editora Omnifarma Ltda; 2012 [cited 2013 Oct 2]. 112 p. Available from: [http://www.cadastro.abneuro.org/site/RECOMENDACOES\\_EM\\_EM.pdf](http://www.cadastro.abneuro.org/site/RECOMENDACOES_EM_EM.pdf)
53. Ontaneda D, Rae-Grant AD. Management of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2009 Oct;12(4):264-72.
54. Weiner HL. Immunosuppressive treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2004 Aug 15; 223(1):1-11.
55. Stankiewicz JM, Kolb H, Karni A, Weiner HL. Role of immunosuppressive therapy for the treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2013 Jan;10(1):77-88.

56. Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. Methotrexate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2004 Apr 19 [cited 2013 May 15]; (2):[about 8screens]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003208.pub2/abstract>
57. Ashtari F, Savoj MR. Effects of low dose methotrexate on relapsing-remitting multiple sclerosis in comparison to Interferon beta-1alpha: A randomized controlled trial. *J Res Med Sci*. 2011 Apr; 16(4):457-62.
58. Scott LJ, Figgitt DP. Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2004;18(6):379-96.
59. Hartung HP, Gonsette R, Konig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, Krapf H, Zwingers T, Mitoxantrone and Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002 Dec 21-28;360(9350):2018-25.
60. Gruenewald DA, Higginson IJ, Vivat B, Edmonds P, Burman RE. Quality of life measures for the palliative care of people severely affected by multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler*. 2004 Dec;10(6):690-704.
61. Patwardhan MB, Matchar DB, Samsa GP, McCrory DC, Williams RG, Li TT. Cost of multiple sclerosis by level of disability: a review of literature. *Mult Scler*. 2005 Apr;11(2):232-9.
62. Attout H, Toussirot E, Augé B, Chavot D, Wendling D. Rheumatoid arthritis and multiple sclerosis in the same patient. Two case-reports. *Rev Rhum Engl Ed*. 1999 Mar; 66(3):169-72.
63. Belniak E, Stelmasiak Z, Papuc E. [Multiple sclerosis and other autoimmune diseases]. *Neurol Neurochir Pol*. 2007 May-Jun; 41(3):259-66.
64. Lossius A, Johansen JN, Torkildsen O, Vartdal F, Holmoy T. Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis-association and causation. *Viruses*. 2012 Dec;4(12):3701-30.
65. Marrosu MG, Cocco E, Lai M, Spinicci G, Pishedda MP, Contu P. Patients with multiple sclerosis and risk of type 1 diabetes mellitus in Sardinia, Italy: a cohort study. *Lancet*. 2002 Apr 27;359(9316):1461-5.
66. Sloan JB, Berk MA, Gebel HM, Fretzin DF. Multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Occurrence in two generations of the same family. *Arch Intern Med*. 1987 Jul;147(7):1317-20.

67. Hietaharju A, Peltola J, Seppa J, Luukkainen R, Dastidar P. The coexistence of systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis in a mother and daughter. *Scand J Rheumatol.* 2001;30(2):120-2.
68. Purrmann J, Arendt G, Cleveland S, Borchard F, Furst W, Gemsa R, Bertrams J, Hengels KJ. Association of Crohn's disease and multiple sclerosis. Is there a common background? *J Clin Gastroenterol.* 1992 Jan;14(1):43-6.
69. Meiner Z, Zlotogorski A, Brautbar C. Pemphigus associated with multiple sclerosis. *Clin Exp Dermatol.* 1992 May;17(3):217.
70. Sloka JS, Phillips PW, Stefanelli M, Joyce C. Co-occurrence of autoimmune thyroid disease in a multiple sclerosis cohort. *J Autoimmune Dis [Internet].* 2005 Nov 9 [cited 2013 Oct 21];2(9):[6p]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1308850/pdf/1740-2557-2-9.pdf>
71. Zein G, Berta A, Foster CS. Multiple sclerosis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2004 Jun;12(2):137-42.
72. Albutt TC. On the ophthalmoscopic signs of spinal disease. *Lancet.* 1870 Jan 15; 95(2420):76-8.
73. Devic E. Myélite subaigue compliquée de nevríte optique. *Bull Med.* 1894; 8:1033-1034.
74. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. 8th ed. New York: McGraw-Hill. Chapter 36, Multiple sclerosis and allied demyelinating diseases; p. 771-96.
75. Lana-Peixoto MA. Devic's neuromyelitis optica: a critical review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008 Mar;66(1):120-38.
76. Fardet L, Genereau T, Mikaeloff Y, Fontaine B, Seilhean D, Cabane J. Devic's neuromyelitis optica: study of nine cases. *Acta Neurol Scand.* 2003 Sep;108(3):193-200.
77. Zephir H, Fajardy I, Outteryck O, Blanc F, Roger N, Fleury M, Rudolf G, Marignier R, Vukusic S, Confavreux C, Vermersch P, de Seze J. Is neuromyelitis optica associated with human leukocyte antigen? *Mult Scler.* 2009 May;15(5):571-9.
78. Wang H, Wang K, Zhong X, Dai Y, Wu A, Li Y, Hu X. Plasma sCD28, sCTLA-4 levels in neuromyelitis optica and multiple sclerosis during relapse. *J Neuroimmunol.* 2012 Feb 29;243(1-2):52-5.
79. Brum DG, Barreira AA, dos Santos AC, Kaimen-Maciél DR, Matiello M, Costa RM, Louzada-Junior P, Diniz PR, Comini-Frota ER, Mendes-Junior CT, Donadi EA. HLA-DRB

association in neuromyelitis optica is different from that observed in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010 Jan;16(1):21-9.

80. Papais-Alvarenga RM, Miranda-Santos CM, Puccioni-Sohler M, de Almeida AM, Oliveira S, Basilio De Oliveira CA, Alvarenga H, Poser CM. Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Oct;73(4):429-35.

81. Wilcox RA, Burrow J, Slee M, Craig J, Thyagarajan D. Neuromyelitis optica (Devic's disease) in a patient with syphilis. *Mult Scler*. 2008 Mar;14(2):268-71.

82. Marignier R, Giraudon P, Vukusic S, Confavreux C, Honnorat J. Anti-aquaporin-4 antibodies in Devic's neuromyelitis optica: therapeutic implications. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010 Sep;3(5):311-21.

83. Kira J. Autoimmunity in neuromyelitis optica and opticospinal multiple sclerosis: astrocytopathy as a common denominator in demyelinating disorders. *J Neurol Sci*. 2011 Dec 15;311(1-2):69-77.

84. Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol*. 2003 Feb;2(2):117-127.

85. Brum DG, Luizon MR, Santos AC, Lana-Peixoto MA, Rocha CF, Brito ML, de Oliveira EM, Bichuette DB, Gabbai AA, Diniz DS, Kaimen-Maciél DR, Comini-Frota ER, Viera Weizel CE, Muniz YC, da Silva Costa RM, Mendes-Junior CT, Donadi EA, Barreira AA, Simões AL. European ancestry predominates in neuromyelitis optica and multiple sclerosis patients from Brazil. *PLoS One* [Internet]. 2013 [cited 2013 May 8];8(3):[5p]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3604018/pdf/pone.0058925.pdf>

86. O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, Howard RS, Kingsley DP, Thompson EJ, McDonald WI, Miller DH. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Apr;60(4):382-7.

87. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol*. 2006 Jul;63(7):964-8.

88. Poppe AY, Lapierre Y, Melancon D, Lowden D, Wardell L, Fullerton LM, Bar-Or A. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *Mult Scler*. 2005 Oct;11(5):617-21.

89. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999 Sep;53(5):1107-14.

90. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006 May 23;66(10):1485-9.



91. Watanabe S, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Shiga Y, Fujihara K, Itoyama Y. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2007 Jan;13(1):128-32.
92. Minagar A, Sheremata W. Treatment of Devic's disease with methotrexate and prednisone. *Int J MS Care [Internet]*. 2000 Dec; 2(4):43-49.
93. Falcini F, Trapani S, Ricci L, Resti M, Simonini G, de Martino M. Sustained improvement of a girl affected with Devic's disease over 2 years of mycophenolate mofetil treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jul;45(7):913-5.
94. Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005 Apr 12;64(7):1270-2.
95. Uzawa A, Mori M, Hayakawa S, Masuda S, Kuwabara S. Different responses to interferon beta-1b treatment in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2010 May;17(5):672-6.
96. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult Scler*. 2012 Jan;18(1):5-10.
97. Mehta LR, Samuelsson MK, Kleiner AK, Goodman AD, Anolik JH, Looney RJ, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder in a patient with systemic lupus erythematosus and anti-phospholipid antibody syndrome. *Mult Scler*. 2008 Apr;14(3):425-7.
98. Kitley JL, Leite MI, George JS, Palace JA. The differential diagnosis of longitudinally extensive transverse myelitis. *Mult Scler*. 2012;18(3):271-85.
99. Krishnan C, Kaplin AI, Pardo CA, Kerr DA, Keswani SC. Demyelinating disorders: update on transverse myelitis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006;6(3):236-43.
100. Burns AS, Rivas DA, Ditunno JF. The management of neurogenic bladder and sexual dysfunction after spinal cord. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001 Dec 15;26(24 Suppl):S129-36.
101. Trebst C, Raab P, Voss EV, Rommer P, Abu-Mugheisib M, Zettl UK, Stangel M. Longitudinal extensive transverse myelitis--it's not all neuromyelitis optica. *Nat Rev Neurol*. 2011 Nov;7(12):688-98.
102. Awad A, Stuve O. Idiopathic transverse myelitis and neuromyelitis optica: clinical profiles, pathophysiology and therapeutic choices. *Curr Neuropharmacol*. 2011 Sep;9(3):417-28.
103. Kerr DA, Ayetey H. Immunopathogenesis of acute transverse myelitis. *Curr Opin Neurol*. 2002;15(3):339-47.

104. Pidcock FS, Krishnan C, Crawford TO, Salorio CF, Trovato M, Kerr DA. Acute transverse myelitis in childhood: center-based analysis of 47 cases. *Neurology*. 2007 May 1;68(18):1474-80.
105. Berman M, Feldman S, Alter M, Zilber N, Kahana E. Acute transverse myelitis: incidence and etiologic considerations. *Neurology*. 1981 Aug;31(8):966-71.
106. Bruna J, Martinez-Yelamos S, Martinez-Yelamos A, Rubio F, Arbizu T. Idiopathic acute transverse myelitis: a clinical study and prognostic markers in 45 cases. *Mult Scler*. 2006 Apr;12(2):169-73.
107. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology*. 2002 Aug 27;59(4):499-505.
108. Yis U, Kurul SH, Cakmakci H, Dirik E. *Mycoplasma pneumoniae*: nervous system complications in childhood and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2008 Sep;167(9):973-8.
109. Harzheim M, Schlegel U, Urbach H, Klockgether T, Schmidt S. Discriminatory features of acute transverse myelitis: a retrospective analysis of 45 patients. *J Neurol Sci*. 2004 Feb 15;217(2):217-23.
110. Alvarenga MP, Thuler LC, Neto SP, Vasconcelos CC, Camargo SG, Papais-Alvarenga RM. The clinical course of idiopathic acute transverse myelitis in patients from Rio de Janeiro. *J Neurol*. 2010 Jun;257(6):992-8.
111. Scott TF, Kassab SL, Singh S. Acute partial transverse myelitis with normal cerebral magnetic resonance imaging: transition rate to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005 Aug;11(4):373-7.
112. Dobson R, Giovannoni G. Autoimmune disease in people with multiple sclerosis and their relatives: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2013 May;260(5):1272-85.
113. Espinosa G, Mendizabal A, Minguez S, Ramo-Tello C, Capellades J, Olivé A, Cervera R. Transverse myelitis affecting more than 4 spinal segments associated with systemic lupus erythematosus: clinical, immunological, and radiological characteristics of 22 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Feb;39(4):246-56.
114. Rodrigues CE, de Carvalho JF. Clinical, radiologic, and therapeutic analysis of 14 patients with transverse myelitis associated with antiphospholipid syndrome: report of 4 cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Feb;40(4):349-57.
115. De Seze J, Lanctin C, Lebrun C, Malikova I, Papeix C, Wiertlewski S, Pelletier J, Gout O, Clerc C, Moreau C, Defer G, Edan G, Dubas F, Vermersch P. Idiopathic acute transverse myelitis: application of the recent diagnostic criteria. *Neurology*. 2005 Dec 27;65(12):1950-3.

116. Sellner J, Luthi N, Schupbach WM, Gebhardt A, Findling O, Schroth G, Mattle HP, Nedeltchev K. Diagnostic workup of patients with acute transverse myelitis: spectrum of clinical presentation, neuroimaging and laboratory findings. *Spinal Cord*. 2009 Apr;47(4):312-7.
117. Wollinsky KH, Hulser PJ, Brinkmeier H, Mehrkens HH, Kornhuber HH, Rudel R. Filtration of cerebrospinal fluid in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (Guillain-Barre syndrome). *Ann Med Interne (Paris)*. 1994;145(7):451-8.
118. Odaka M. [CSF filtration and interferon-beta for Guillain-Barre syndrome]. *Nihon Rinsho*. 2008 Jun;66(6):1200-4.
119. Sepulveda M, Blanco Y, Rovira A, Rio J, Mendibe M, Llufríu S, Gabilondo I, Villoslada P, Castelló J, Corral J, Ayuso T, Iñiguez C, Santos S, Guijarro C, Ramió-Torrentà L, Sempere AP, Olascoaga J, Graus F, Montalban X, Saiz A. Analysis of prognostic factors associated with longitudinally extensive transverse myelitis. *Mult Scler* 2013 May;19(6):742-8.
120. Young J, Quinn S, Hurrell M, Taylor B. Clinically isolated acute transverse myelitis: prognostic features and incidence. *Mult Scler*. 2009 Nov;15(11):1295-302.
121. Selimoglu MA, Karabiber H. Celiac disease: prevention and treatment. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Jan;44(1):4-8.
122. Scherer JR. Celiac disease. *Drugs Today (Barc)*. 2008 Jan;44(1):75-88.
123. Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol*. 2007 Apr;24(2):115-9.
124. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*. 2009 Dec;137(6):1912-33.
125. Almeida PL, Gandolfi L, Modelli IC, Martins Rde C, Almeida RC, Pratesi R. Prevalence of celiac disease among first degree relatives of Brazilian celiac patients. *Arq Gastroenterol*. 2008 Jan-Mar;45(1):69-72.
126. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Nenna R, Maiella G, Liuli P, Mazzilli MC. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum Immunol*. 2009 Jan;70(1):55-9.
127. Megiorni F, Pizzuti A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *J Biomed Sci [Internet]*. 2012 Oct 11 [cited 2013 Feb 18];19(88):[5p]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3482388/pdf/1423-0127-19-88.pdf>
128. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, Paparo F, Gasperi V, Limongelli MG, Cotichini R, D'Ágate C, Tinto N, Sacchetti L, Tosi R, Stazi MA. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. 2002 May;50(5):624-8.

129. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2002 May;75(5):914-21.
130. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, Emery LM, Sokol RJ, Erich HA, Eisenbarth GS, Rewers M. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *Jama.* 2005 May;293(19):2343-51.
131. Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, Mulder CJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 7. 2010 Apr;7(4):204-13.
132. Rubio-Tapia A, Murray JA. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010 Mar;26(2):116-22.
133. Catassi C, Fasano A. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008 Nov;24(6):687-91.
134. Catassi C, Doloretta Macis M, Ratsch IM, De Virgiliis S, Cucca F. The distribution of DQ genes in the Saharawi population provides only a partial explanation for the high celiac disease prevalence. *Tissue Antigens.* 2001 Dec;58(6):402-6.
135. Catassi C, Fasano A, Corazza GR, editors. Celiac disease in South America. The global village of coeliac disease. 1th ed. Pisa, c2005. Celiac disease in South America; p. 137-43.
136. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, Castelletto R, Echeverría R, Sugai E, Vazquez H, Mauriño E, Bai JC. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol.* 2001 Sep;96(9):2700-4.
137. Mora M, Litwin N, Toca Mdel C, Azcona MI, Solis Neffa R, Battiston F, Solaequi M, Olivera J, Marchisone S, Oropeza G, Bastianelli C, González A, Rezzónico G. Prevalence of celiac disease: multicentric trial among pediatric population from five urban districts in Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2012 Dec;110(6):490-6.
138. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(3):689-92.
139. Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Lopes de Almeida P, Bocca AL, Catassi C. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol.* 2003 Jul;38(7):747-50.

140. Almeida LM, Castro LC, Uenishi RH, de Almeida FC, Fritsch PM, Gandolfi L, Pratesi R, Nóbrega YK. Decreased prevalence of celiac disease among Brazilian elderly. *World J Gastroenterol*. 2013 Mar 28;19(12):1930-5.
141. Pratesi R, Gandolfi L, Martins RC, Tauil PL, Nobrega YK, Teixeira WA. Is the prevalence of celiac disease increased among epileptic patients? *Arq Neuropsiquiatr*. 2003 Jun;61(2):330-4.
142. Lima VM, Gandolfi L, Pires JA, Pratesi R. Prevalence of celiac disease in dyspeptic patients. *Arq Gastroenterol*. 2005 Jul-Sep;42(3):153-6.
143. Mehta G, Taslaq S, Littleford S, Bansi DS, Thillainayagam A. The changing face of coeliac disease. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2008 Feb;69(2):84-7.
144. Pratesi R, Modelli IC, Martins RC, Almeida PL, Gandolfi L. Celiac disease and epilepsy: favorable outcome in a child with difficult to control seizures. *Acta Neurol Scand*. 2003 Oct;108(4):290-3.
145. Freeman HJ. Neurological disorders in adult celiac disease. *Can J Gastroenterol*. 2008 Nov;22(11):909-11.
146. Bilgic B, Aygun D, Arslan AB, Bayram A, Akyuz F, Sencer S, Hanagasi HA. Silent neurological involvement in biopsy-defined coeliac patients. *Neurol Sci [Internet]*. 2013 Apr 25 [cited Jun 25]:[5p]. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10072-013-1448-z>
147. Kaukinen K, Lindfors K, Collin P, Koskinen O, Maki M. Coeliac disease--a diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Chem Lab Med*. 2010 Sep;48(9):1205-16.
148. Modelli IC, Gandolfi L, Almeida RC, Araujo GM, Picanço Mde A, Pratesi R. Serological screening for celiac disease in symptomatic 12 to 36 month-old children. *Arq Gastroenterol*. 2010 Jan-Mar;47(1):61-5.
149. Volta U, Granito A, Parisi C, Fabbri A, Fiorini E, Piscaglia M, Tovoli F, Grasso V, Pappas G, De Giorgio R. Deamidated gliadin peptide antibodies as a routine test for celiac disease: a prospective analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Mar;44(3):186-90.
150. Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jan;100(1):177-85.
151. Pallav K, Leffler DA, Tariq S, Kabbani T, Hansen J, Peer A, Bhansali A, Najarian R, Kelly CP. Noncoeliac enteropathy: the differential diagnosis of villous atrophy in contemporary clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Feb;35(3):380-90.

152. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Trocone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Leigeman M, Maki M, Ribes-Konickx C, Ventura A, Zimmer KP, ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee, European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Jan;54(1):136-60.
153. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013 May;108(5):656-76.
154. Catassi C, Fabiani E, Corrao G, Barbato M, De Renzo A, Carella AM, Gabrielli A, Baldassarre M, Bertolani P, Caramaschi P, Sozzi M, Guariso G, Volta U, Corazza GR, Italian Work Group on Coeliac Disease and Non-Hodgkin's-Lymphoma. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *Jama.* 2002 Mar;287(11):1413-9.
155. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med.* 2003 Aug;115(3):191-5.
156. Rampertab SD, Forde KA, Green PH. Small bowel neoplasia in coeliac disease. *Gut.* 2003 Aug;52(8):1211-4.
157. Bergmann F, Singh S, Michel S, Kahlert C, Schirmacher P, Helmke B, Von Knebel Doeberitz M, Kloor M, Blaker H. Small bowel adenocarcinomas in celiac disease follow the CIM-MSI pathway. *Oncol Rep.* 2010 Dec;24(6):1535-9.
158. West J, Logan RF, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *Bmj.* 2004 Sep 25;329(7468):716-9.
159. Lang-Muritano M, Molinari L, Dommann-Scherrer C, Schueler G, Schoenle EJ. Incidence of enteropathy-associated T-cell lymphoma in celiac disease: implications for children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2002 Mar;3(1):42-5.
160. Malamut G, Chandesaris O, Verkarre V, Meresse B, Callens C, Macintyre E, Bouhnik Y, Gornet JM, Allez M, Jian R, Berger A, Châtellier G, Brousse N, Hermine O, Cerf-Bensussan N, Cellier C. Enteropathy associated T cell lymphoma in celiac disease: a large retrospective study. *Dig Liver Dis.* 2013 May;45(5):377-84.
161. Rivera E, Assiri A, Guandalini S. Celiac disease. *Oral Dis.* 2013 Oct;19(7):635-41.

162. Leboff MS, Cobb H, Gao LY, Hawkes W, Yu-Yahiro J, Kolatkar NS, Magaziner J. Celiac disease is not increased in women with hip fractures and low vitamin D levels. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(6):562-5.
163. Guandalini S, Setty M. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008 Nov;24(6):707-12.
164. Evans KE, Sanders DS. Joint BAPEN and British Society of Gastroenterology Symposium on 'Coeliac disease: basics and controversies'. Coeliac disease: optimising the management of patients with persisting symptoms? *Proc Nutr Soc*. 2009 Aug;68(3):242-8.
165. Nijeboer P, van Wanrooij RL, Tack GJ, Mulder CJ, Bouma G. Update on the diagnosis and management of refractory coeliac disease. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2013 May 9 [cited 2013 Aug 16]:[9p]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3665175/pdf/GRP2013-518483.pdf>
166. Lerner A. New therapeutic strategies for celiac disease. *Autoimmun Rev*. 2010 Jan;9(3):144-7.
167. Jacob S, Zarei M, Kenton A, Allroggen H. Gluten sensitivity and neuromyelitis optica: two case reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jul;76(7):1028-30.
168. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GA, Gibson A, Jarratt JA, Kandler RH, Lobo A, Powell T, Smith CM. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet*. 1998 Nov 14;352(9140):1582-5.
169. Hadjivassiliou M, Boscolo S, Davies-Jones GA, Grunewald RA, Not T, Sanders DS, Simpson Je, Tongiorgi E, Williamson CA, Woodroffe NM. The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. *Neurology*. 2002 Apr 23;58(8):1221-6.
170. Hadjivassiliou M, Maki M, Sanders DS, Williamson CA, Grunewald RA, Woodroffe NM, Korponay-Szabó IR. Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia. *Neurology*. 2006 Feb 14;66(3):373-7.
171. Brown KJ, Jewells V, Herfarth H, Castillo M. White matter lesions suggestive of amyotrophic lateral sclerosis attributed to celiac disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 May;31(5):880-1.
172. Bergamaschi R, Jarius S, Robotti M, Pichiecchio A, Wildemann B, Meola G. Two cases of benign neuromyelitis optica in patients with celiac disease. *J Neurol*. 2009 Dec;256(12):2097-9.

173. Meyts I, Jansen K, Renard M, Bossuyt X, Roelens F, Régal L, Lagae L, Buyse G. Neuromyelitis optica-IgG+ optic neuritis associated with celiac disease and dysgammaglobulinemia: a role for tacrolimus? *Eur J Paediatr Neurol*. 2011 May;15(3):265-7.
174. Hernandez-Lahoz C, Rodrigo L. [Gluten-related disorders and demyelinating diseases]. *Med Clin (Barc)*. 2013 Apr 15;140(7):314-9.
175. Pereira MG. *Epidemiologia: Teoria e Prática*. 1 ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan;1995. 596p.
176. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996 [internet]. Brasília, DF; 1996. [acesso em 2013 mar. 2]. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/docs/Resolucoes/Reso196.doc>.
177. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Davies-Jones GA. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 May;72(5):560-3.
178. Burk K, Farecki ML, Lamprecht G, Roth G, Decker P, Weller M, Rammensee HG, Oertel W. Neurological symptoms in patients with biopsy proven celiac disease. *Mov Disord*. 2009 Dec 15;24(16):2358-62.
179. Pengiran Tengah CD, Lock RJ, Unsworth DJ, Wills AJ. Multiple sclerosis and occult gluten sensitivity. *Neurology*. 2004 Jun;62(12):2326-7.
180. Hernández-Lahoz C, Rodrigo L. Transtornos relacionados com el gluten y enfermedades desmielinizantes. *Med Clin (Barc)*. 2013;140(7):314-9.
181. Salvatore S, Finazzi S, Ghezzi A, Tosi A, Barassi A, Luini C, Bettini B, Zibetti A, Nespoli L, Melzi d'Eril GV. Multiple sclerosis and celiac disease: is there an increased risk? *Mult Scler*. 2004 Dec;10(6):711-2.
182. Hernández-Lahoz C, Rodríguez S, Tuñón A, Saiz A, Santamarta E, Rodrigo L. Sustained clinical remission in a patient with remittent-recurrent multiple sclerosis and celiac disease gluten-free diet for 6 years. *Neurologia*. 2009 Apr;24(3):213-5.



## APÊNDICE A – ENTREVISTA SEMI-ESTRUTURADA

Número de Prontuário:
Nome:
Estado onde reside:
Sexo:
Idade:
Diagnóstico:
Tempo estimado dos sintomas da doença desmielinizante do SNC:
História familiar de doença desmielinizante do SNC:
Independência para as AVDs:
Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) para pacientes com diagnóstico de EM:
Crises convulsivas:
<b>Sintomas relacionados à doença celíaca</b>
Diarreia crônica:
Dor abdominal:
Perda de peso:
<b>Sinais e sintomas ao exame neurológico</b>
Paresia:
Parestesia:
Ataxia:
Neurite óptica:
Reflexos tendinosos profundos:
Declínio cognitivo:
Bexiga neurogênica:
Intestino neurogênico:
<b>Dosagem de anticorpos séricos para investigação de doença celíaca</b>
Anticorpo antitransglutaminase tissular:
Anticorpo antiendomísio:

## ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS  
SOCIAIS-DF/ REDE SARAH

## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Prevalência de sorologia positiva para doença celíaca em pacientes com doença desmielinizante do sistema nervoso central

**Pesquisador:** Pérola de Oliveira

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 20060013.6.0000.0022

**Instituição Proponente:** Associação das Pioneiras Sociais-DF / Rede Sarah

**Patrocinador Principal:** Associação das Pioneiras Sociais-DF / Rede Sarah

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 420.066

**Data da Relatoria:** 03/10/2013

**Apresentação do Projeto:**

Prevalência de sorologia positiva para doença celíaca em pacientes com doença desmielinizante do sistema nervoso central.

**Objetivo da Pesquisa:**

Determinar a prevalência de anticorpos anti-transglutaminase tissular e anti-endomisio em pacientes com diagnóstico confirmado de doença desmielinizante do sistema nervoso central em um rede de Hospitais de Reabilitação.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Sem riscos para os pacientes uma vez que a pesquisa dos anticorpos faz parte da rotina de avaliação clínica dos pacientes com doença desmielinizante deste Hospital.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa está sendo realizada em um Hospital de referência para este tipo de patologia. Pode trazer informações importantes para o manejo clínico dos pacientes.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Acho dispensável a assinatura do TCLE para esta pesquisa. Pesquisador solicitou o termo de dispensa que está adequado.

**Endereço:** SMHS Quadra 501 Conjunto A

**Bairro:** SMHS

**CEP:** 70.335-901

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3319-1494

**Fax:** (61)3319-1261

**E-mail:** comiteeticapesquisa@sarah.br

ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS  
SOCIAIS-DF/ REDE SARAH



Continuação do Parecer: 420.066

**Recomendações:**

Nenhuma.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

BRASILIA, 09 de Outubro de 2013

---

**Assinador por:**  
**Katia Torres Batista**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** SMHS Quadra 501 Conjunto A

**Bairro:** SMHS

**CEP:** 70.335-901

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3319-1494

**Fax:** (61)3319-1261

**E-mail:** comiteeticapesquisa@sarah.br