



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA
MESTRADO EM NEUROLOGIA

MARIA DE FATIMA DA ROCHA DA COSTA

**PREVALÊNCIA DE AUTOIMUNIDADE E DISFUNÇÃO TIREOIDEANA EM
PACIENTES COM NEUROMIELITE ÓPTICA**

RIO DE JANEIRO
2011

MARIA DE FATIMA DA ROCHA DA COSTA

**PREVALÊNCIA DE AUTOIMUNIDADE E DISFUNÇÃO TIREOIDEANA EM
PACIENTES COM NEUROMIELITE ÓPTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Regina Maria Papais Alvarenga.

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Lúcia Elias Pires.

RIO DE JANEIRO
2011

Costa, Maria de Fátima da Rocha da.
C837 Prevalência de autoimunidade e disfunção tireoideana em pacientes com neuromielite óptica / Maria de Fátima da Rocha da Costa, 2011. 47f.

Orientador: Regina Maria Papais Alvarenga.

Coorientador: Maria Lúcia Elias Pires.

Dissertação (Mestrado em Neurologia) – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.

1. Sistema nervoso central - Doenças. 2. Neuromielite óptica. 3. Disfunção tireoideana. 4. Autoimunidade. I. Alvarenga, Regina Maria Papais. II. Pires, Maria Lúcia Elias. III. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (2003-). Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Neurologia. Mestrado em Neurologia. III. Título.

CDD – 616.8

MARIA DE FATIMA DA ROCHA DA COSTA

**PREVALÊNCIA DE AUTOIMUNIDADE E DISFUNÇÃO TIREOIDEANA EM
PACIENTES COM NEUROMIELITE ÓPTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovado em: ___/___/___.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Regina Maria Papais Alvarenga
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof^a. Dr^a. Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos

Prof^a. Dr^a. Maria Lucia Vellutini Pimentel

DEDICATÓRIA

Pelo amor incondicional, pelo carinho infinito, pelas chances proporcionadas, pela ajuda incansável, pela preocupação sem limites, pela vida perfeita, dedico a conquista de mais esta etapa à minha querida família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e a Nossa Senhora pela vida maravilhosa que me deram, pela minha família, pela minha profissão e por sempre iluminarem o meu caminho.

Agradeço a Prof^a. Dr^a. Regina Maria Papais Alvarenga que abriu as portas da pesquisa acadêmica e com dedicação, acompanhou o desenvolvimento do meu trabalho.

Agradeço a Prof^a. Dr^a. Maria Lúcia Elias Pires pela ajuda e incentivo de tantos anos e por toda a orientação que recebi.

Agradeço aos demais professores do curso de mestrado, em especial a Prof^a. Anke Bergmann, aos quais devo minha formação.

Agradeço a Heleine Clemente e ao Luiz Eduardo Veiga que, por todo o tempo, me apoiaram de forma decisiva, desde a inserção no curso até a conclusão deste trabalho.

Agradeço aos queridos colegas Prof^a. Célia Garritano, Prof. Ulisses Linhares e Dra. Natalia Matheus pela fundamental colaboração, serei eternamente grata.

Agradeço a equipe do Laboratório do HUGG, especialmente a Miriam Catharino e a Luciana Souza e do Laboratório do Hospital da Lagoa, Maria das Graças Peterle e Edison Soares, pela generosa ajuda durante a pesquisa.

Agradeço a Luíza Campanella, aluna brilhante, pela cooperação nas análises estatísticas.

Agradeço aos meus jovens colegas de turma, também responsáveis pelo meu aprendizado de superação.

Agradeço a todos os pacientes que mesmo diante de tanta dor e incertezas, prontamente aceitavam em participar deste estudo.

Por fim, agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para esta conquista.

"Aos velhos e jovens professores, aos mestres de todos os tempos que foram agraciados pelos céus por essa missão tão digna e feliz. Ser professor é um privilégio. Ser professor é semear em terreno sempre fértil e se encantar com a colheita. Ser professor é ser condutor de almas e de sonhos, é lapidar diamantes".

(Gabriel Chalita)

RESUMO

A neuromielite óptica (NMO) ou doença de Devic é uma afecção idiopática, inflamatória e desmielinizante que envolve a mielina do sistema nervoso central comprometendo preferencialmente os nervos ópticos e a medula espinhal. Foi durante muitos anos, na sua forma recorrente, considerada uma variante clínica da esclerose múltipla remitente recorrente. Alguns autores referem a possível associação de NMO com doenças autoimunes, entre elas as tireoideanas. As doenças tireoideanas autoimunes apresentam-se como as doenças endócrinas autoimunes de maior prevalência na população geral. São consideradas doenças órgão-específicas, determinadas por alterações na resposta imune levando a perda da autotolerância imunológica. Suas principais representantes, doença de Graves e tireoidite de Hashimoto, apresentam frequentemente, manifestações clínicas opostas. O presente trabalho tem como objetivo avaliar a prevalência de autoimunidade e disfunção tireoideana em pacientes com NMO. Trata-se de um estudo transversal e descritivo, onde foram incluídos 33 pacientes atendidos em centro de referência no diagnóstico e tratamento de doenças desmielinizantes. A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS ano 2005, versão 14.0. As variáveis categóricas foram apresentadas em valores absolutos e relativos e as quantitativas como médias, desvios-padrão, medianas, valores mínimos e máximos. A presença de autoimunidade e disfunção tireoideana foram demonstradas em 2 e 3 pacientes respectivamente. Na série estudada, foi possível estabelecer a prevalência de doença tireoideana autoimune em 6,1% e disfunção em 9,1% dos pacientes com NMO.

Palavras-chave: Neuromielite Óptica. Doença Tireoideana Autoimune. Autoimunidade.

ABSTRACT

Neuromyelitis Optica (NMO) or Devic's disease is an idiopathic, inflammatory and demyelinating disorder involving the central nervous system myelin preferentially affecting the optic nerves and the spinal cord. It was for many years, on its recurrent form, considered a clinical variant of the relapsing remitting multiple sclerosis. The autoimmune thyroid diseases are shown as the most prevalent autoimmune endocrine diseases among the general population. They are considered organ-specific diseases, determined by changes in the immune response, leading to loss of immunological self-tolerance. Their main representatives, Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis are often presented with opposing clinical events. Some authors report a possible association of NMO with autoimmune disorders, including the thyroid. This study aims to evaluate the prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in patients with NMO. It is a transversal and descriptive study, in which are included 33 patients seen at a reference center for diagnosis and treatment of demyelinating diseases. Statistical analysis was performed using the 2005 SPSS software version 14.0. Categorical variables were presented in absolute and relative values and the quantitative as averages, standard deviations, median, minimum and maximum values. The presence of autoimmunity and thyroid dysfunction were demonstrated in 2 and 3 patients respectively. In the studied series, it was possible to establish the prevalence of autoimmune thyroid disease in 6.1% and thyroid dysfunction in 9.1% of patients with NMO.

Key words: Neuromyelitis optica. Autoimmune Thyroid Disease. Autoimmunity.

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Critérios diagnósticos de NMO (WINGERCHUK et al., 2006)	20
Quadro 2	Estudos sobre associação de NMO e doenças tireoideanas	23
Tabela 1	Dados demográficos, clínicos e laboratoriais	29
Tabela 2	Frequência das características demográficas	30
Tabela 3	Frequência das características clínicas	31
Tabela 4	Frequência das características laboratoriais	32

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAT	- Anticorpos Antitireoideanos
Anti-Tg	- Anticorpos Anti-Tireoglobulina
Anti-TPO	- Anticorpos Anti-Tireoperoxidase
AQP4	- Aquaporina 4
AR	- Artrite Reumatóide
CTLA-4	- Antígeno-4 associado ao linfócito T citotóxico
DAIS	- Doença Autoimune Sistêmica
DG	- Doença de Graves
DM	- Diabetes Mellitus
DNT	- Doença Nodular Tireoideana
DT	- Doença Tireoideana
DTA	- Doença Tireoideana Autoimune
EM	- Esclerose Múltipla
FC	- Frequência Cardíaca
HUGG	- Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
IgG	- Imunoglobulina G
IMC	- Índice de Massa Corporal
LES	- Lúpus Eritematoso Sistêmico
MG	- Miastenia Gravis
MHC	- Complexo Principal de Histocompatibilidade
MT	- Mielite Transversa
NMO	- Neuromielite Óptica
NMO-IgG	- Anticorpos Anti-Aquaporina 4
NMOM	- Neuromielite Óptica Monofásica
NMOR	- Neuromielite Óptica Recorrente
NO	- Neurite Óptica
PAS	- Pressão Arterial Sistêmica
RM	- Ressonância Magnética
RPM	- Rotações por Minuto
SNC	- Sistema Nervoso Central
SS	- Síndrome de Sjögren

T4L	- Tiroxina Livre
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Tg	- Tireoglobulina
TH	- Tireoidite de Hashimoto
TPO	- Tireoperoxidase
TRAb	- Anticorpos Anti-Receptor do TSH
TSH	- Hormônio Estimulante da Tireóide
TSHR	- Receptor do TSH
VR	- Valor referência

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1	NEUROMIELITE ÓPTICA	17
2.1.1	Manifestações Clínicas	17
2.1.2	Imunopatogênese	18
2.1.3	Diagnóstico	20
2.1.4	Tratamento	21
2.2	NMO E DOENÇAS AUTOIMUNES	22
3	OBJETIVOS	24
3.1	OBJETIVO GERAL	24
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
4	PACIENTES E MÉTODOS	25
4.1	DESENHO DO ESTUDO	25
4.2	ASPECTOS ÉTICOS	25
4.3	CASUÍSTICA	25
4.3.1	Critérios de Inclusão	25
4.3.2	Critérios de Exclusão	25
4.4	MÉTODOS	26
4.4.1	Avaliação clínica	26
4.4.2	Procedimentos de coleta de sangue	26
4.4.3	Avaliação laboratorial	27
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	28
5	RESULTADOS	29
5.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	30
5.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	30
5.3	CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS	31
6	DISCUSSÃO	33
7	CONCLUSÃO	37
	REFERÊNCIAS	38
	APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	44
	APÊNDICE B - Questionário de Avaliação Clínica	46

1 INTRODUÇÃO

Eugène Devic, Professor de Neurologia da Universidade de Lyon, em 1894 no Congresso da Academia Francesa de Neurologia, relatou o caso de uma mulher de 45 anos que desenvolveu subagudamente paraplegia e um mês após, amaurose bilateral, evoluindo com um curso fatal após 90 dias. A autópsia revelou extensa lesão inflamatória na região torácica da medula espinhal e desmielinização no quiasma e nervos ópticos, poupando todas as demais regiões do neuro eixo, o sistema nervoso periférico e demais órgãos. Fernand Gault, seu discípulo, reuniu numa Tese de Doutorado esta descrição clínica-patológica a outras dezesseis, publicadas na Europa na segunda metade do século XIX, denominando como neuro óptico mielite aguda esta nova síndrome (DEVIC, 1894; GAULT, 1894).

A neuromielite óptica (NMO) passou então a ser conhecida como Doença de Devic, sendo diagnosticada por mais de um século como uma enfermidade monofásica, restrita ao nervo óptico e a medula espinhal.

Por muito tempo a NMO foi considerada uma variante clínica da esclerose múltipla (EM), a doença desmielinizante mais frequente na população geral. A forma recorrente da NMO somente foi reconhecida na década de 90 (MANDLER et al., 1993) e diferenciada da esclerose múltipla remitente recorrente por critérios clínicos e laboratoriais (O'RIORDAN et al., 1996; WINGERCHUK et al., 1999).

Na atualidade, é definida como doença desmielinizante que compromete preferencialmente os nervos ópticos e a medula espinhal. Os eventos clínicos neurológicos, neurite óptica (NO) e mielite transversa (MT), suas principais manifestações, podem ocorrer em surtos agudos e subagudos, na forma monofásica ou recorrente (PAPAI-ALVARENGA et al., 2008).

Os achados histopatológicos demonstram que a NMO difere da EM pela presença de necrose e cavitação no centro da medula, deposição perivascular de imunoglobulina G (IgG) e de complemento, infiltração de neutrófilos e eosinófilos, assim como por hiperplasia e hialinização dos vasos (LUCCHINETTI et al., 2002).

O anticorpo anti-aquaporina-4 (NMO-IgG), específico da NMO, quando presente no soro de pacientes com manifestações neurológicas do tipo desmielinizantes, como mielite transversa e neurite óptica, tem alta sensibilidade e especificidade, fornecendo um importante suporte ao diagnóstico clínico, apresentando valor preditivo positivo considerável (LENNON et al., 2004).

A identificação de lesões inflamatórias encefálicas e em tronco cerebral na ressonância magnética (RM), em pacientes com NMO-IgG positivos, permitiu a determinação de novos critérios diagnósticos (PITTOCK et al., 2006; WINGERCHUK et al., 2006).

Em relação ao tratamento, corticosteróide venoso e plasmaférese são usados nas fases agudas, enquanto os imunossupressores podem ser prescritos na tentativa de redução das taxas de surtos (JACOB et al., 2007).

Alguns estudos destacam que os pacientes com NMO, doença imunomediada, apresentam sintomas que podem estar relacionados a outras doenças autoimunes, ou ainda, apresentar soropositividade para autoanticorpos circulantes [WINGERCHUK, 2006 a; JARIUS et al., 2008; PITTOCK et al., 2008].

A origem autoimune das doenças tireoideanas passou a ser considerada e estudada a partir da década de 50 com a descrição da presença de anticorpos anti-tireoglobulina no soro de pacientes com tireoidite de Hashimoto (CAMPBELL et al., 1956). Na mesma ocasião, foi descoberta a existência de um fator estimulante da função glandular, envolvido na síntese e liberação de hormônios tireoideanos, sendo esse fator posteriormente identificado como anticorpos anti-receptores de TSH (SMITH; HALL, 1974). Já os anticorpos anti-microsossomais foram somente descobertos na década de 60, com a observação de reatividade localizada na membrana celular e no citoplasma (ROITT; et al., 1964). Hoje se sabe que o antígeno microsossomal, contra o qual os anticorpos reagem, é a peroxidase tireoideana, enzima envolvida em várias etapas da síntese hormonal (PORTMANN et al., 1985).

As doenças tireoideanas autoimunes (DTA) englobam um conjunto heterogêneo de patologias com base fisiopatológica semelhante, mas com manifestações clínicas diversas podendo variar entre o hipotireoidismo e o hipertireoidismo. Apresentam-se como as doenças endócrinas autoimunes de maior prevalência, afetando de 2% a 5% da população geral, principalmente mulheres adultas e indivíduos idosos. São doenças autoimunes órgão-específicas, determinadas por alterações na resposta imune, levando a perda da autotolerância imunológica (TUNBRIDGE; VANDERPUMP, 2000), causadas possivelmente pela combinação de múltiplos fatores podendo em alguns casos, evoluir para disfunção glandular. Postula-se que fatores genéticos responderiam por 79% da suscetibilidade enquanto os ambientais por 21%, mas a identificação e o papel de

cada um desses fatores ainda não estão bem definidos (PRUMMEL; STRIEDER; WIERSINGA, 2004).

Como na maioria das doenças autoimunes, as tireoideanas também apresentam numerosos genes de suscetibilidade. Além dos alelos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), outros não associados ao MHC como, polimorfismo no gene da molécula do antígeno-4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4), têm sido identificados como possíveis marcadores (JACOBSON; TOMER, 2007).

Fatores ambientais como infecções virais e bacterianas, tabagismo, estresse, ingestão de iodo e drogas, radiação, poluição, e gravidez, estão também envolvidos na etiologia das DTA. Os mecanismos pelos quais esses agentes induzem doença da tireóide podem envolver efeitos tóxicos diretos sobre os tireócitos, ou alterações na resposta imune (BRENT, 2010).

As principais representantes das DTA são: a tireoidite de Hashimoto (TH) ou tireoidite autoimune crônica, associada ou não ao hipotireoidismo; e a doença de Graves (DG), tipicamente caracterizada pela presença de hipertireoidismo. Consideradas as principais causas de disfunção glandular primária apresentam-se inicialmente como doenças distintas, porém em uma visão mais moderna e atual, TH e DG representam desfechos opostos de um mesmo processo fisiopatológico (McLACHLAN et al., 2007 a).

A prevalência de disfunção tireoideana na população geral apresenta grande variabilidade entre os diversos estudos epidemiológicos, dependendo das características demográficas da amostra. Hipotireoidismo apresenta-se com prevalência em torno de 5,0% e hipertireoidismo em torno de 1,5% (VANDERPUMP et al., 1995; HOLLOWELL et al., 2002).

Na DG ocorre o predomínio de citocinas produzidas pelas células Th2, determinando a imunidade humoral. O infiltrado tireoideano de células T, estimula a proliferação das células B para a produção dos anticorpos anti-receptores do TSH (TRAb), os quais ocupam e ativam os receptores do hormônio estimulante da tireóide (TSH) localizado na membrana dos tireócitos, aumentando a função glandular. Na TH a maior parte do infiltrado de linfócitos T age como células Th1 favorecendo a imunidade celular, induzindo a apoptose das células foliculares com intensa destruição da sua arquitetura, determinando a hipofunção glandular (BRETZ; BAKER, 2001).

Os principais antígenos tireoideanos específicos da resposta autoimune são: a tireoperoxidase (TPO), glicoproteína ligada à membrana dos tireócitos envolvida na síntese dos hormônios tireoideanos; a tireoglobulina (Tg), glicoproteína produzida pelos tireócitos e estocada nos folículos tireoideanos; e o receptor do TSH (TSHR), glicoproteína localizada na membrana celular. Os anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO) estão presentes na maioria dos pacientes com DTA, apresentando a prevalência estimada entre 8 e 25% na população geral, em torno de 95% na TH e 85% na DG. Os anticorpos anti-tireoglobulina (anti-Tg) apresentam a prevalência estimada entre 5 e 20% na população geral, em torno de 85% na TH e 55% nos pacientes com DG, encontrando-se raramente presentes nos pacientes com níveis séricos normais de anticorpos anti-TPO. Os anticorpos anti-receptores de TSH (TRAb) com ação estimuladora são específicos da DG. A interação com os receptores localizados na membrana celular das células tireoideanas, promove aumento da síntese e liberação hormonal (DEMERS; SPENCER, 2003; McLACHLAN; RAPOPORT, 2007; SMITH; SANDERS; FURMANIAK, 2007).

A pesquisa laboratorial de anticorpos contra os antígenos tireoideanos em especial, os anti-TPO e TRAb, apresentam indicações clínicas definidas. Este fato não ocorre em relação aos anticorpos anti-Tg, visto que, até o momento, não se tem conhecimento do papel patogênico exercido pelos mesmos no desenvolvimento das DTA (HOLLOWELL et al., 2002).

Esta dissertação de mestrado está inserida na linha de pesquisa referente à Neuroepidemiologia do Programa de Pós-Graduação Stricto-Sensu em Neurologia da UNIRIO, área de concentração em Neurociências, relacionada ao estudo das doenças desmielinizantes, entre as quais, a neuromielite óptica.

Devido ao seu caráter multiprofissional, o Programa de Pós-Graduação em Neurologia da UNIRIO, possibilita a integração de várias especialidades médicas e carreiras não médicas, proporcionando importante intercâmbio de conhecimentos, permitindo que temas de interesse comum, possam ser estudados em conjunto.

Tendo em vista o número crescente de pacientes diagnosticados com NMO em nosso meio, considerando a raridade dessa doença e sua possível associação com outras doenças autoimunes, entre elas as tireoideanas, e principalmente, devido ao pequeno número de trabalhos existentes sobre o tema, a autora médica com especialização em Endocrinologia, teve como objetivo realizar uma pesquisa para avaliar a prevalência de autoimunidade e de disfunção tireoideana, nos

pacientes com NMO, atendidos no ambulatório de doenças desmielinizantes do Serviço de Neurologia do Hospital da Lagoa, no Rio de Janeiro, referência no diagnóstico e tratamento dessas enfermidades.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 NEUROMIELITE ÓPTICA

2.1.1 Manifestações Clínicas

A neuromielite óptica ou doença de Devic é uma síndrome grave, idiopática, inflamatória e desmielinizante do sistema nervoso central (SNC). Acomete principalmente, mas não exclusivamente, os nervos ópticos e a medula espinhal. Tem início agudo ou subagudo, afetando indivíduos de ambos os sexos e de várias faixas de idade, mas preferencialmente, mulheres entre a segunda e quarta décadas de vida.

Os eventos clínicos iniciais mais frequentes da NMO caracterizam-se por NO e MT extensa. Os surtos visuais podem ser uni ou bilaterais, determinando diminuição da acuidade visual, podendo evoluir para a perda parcial ou total da visão. Os surtos medulares são ocasionados por comprometimento completo ou parcial da medula espinhal devido a extensas áreas de inflamação. Essas lesões correspondem nas imagens da RM a três ou mais segmentos medulares contínuos. As manifestações clínicas incluem paraparesia, perda sensorial unilateral ou bilateral, disfunção esfinteriana, dor radicular, espasmos tônicos e paroxísticos (WINGERCHUK et al., 1999; PAPAIS-ALVARENGA et al., 2008).

Os eventos neurológicos da NMO podem manifestar-se na forma monofásica ou recorrente. A monofásica caracteriza-se pela associação de NO uni ou bilateral e MT parcial ou completa, ocorrendo simultaneamente ou sequencialmente, sem surtos subsequentes, geralmente após doenças infecciosas ou vacinações. Na forma recorrente os episódios ocorrem com instalação aguda ou subaguda, simultaneamente, em sequência ou isoladamente, com períodos variáveis de tempo entre si (WINGERCHUK, 2006 b).

A disfunção motora e visual na NMO ocorre em consequência direta a frequência dos surtos. Comparada à EM, a NMO é mais rapidamente incapacitante. Em cinco anos 50% dos pacientes serão dependentes de cadeira de rodas, 62% funcionalmente cegos e 32% apresentarão lesão cervical com insuficiência respiratória aguda e óbito. A prevenção dos surtos de NO e MT poderá ser uma

estratégia eficaz na redução dos efeitos cumulativos desses episódios e consequente melhora da incapacidade (CREE, 2008).

Sintomas sugestivos de localização da lesão inflamatória fora da medula espinhal e dos nervos ópticos foram descritos por alguns autores (PITTOCK et al., 2006; WINGERCHUK et al., 2006). Os pacientes com comprometimento do tronco cerebral frequentemente apresentam náuseas, vômitos, soluços, vertigem, perda auditiva, neuralgia do trigêmeo, diplopia, ptose palpebral e nistagmo. Quando as manifestações clínicas são sonolência, hipotermia, amenorréia e galactorréia, estas apontam para a provável localização hipotalâmica das lesões desmielinizantes (VERNANT et al., 1997; PETRAVIĆ et al., 2006).

2.1.2 Imunopatogênese

A observação de que pacientes com NMO frequentemente apresentavam doenças autoimunes associadas ou mesmo uma variedade de autoanticorpos circulantes, sugerindo a existência de mecanismos humorais envolvidos na patogênese da doença, sinalizou para a existência de um possível marcador para a NMO.

Em pesquisa realizada nos pacientes que apresentavam diagnóstico de NMO, NO ou MT recorrentes, LENNON e cols (2004), na Clínica Mayo, identificaram o autoanticorpo NMO-IgG. Na avaliação dos resultados obtidos, os autores encontraram uma sensibilidade de 73% e especificidade de 91% para os pacientes com NMO, identificando esse autoanticorpo em 50% dos pacientes com NO ou MT recorrentes. A descoberta, de um anticorpo específico para a NMO, permitiu diferenciá-la da EM e de outras doenças desmielinizantes.

No ano seguinte, demonstrou-se que o anticorpo NMO-IgG se ligava seletivamente a uma proteína presente de forma abundante nos canais de água nas membranas celulares do SNC, a aquaporina 4 (AQP4). Localizada nos processos podocitários dos astrócitos na barreira hematoencefálica, a AQP4 é uma importante proteína transmembrana que regula o fluxo de água em células específicas do cérebro e interfaces com vasos sanguíneos, dentro da pia mater e ao redor dos ventrículos (LENNON; KRYZER; PITTOCK, 2005; JARIUS et al., 2008).

A NMO é apontada como sendo a primeira doença autoimune, inflamatória e desmielinizante do SNC, para a qual um antígeno específico é reconhecido como alvo imunológico. Os eventos neurológicos ocorrem devido a reações inflamatórias provavelmente, por alterações à AQP4. A perda dessa proteína parece ser o ponto de partida para a instalação das lesões na NMO (JACOB et al., 2007, 2009 b).

Estudando as alterações anatomopatológicas presentes em material de necropsia de nove pacientes, Lucchinetti e cols (2002), observaram que a NMO caracteriza-se por lesões inflamatórias, causadas pela desmielinização extensa em vários segmentos da medula espinhal e nervos ópticos, associada à necrose e cavitação no centro da medula, com perda axonal aguda em ambas as substâncias, cinzenta e branca, com preservação periférica da mielina.

Nas lesões agudas da NMO, a hiperplasia e hialinização dos vasos são acompanhadas pela deposição de imunocomplexos e proteínas do complemento. É possível observar ainda, a extensa infiltração de células com propriedades apresentadoras de antígeno como, macrófagos, micróglia e linfócitos B, além de linfócitos T ($CD3CD4^+$ e $CD3CD8^+$), neutrófilos e eosinófilos nos infiltrados perivascularares em forma de rosetas (LUCCHINETTI et al., 2002).

Diferentes mecanismos podem estar envolvidos na patogênese das lesões na NMO. Nas doenças inflamatórias do SNC linfócitos, astrócitos, micróglia, eosinófilos e macrófagos estão entre as principais fontes de citocinas, que contribuem para regular a atividade dos elementos tanto da imunidade inata quanto adaptativa.

Nas doenças desmielinizantes mediadas por células T, são produzidos diferentes padrões de citocinas a partir de células T $CD4^+$. As células Th1 secretam IL-2, IFN- γ e TNF- α resultando na ativação de macrófagos e na produção de anticorpos com propriedades fixadoras de complemento e capazes de favorecer a citotoxicidade por meio de células T $CD3^+CD8^+$. As células Th2 secretam IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 que têm papel inibitório sobre a produção das citocinas Th1, além de estimular os linfócitos B na produção de imunoglobulinas específicas. Comparando o perfil Th1/Th2 parece haver, na forma recorrente da NMO, significativa resposta das células Th2 (NARIKAWA et al., 2006).

2.1.3 Diagnóstico

Wingerchuk e cols (2006) propuseram critérios para o diagnóstico de NMO, revisando os já existentes, observando manifestações clínicas, alterações laboratoriais e de neuroimagem. A não exclusão de lesões fora do nervo óptico e da medula espinhal e a inclusão da dosagem dos anticorpos anti-aquaporina 4, aumentaram a sensibilidade e a especificidade desses parâmetros para a confirmação diagnóstica. Deverão estar presentes os dois critérios principais e pelo menos dois dos três critérios de suporte (quadro 1).

Presença dos dois critérios principais:
Neurite óptica.
Mielite transversa.
Mais dois dentre os três critérios de suporte:
Ressonância magnética do cérebro não evidenciando critérios para o diagnóstico de esclerose múltipla.
Ressonância magnética da medula espinhal mostrando lesão contígua de três ou mais segmentos medulares.
Anticorpos anti-aquaporina 4 positivos.

Quadro 1: Critérios diagnósticos de NMO (WINGERCHUK et al., 2006)

Na presença de sinais clínicos e alterações neurorradiológicas que sugiram doença inflamatória aguda do SNC é imperioso que se estabeleça cuidadoso diagnóstico diferencial. Doenças imunomediadas, vasculares, compressivas e infecciosas devem ser afastadas antes do diagnóstico de doença desmielinizante.

A NO e MT que sustentam o diagnóstico clínico da neuromielite óptica ocorrem em surtos agudos ou subagudos, na forma monofásica ou recorrente, levando a diferentes graus de incapacidade, como já descrito anteriormente. (PAPAI-ALVARENGA et al., 2008).

As imagens da medula espinhal e do cérebro fornecidas pela RM trouxeram grande auxílio ao diagnóstico de NMO definindo as características típicas da lesão medular, revelando lesões cerebrais assintomáticas e permitindo à exclusão de outras patologias neurológicas de etiologia não desmielinizante.

As lesões inflamatórias que ocorrem na mielite transversa costumam ser identificadas na RM por extensas áreas, estendendo-se por, pelo menos, três segmentos medulares contínuos. Na fase aguda da doença essas imagens

representam a presença de edema e em estágios mais avançados da doença, atrofia da medula espinhal.

Wingerchuk (2006 b) refere que a combinação dos dois critérios radiológicos; RM da medula com imagens de lesão contígua correspondente a pelo menos três segmentos medulares e do cérebro com imagens que não sejam sugestivas de EM, conferem 94% de sensibilidade e 96% de especificidade ao diagnóstico da NMO.

Os anticorpos NMO-IgG apresentam-se como marcadores específicos para a NMO. Estudos referem que títulos séricos positivos desses anticorpos conferem boa sensibilidade e alta especificidade ao seu diagnóstico (LENNON et al., 2004; WINGERCHUCK et al., 2006; JARIUS et al., 2007).

2.1.4 Tratamento

Até o momento, ainda não se tem conhecimento de ensaios clínicos controlados e randomizados que estabeleçam um esquema terapêutico eficaz na redução da taxa de surtos da NMO, manutenção da fase de remissão e diminuição ou estabilização da incapacidade funcional do paciente. As opções terapêuticas existentes baseiam-se em estudos de séries, que utilizaram medicamentos imunossupressores tais como azatioprina, micofenolato de mofetila, mitoxantrone e rituximabe (WATANABE et al., 2007; JACOB et al., 2008, 2009; MIYAMOTO; KUSUNOBI, 2009).

A fase aguda apresenta como primeira opção de tratamento o uso de corticóide venoso em altas doses. A plasmaférese apresenta-se também como indicação para essa fase, quando não houver resposta satisfatória a corticoterapia. A causa para a sua eficácia terapêutica ainda não foi totalmente estabelecida. De acordo com alguns autores, a melhora dos sintomas visuais e a recuperação funcional após as sessões de plasmaférese, podem estar relacionadas à diminuição dos níveis séricos dos anticorpos NMO-IgG e de imunocomplementos, responsáveis pelo processo inflamatório existente (WATANABE et al. 2007; MIYAMOTO. KUSUNOBI, 2009).

A Azatioprina é um imunossupressor amplamente utilizado, associado ou não à corticoterapia. Seu uso foi aprovado para outras doenças autoimunes,

apresentando razoável eficácia na redução da frequência dos surtos, melhora da incapacidade funcional assim como, na redução dos títulos dos anticorpos NMO-IgG (CREE, 2008; JACOB et al., 2008).

O Micofenolato de Mofetila é um derivado do ácido micofenólico, inibidor reversível da inosina monofosfato desidrogenase que está envolvida na síntese de nucleotídeos da guanosina, dos quais os linfócitos T e B são exclusivamente dependentes para se proliferarem, exercendo um efeito inibidor sobre a síntese dos autoanticorpos NMO-IgG. É uma substância usada de rotina nos transplantes renais e cardíacos e em diversas doenças autoimunes, inclusive a EM. Apresenta menos efeitos colaterais que outros agentes imunossupressores e a vantagem da administração oral (JACOB et al., 2009).

O Mitoxantrone, imunossupressor também aprovado para o tratamento da EM, é apontado por alguns autores, como agente eficaz na redução da frequência dos eventos e na melhora da incapacidade motora e visual dos pacientes. Seu efeito supressivo sob o sistema imune atinge tanto os macrófagos como as células B (WEINSTOCK GUTTMAN et al., 2006).

O Rituximabe, anticorpo monoclonal contra as células B CD20⁺, mostrou benefício reduzindo a frequência dos surtos e estabilizando ou mesmo reduzindo os escores que avaliam a incapacidade dos pacientes. A necessidade de infusão venosa, o risco de infecções oportunistas e a refratariedade observada em alguns pacientes limitam o seu uso, principalmente, como droga de primeira escolha (JACOB et al., 2008, 2009).

2.2 NMO E DOENÇAS AUTOIMUNES

As doenças autoimunes ocorrem por falha da autotolerância e subsequente resposta imune contra antígenos próprios. Representam um grupo de doenças clinicamente heterogêneas e muito complexas, onde os fatores determinantes das manifestações clínicas e patológicas são o tipo de resposta imune, que causa a lesão tecidual, a natureza e a localização do antígeno, que é o alvo dessa resposta.

Alguns autores referem à associação entre NMO e doenças autoimunes sistêmicas e órgão-específicas, assim como, a associação com autoanticorpos séricos, mesmo na ausência de suas manifestações clínicas (De SEZE et al., 2002;

WINGERCHUCK, 2006 a, b; PITTOCK et al., 2008). Lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Sjögren (SS), miastenia gravis (MG) e doença tireoideana são as doenças autoimunes mais frequentemente descritas como possíveis associações (WINGERCHUCK et al., 1999; PAPAIS-ALVARENGA et al., 2002; GHEZZI et al., 2004; BICHUETTI et al., 2008).

Por meio de revisão da literatura médica foram localizados estudos que descrevem a associação entre NMO e doenças tireoideanas (quadro 2).

AUTOR	PAIS	ESTUDO	AMOSTRA	METODOLOGIA	RESULTADOS
O'RIORDAN et al., 1996	Reino Unido	Observacional retrospectivo	12 casos de NMO	Registro médico	AAT em 4 pacientes
VERNANT et al., 1997	Martinica	Relato de casos	8 mulheres afrodescendentes com NMOR + endocrinopatias	Dosagens hormonais	Hipotireoidismo em 4 pacientes
WINGERCHUCK et al., 1999	EUA	Observacional ambidirecional	48 casos de NMOR	Registro médico	Hipotireoidismo em 9 pacientes
De SEZE et al., 2002	França	Observacional retrospectivo	13 casos de NMO	Registro médico	Hipotireoidismo em 2 pacientes
PAPAIS-ALVARENGA et al., 2002	Brasil	Observacional prospectivo	22 casos de NMOR	Dosagens hormonais e AAT	Hipotireoidismo em 1 paciente
GHEZZI et al., 2004	Itália	Observacional retrospectivo.	46 casos de NMOR	Registro médico.	TH em 4 pacientes
FURUKAWA et al., 2006	Japão	Relato de casos	2 mulheres com NMO + MG	Dosagens séricas de AAT	DTA nas 2 pacientes
PETRAVIC et al., 2006	Croácia	Relato de caso	mulher caucasiana com NMO	Registro médico Dosagens hormonais e AAT	Hipotireoidismo na gravidez HT e AAT em níveis normais
McKEON et al., 2008	EUA	Observacional ambidirecional	75 crianças e adolescentes NMO-IgG positivos	Dosagens séricas de AAT.	DTA em 13 pacientes
PITTOCK et al., 2008	EUA	Observacional retrospectivo	78 casos de NMO	Registro médico	DTA em 13 pacientes
PAIRA et al., 2010	Argentina	Relato de casos	mulher com NMO	Registro médico	TH
NAGAISH et al., 2011	Japão	Observacional ambidirecional	28 casos de NMO	Registro médico	DT em 4 pacientes

Legenda: NMO - neuromielite óptica; NMOR - neuromielite óptica recorrente; DTA - doença tireoideana autoimune; HT - hormônios tireoideanos; AAT - anticorpos antitireoideanos; MG - miastenia gravis; TH - tireoidite de Hashimoto; DT - doença tireoideana.

Quadro 2: Estudos sobre associação de NMO e doenças tireoideanas

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a prevalência de autoimunidade e disfunção tireoideana primária em pacientes com neuromielite óptica, atendidos no ambulatório de doenças desmielinizantes do Serviço de Neurologia do Hospital da Lagoa, no Rio de Janeiro.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever as características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com neuromielite óptica.

Avaliar a prevalência de autoimunidade tireoideana em pacientes com neuromielite óptica.

Avaliar a prevalência de disfunção tireoideana primária em pacientes com neuromielite óptica.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal e descritivo.

4.2 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, conforme MEMO CEP N° 36/2006.

4.3 CASUÍSTICA

Foram inicialmente selecionados 46 pacientes, que apresentavam manifestações neurológicas compatíveis com neurite óptica e/ou mielite, atendidos no ambulatório de doenças desmielinizantes do Serviço de Neurologia do Hospital da Lagoa, Rio de Janeiro, no período entre setembro de 2010 e maio de 2011, que aceitaram participar da pesquisa assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A).

4.3.1 Critérios de Inclusão

Pacientes com idade entre 12 e 80 anos.

Pacientes de ambos os sexos com o diagnóstico de NMO, segundo os critérios de Wingerchuk e colaboradores, revisão 2006.

4.3.2 Critérios de Exclusão

Pacientes com síndromes do complexo NMO parciais.

4.4 MÉTODOS

4.4.1 Avaliação clínica

Foi preenchido um questionário de avaliação clínica (APÊNDICE B), no qual foram registradas as seguintes variáveis:

Dados demográficos

Idade: foi considerada a idade completa, em anos, no dia do preenchimento do questionário;

Idade no início da doença: ocorrência do evento índice;

Gênero: feminino ou masculino; e

Etnia: branca ou afro-brasileira, considerando a informação da ancestralidade de até duas gerações (BRUM et al., 2007).

Dados clínicos

Curso da NMO: monofásica ou recorrente;

Evento índice: neurite óptica ou mielite transversa;

Sinais e sintomas sugestivos de doença tireoideana;

Medicações em uso; e

Doenças pregressas e familiares: história de doença tireoideana e/ou autoimune sistêmica.

4.4.2 Procedimentos de coleta de sangue

Após o preenchimento do questionário, procedia-se a coleta de 8 ml de sangue de cada paciente, em tubo VACUETTE sem anticoagulante, com gel ativador da coagulação, por venopunção no período da tarde, observando-se o mínimo de quatro horas de jejum. Imediatamente, acondicionava-se o tubo em

recipiente de isopor entre almofadas de gelo. Posteriormente, era realizada a centrifugação em 3800 RPM, durante 5 minutos, para obtenção de no mínimo 2 ml de soro, necessários para a realização dos exames.

O soro era armazenado e congelado no freezer do laboratório de análises clínicas do HUGG. Em no máximo 24 horas, envia-se o soro congelado ao Laboratório Sérgio Franco Medicina Diagnóstica para a realização das dosagens do TSH, T4L, dos anticorpos anti-TPO e TRAb.

4.4.3 Avaliação laboratorial

O TSH foi dosado pelo método Eletroquimioluminescência, tendo como valor de referência 0,3 a 5,0 mcUI/mL (Modular E170). Sensibilidade analítica de 0,005mcUI/mL, variação intra-ensaio de 3,0% e inter-ensaio de 3,6%.

A dosagem de T4L foi realizada pelo método Eletroquimioluminescência, com o valor de referência 0,8 a 1,9 ng/dL (Modular E170). Sensibilidade analítica de 0,023 ng/dL, variação intra-ensaio de 2,9% e inter-ensaio de 6,6%.

Os anticorpos anti-TPO foram dosados pelo método Eletroquimioluminescência com valor de referência de até 34 U/mL (Modular E170). Sensibilidade analítica de 5,0 U/mL, variação intra-ensaio de 5,1% e inter-ensaio de 6,1 %.

Utilizou-se o método Eletroquimioluminescência para a dosagem dos anticorpos TRAb com valor de referência de até 1,75 UI/L (Modular E170). Sensibilidade analítica de 0,3 UI/L, variação intra-ensaio de 5,1 % e inter-ensaio de 8,7%.

Definimos como disfunção tireoideana qualquer alteração nos níveis séricos do TSH, independentemente dos valores de referência (VR) de normalidade para o método utilizado, dos níveis de T4L e dos valores dos anticorpos antitireoideanos observados. Considerou-se hipotireoidismo subclínico os valores do TSH > 5,0 mcUI/mL e T4L dentro dos limites de normalidade; hipotireoidismo primário TSH > 5,0 mcUI/mL e T4L < 0,8 ng/dL; hipertireoidismo subclínico TSH < 0,3 mcUI/mL e T4L dentro dos limites de normalidade e hipertireoidismo TSH < 0,3 mcUI/mL e T4L > 1,9 ng/dL.

A autoimunidade tireoideana foi considerada presente quando os níveis de anticorpos ultrapassaram o limite superior do valor de referência para o método utilizado.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram digitados e processados no programa SPSS (Statistical Package for the Social Science), ano 2005, (versão 14.0). As variáveis categóricas foram apresentadas em valores absolutos e relativos. As variáveis quantitativas foram apresentadas como médias, desvios-padrão, medianas, valores mínimos e máximos.

5 RESULTADOS

Dos 46 pacientes inicialmente selecionados, 13 foram excluídos por não apresentarem o diagnóstico confirmado de NMO. Compuseram a população estudada 33 pacientes.

Na tabela 1 encontram-se relacionados os dados demográficos, clínicos e laboratoriais, dos pacientes incluídos neste estudo.

Tabela 1: Dados demográficos, clínicos e laboratoriais

P	IA	G	E	NMO	II	EI	HPP	HFAM	TSH	T4I	ATPO	TRAb
1	40	F	Ab	M	37	NO	N	N	1,39	0,80	20,2	< 0,3
2	15	F	Ab	M	13	MT	N	N	3,86	1,20	6,9	0,3
3	58	F	Ab	R	55	MT	N	Vitiligo	1,92	1,00	7,8	0,9
4	36	F	Ab	R	34	NO	N	N	1,42	1,10	5,0	0,8
5	49	F	B	R	30	NO	N	SS	1,62	1,10	5,0	0,5
6	41	M	B	R	30	NO	N	N	1,63	1,00	9,8	1,3
7	52	F	B	R	46	MT	N	N	3,50	1,10	7,4	1,4
8	44	F	B	R	38	NO	N	N	2,31	0,80	6,5	0,7
9	32	F	Ab	R	23	NO	N	N	5,51	1,00	7,2	1,3
10	43	F	Ab	R	31	MT	N	N	4,10	0,90	7,8	1,0
11	31	F	B	R	28	NO	N	N	2,17	1,00	9,5	0,3
12	58	F	Ab	R	55	NO	N	N	1,94	1,20	6,8	< 0,3
13	31	F	Ab	R	24	MT	N	N	7,02	1,00	421,4	0,3
14	71	M	Ab	R	56	MT	N	LES	2,13	1,70	5,0	< 0,3
15	35	F	Ab	R	29	MT	N	N	2,62	0,80	13,5	< 0,3
16	59	M	Ab	R	45	MT	N	LES/Hipot	2,50	1,00	8,0	0,6
17	15	F	Ab	R	12	MT	N	N	3,99	1,20	12,9	1,7
18	29	F	Ab	R	25	NO	N	Vitiligo	0,94	1,20	11,1	1,1
19	41	F	Ab	M	37	MT	N	N	0,80	1,02	8,0	1,0
20	42	F	Ab	R	34	MT	N	N	1,64	0,90	7,5	0,3
21	48	F	Ab	R	34	MT	N	N	1,60	1,00	5,5	0,9
22	40	F	Ab	R	34	MT	N	N	2,30	1,40	9,2	0,4
23	54	F	B	R	48	MT	N	Vitiligo	0,72	1,00	5,4	0,3
24	56	F	B	R	27	NO	N	N	1,03	1,00	6,2	0,4
25	56	F	Ab	R	54	NO	N	N	0,62	0,90	7,0	< 0,3
26	46	F	Ab	R	27	NO	N	LES	1,12	1,10	11,3	< 0,3
27	40	M	Ab	M	40	MT	Hipot	Hipot	1,46	1,70	473,1	0,3
28	30	F	Ab	R	22	NO	N	Hipot	0,86	0,90	5,0	0,3
29	42	F	Ab	M	41	NO	N	N	0,80	1,20	6,7	1,5
30	32	F	Ab	R	26	MT	N	N	2,99	1,20	5,0	0,3
31	47	F	Ab	M	41	NO	N	N	2,57	1,50	9,1	< 0,3
32	50	F	Ab	R	38	MT	N	N	1,77	1,30	12,9	0,8
33	50	F	Ab	R	24	MT	N	N	1,64	1,20	17,0	1,3

Legenda: P - paciente; IA - idade atual; G - gênero; E - etnia; NMO - neuromielite óptica; II - idade no início da doença; EI - evento índice; TSH - hormônio estimulante da tireóide (VR 0,3 - 5,0 mcUI/mL); T4I - tiroxina livre (VR 0,8 - 1,9 ng/dL); ATPO - anticorpos anti-tireoperoxidase (VR > 34 U/mL); TRAb - anticorpos anti-receptor do TSH (VR > 1,75 UI/L); HPP - história patológica pregressa; HFAM - história familiar; F - feminino; M - masculino; B - branca; Ab - afro-brasileira; M - NMO monofásica; R - NMO recorrente; NO - neurite óptica; MT - mielite transversa; N - não; Hipot - hipotireoidismo; SS - síndrome de Sjögren; LES - lúpus eritematoso sistêmico.

5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

A idade dos pacientes com NMO no início da doença variou entre 12 e 56 anos, com média de $34,36 \pm 11,37$ anos e mediana de 34 anos. No momento da pesquisa, a idade dos pacientes variou entre 15 e 71 anos, sendo a média de $42,82 \pm 12,28$ anos e a mediana de 42 anos.

Em relação ao gênero houve predomínio do sexo feminino, com 29 (87,9%) mulheres e 4 (12,1%) homens. Classificamos 7 pacientes (21,2%) como pertencendo a etnia branca e 26 (78,8%) afro-brasileira.

A tabela 2 apresenta a frequência das características demográficas na população estudada.

Tabela 2: Frequência das características demográficas

VARIÁVEL	N(33)	%
IDADE NO INÍCIO DA DOENÇA		
12 - 20 anos	2	6,1
21 - 30 anos	12	36,4
31 - 40 anos	10	30,3
41 - 50 anos	5	15,2
51 - 60 anos	4	12,1
IDADE ATUAL DOS PACIENTES		
12 - 20 anos	2	6,1
21 - 30 anos	2	6,1
31 - 40 anos	9	27,3
41 - 50 anos	12	36,4
51 - 60 anos	7	21,2
61 - 70 anos	0	0
71 - 80 anos	1	3,0
GÊNERO		
Masculino	4	12,1
Feminino	29	87,9
ETNIA		
Afro-brasileira	26	78,8
Branca	7	21,2

5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Analisando a evolução clínica da NMO, 6 pacientes (18,2%) apresentaram a forma monofásica e 27 (81,8%) a forma recorrente.

Neurite óptica foi a primeira manifestação da doença desmielinizante em 15 pacientes (45,4%) e mielite transversa em 18 pacientes (54,6%).

Em relação à coexistência de doenças autoimunes, apenas 1 paciente (3,0%) informou apresentar doença tireoideana prévia e nenhuma doença autoimune sistêmica. Entretanto, quanto a história familiar, 3 pacientes (9,1%) relataram a presença de doença tireoideana, sendo os 3 casos de hipotireoidismo. A presença de doença autoimune sistêmica familiar, foi confirmada por 7 pacientes (21,2%), sendo 3 LES, 3 vitiligo e 1 SS.

A tabela 3 apresenta a frequência das características clínicas na população estudada.

Tabela 3: Frequência das características clínicas

VARIÁVEL	N (33)	%
CURSO DA NMO		
NMOM	6	18,2
NMOR	27	81,8
EVENTO ÍNDICE		
NO	15	45,4
MT	18	54,6
DOENÇA TIREOIDEANA		
HPP	1	3,0
HFAM	3	9,1
DOENÇA AUTOIMUNE SISTÊMICA		
HPP	0	0
HFAM	7	21,2

5.3 CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS

Na avaliação da função tireoideana, observamos que os valores do TSH variaram entre 0,62 e 7,02 mcUI/mL, sendo a média dos valores de $2,19 \pm 1,42$ mcUI/mL e a mediana de 1,17 mcUI/mL.

Hipotireoidismo subclínico foi diagnosticado em 2 pacientes do sexo feminino (6,1%), que apresentaram valores do TSH fora do VR para o método (TSH = 5,51 e 7,02 mcUI/mL).

Os valores de T4L variaram entre 0,8 e 1,7 ng/dL. A média dos valores foi de $1,1 \pm 0,22$ ng/dL e a mediana foi de 1,02 ng/dL. Um paciente do sexo masculino (3,0%), com o diagnóstico prévio de hipotireoidismo primário, encontrava-se em uso regular de hormônio tireoideano tendo sido, por isto, apesar de apresentar os

valores do TSH e T4L dentro da normalidade, incluído como hipotireoidismo primário.

Na análise dos resultados de prevalência dos anticorpos anti-TPO, encontramos valores positivos em 2 pacientes (6,1%), 1 do sexo feminino e 1 masculino (anti-TPO = 421,4 e 473,1 U/mL). Em relação aos anticorpos TRAb, nenhum paciente apresentou valor alterado para o método utilizado.

A tabela 4 apresenta a frequência das características laboratoriais, quanto à função e autoimunidade tireoideana, na população estudada.

Tabela 4: Frequência das características laboratoriais

VARIÁVEL	N(33)	%
TSH (VR 0,3 - 5,0 mcUI/mL)		
Hipotireoidismo subclínico	2	6,1
Hipertireoidismo subclínico	0	0
T4I (VR 0,8 - 1,9 ng/dL)		
Hipotireoidismo primário	1	3,0
Eutireoidismo	30	90,9
Hipertireoidismo primário	0	0
ATPO (VR >34 U/mL)	N(33)	%
Positivo	2	6,1
Negativo	31	93,9
TRAb (VR > 1,75 UI/L)		
Positivo	0	0
Negativo	33	100

6 DISCUSSÃO

O objetivo principal deste estudo foi avaliar a prevalência de autoimunidade e disfunção tireoideana primária em pacientes com neuromielite óptica. A intenção de realizar esta pesquisa surgiu quando, ao analisar a metodologia de estudos referentes ao tema, constatamos não haver confirmação clínica ou laboratorial que apontasse para uma definição ou comprovação diagnóstica da doença tireoideana apresentada pelos pacientes com NMO.

A associação entre NMO e doença tireoideana autoimune começou a ser referida na literatura médica a partir da década de 90, com o trabalho de O'RIORDAN e cols (1996), no qual era mencionada a presença de anticorpos antitireoideanos em parte dos pacientes estudados. Outros estudos de série se seguiram referindo diagnósticos de hipotireoidismo (VERNANT et al., 1997; WINGERCHUK et al., 1999; PAPAIS-ALVARENGA et al., 2002; De SEZE et al., 2002), tireoidite de Hashimoto (GHEZZI et al., 2004) e doença tireoideana autoimune não especificada (McKEON et al., 2008; PITTOCK et al., 2008; NAGAISHI et al., 2011), associados a NMO.

Esta dissertação apresenta dados referentes à função e autoimunidade tireoideana em uma série de 33 pacientes brasileiros com NMO. A importância deste estudo reside no fato de ser o primeiro a avaliar a prevalência de doença tireoideana autoimune em pacientes com NMO, utilizando simultaneamente investigação clínica e laboratorial, empregando desenho metodológico específico para essa avaliação.

As características demográficas e clínicas da população estudada mostraram-se semelhantes a alguns dos estudos descritos anteriormente. Houve predomínio do sexo feminino (87,9%) e da etnia afro-brasileira (78,8%). A média de idade, no momento do evento índice, situou-se na terceira década de vida. Analisando o curso clínico da NMO, a forma recorrente foi a de maior prevalência (81,8%).

O diagnóstico clínico de doença tireoideana pode ser considerado pela presença de fadiga, depressão, nervosismo, alterações no peso corporal, ritmo cardíaco, sono, fâneros, entre outros. Algumas dessas manifestações em especial a fadiga, sintoma mais frequentemente citado na nossa série, pode estar presente na NMO. Não foi, por isto, possível determinar nesta série pelo inventário clínico, o diagnóstico de doença tireoideana.

Para a investigação laboratorial de disfunção e doença tireoideana autoimune utilizamos as dosagens do TSH, T4L e dos anticorpos antitireoideanos. A não exclusão dos pacientes em uso de medicamentos que interferem na função tireoideana, deveu-se ao desenho do estudo. Na análise dos resultados, encontramos a prevalência de hipotireoidismo em 9,1% dos pacientes, com o predomínio de hipotireoidismo subclínico em 6,1% e de autoimunidade tireoideana em 6,1% dos pacientes. Em relação à disfunção, os nossos resultados apresentaram-se semelhantes aos descritos no primeiro grande estudo epidemiológico de prevalência de doença tireoideana realizado na comunidade de Whickham no Reino Unido, onde foram avaliados 2779 indivíduos mostrando a prevalência de hipotireoidismo primário em 5,0% das mulheres e 2,8% dos homens (TUNBRIDGE et al., 1977). Também no estudo NHANES III (HOLLOWELL et al., 2002), que avaliou mais de 17000 pessoas nos EUA, com e sem diagnóstico prévio de doença tireoideana, foi demonstrada a prevalência de hipotireoidismo em 4,6% dos casos. Destes, 4,3% eram na forma subclínica.

Quanto à autoimunidade, o estudo Whickham apontou a prevalência de anticorpos antitireoideanos positivos em 11,2% das mulheres e 2,8% dos homens. No NHANES III a prevalência de anticorpos anti-TPO, nos indivíduos sem doença tireoideana, foi de 11,3%. As faixas etárias superiores a 50 anos e a etnia caucasiana apresentaram maior prevalência de doença tireoideana autoimune. A diferença dessa prevalência em relação à nossa série, pode estar relacionada ao fato dos nossos pacientes, em sua maioria, pertencerem à etnia afro-brasileira e a uma faixa etária mais jovem.

No estudo de seguimento de 20 anos da população de Whickham, que avaliou 1882 das 2779 pessoas anteriormente estudadas (VANDERPUMP et al., 1995), foi determinado que o risco de desenvolver hipotireoidismo primário era de 2,6% ao ano, em pessoas que apresentavam elevação nos níveis de TSH e de 2,1% nos indivíduos com títulos positivos de anticorpos antitireoideanos. O estudo NHANES III demonstrou que a evolução para hipotireoidismo primário encontrava-se significativamente associada aos valores positivos dos anticorpos anti-TPO, considerando a presença destes marcadores como dado preditor da evolução para a disfunção glandular. Correlacionando autoimunidade e disfunção tireoideana, dois pacientes da nossa série com o diagnóstico de hipotireoidismo, também apresentaram títulos de anticorpos antitireoideanos positivos.

Outro aspecto observado neste estudo foi a presença de familiares com doenças autoimunes tireoideanas (9,1%) e sistêmicas (21,2%), sendo hipotireoidismo, lúpus eritematoso sistêmico, vitiligo e síndrome de Sjögren, as doenças citadas. As informações fornecidas pelos pacientes confirmam as observações feitas por alguns autores sobre a coexistência de doenças autoimunes em membros de uma mesma família (WINGERCHUK et al., 2006; PITTOCK et al., 2008; BOELAERT et al., 2010).

Na nossa série, a associação de tireoidite de Hashimoto e hipotireoidismo, foi diagnosticada em dois pacientes afro-brasileiros (casos 13 e 27). O primeiro era uma mulher de 31 anos, com o diagnóstico de NMOR há sete anos, queixando-se de fadiga, apresentando déficit visual unilateral grave e sem sequelas motoras. Em relação à intervenção terapêutica, não fazia uso de imunossupressores, relatando que se encontrava há 10 meses sem corticoterapia. Não informou a ocorrência de doenças autoimunes familiares, desconhecendo a história pessoal de doença tireoideana. Considerando tratar-se de hipotireoidismo subclínico com discreta elevação do valor do TSH, não havia, no momento, indicação de reposição hormonal. Porém, em função da presença de marcadores de autoimunidade tireoideana, a paciente foi orientada quanto à necessidade do acompanhamento clínico e laboratorial. Ao contrário no segundo caso, um homem de 40 anos, o diagnóstico de hipotireoidismo precedeu ao de NMO monofásica, diagnosticada há quatro meses. O paciente apresentava fadiga, déficit visual unilateral leve e grave sequela motora, sendo que há quase dez anos usava hormônio tireoideano, encontrando-se sem corticoterapia há um mês. Quanto a história familiar, relatou que a mãe também apresentava hipotireoidismo primário.

Um terceiro paciente (caso 9), também afrobrasileira, apresentou hipotireoidismo subclínico sem a presença de marcadores de autoimunidade tireoideana. Somente o acompanhamento longitudinal da paciente poderá confirmar esses resultados, pois os mesmos podem corresponder ao fato que ocasionalmente, a doença tireoideana autoimune mostra-se com valores negativos de anticorpos antitireoideanos (DEMERS et al., 2003), ou que a disfunção glandular diagnosticada não apresenta etiologia autoimune (KOSTOGLU-ATHANASSIOU et al., 2010), ou ainda, dever-se a um resultado falso positivo.

Uma das limitações deste estudo é o número pequeno de pacientes, fato também observado em alguns estudos de série (O'RIORDAN et al., 1996;

VERNANT et al., 1997; PAPAIS-ALVARENGA et al., 2002; De SEZE et al., 2002; GHEZZI et al., 2004). No julgamento dessa questão pode-se considerar, todavia, tratar-se a NMO de doença rara, com critérios diagnósticos recém estabelecidos, onde o intervalo entre os eventos índices pode ser de até 20 anos, dificultando a definição do diagnóstico em curto prazo.

A autora sugere a realização de estudos prospectivos com maior tamanho populacional e o acompanhamento em longo prazo desta coorte, com a finalidade de ampliar as observações dos parâmetros clínicos e sorológicos de autoimunidade, tireoideana e sistêmica, possibilitando assim, determinar a real prevalência das doenças autoimunes em pacientes com NMO.

7 CONCLUSÃO

A população estudada foi composta, na sua maioria, por mulheres afro-brasileiras com média de idade, no início da doença, em torno de 34 anos. Foi observada maior frequência na forma recorrente da NMO e na mielite transversa, como evento índice.

Nesta série do Rio de Janeiro com NMO, foi possível estabelecer a prevalência de autoimunidade tireoideana em 6,1% dos pacientes e disfunção tireoideana em 9,1% dos pacientes estudados.

REFERÊNCIAS

BICHUETTI, D.B.; BARROS, T.M.; OLIVEIRA, E.M., ANNES, M., GABBAI, A.A. Demyelinating disease in patients with myasthenia gravis. *Arq Neuropsiquiatr.*, São Paulo, v. 66, n. 1, p. 5-7, 2008.

BOELAERT, K.; NEWBY, P.R.; SIMMONDS, M.J.; HOLDER, R.L.; CARR-SMITH, J.D.; HEWARD, J.M.; MANJI, N.; ALLAHABADIA, A.; ARMITAGE, M.; CHATTERJEE, K.V.; LAZARUS, J.H.; PEARCE, S.H.; VAIDYA, B.; GOUGH, S.C.; FRANKLYN, J.A. Prevalence and relative risk of other autoimmune disease in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med.*, [S.l.], v. 123, n. 2, p. 183-189, 2010.

BRENT, G.A. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, [S.l.], v. 20, n. 7, p. 755-761, 2010.

BRETZ, J.D.; BAKER, J.R. Apoptosis and autoimmune thyroid disease: following a trail to thyroid destructing? *Clin Endocrinol.*, [S.l.], v. 55, p. 1-11, 2001.

BRUM, D.G.; BARREIRA, A.A.; LOUZADA-JUNIOR, P.; MENDES-JUNIOR, C.T.; DONADI, E.A. Association of the HLA-DRB1*15 allele group and the DRB1*1501 and DRB1*1503 alleles with multiple sclerosis in White and Mulatto samples from Brazil. *J Neuroimmunol.*, [S.l.], v. 189, n. 1-2, p. 118-124, 2007.

CAMPBELL, P.N.; DONIACH, D.; HUDSON, R.V.; ROITT, I.M. Autoantibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). *Lancet*, [S.l.], v. 2, p. 820-821, 1956.

CREE, B. Neuromyelitis optica: diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.*, [S.l.], v. 8, n. 5, p. 427-433, 2008.

DEMERS, L.M.; SPENCER, C.A. Thyroid autoantibodies (TPOAb, TgAb and TRAb). *Thyroid*, [S.l.], v. 13, n. 1, p. 45-56, 2003.

DEVIC, E. Myelite subaigue compliquee de neurite optique. *Bull Med.*, [S.l.], v. 8, p. 1033-1034, 1894.

De SEZE, J.; STOJKOVIC, T.; FERRIBY, D.; GAUVRIT, J.Y.; MONTAGNE, C.; MOUNIER-VEHIER, F.; VERIER, A.; PRUVO, J.P.; HACHE, J.C.; VERMERSCH, P. et al. Devic's neuromyelitis optica: clinical, laboratory, MRI and outcome profile. *J Neurol Sci.*, [S.l.], v. 197, p. 57-61, 2002.

FURUKAWA, Y.; YOSHIKAWA, H.; YACHIEC, A.; YAMADA, M. Neuromyelitis optica associated with myasthenia gravis: characteristic phenotype in Japanese population. *Eur J Neurol.*, [S.I.], v. 13, p. 655-658, 2006.

GAULT, F. De la neuromyéélite optique aiguë. *Thèse Lyon, France*; 1894.

GHEZZI, A.; BERGAMASCHI, R.; MARTINELLI, V.; TROJANO, M.; TOLA, M.R.; MERELLI, E.; MANCARDI, L.; GALLO, P.; FILIPPI, M.; ZAFFARONI, M.; COMI, G. Clinical characteristics course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol.*, [S.I.], v. 251, p. 47-52, 2004.

HOLLOWELL, J.G.; STAEHLING, N.W.; FLANDERS, W.D.; HANNON, W.H.; GUNTER, E.W.; SPENCER, C.A.; BRAVERMAN, L.E. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocr Metab.*, [S.I.], v. 87, n. 2, p. 489-499, 2002.

JACOB, A. Neuromyelitis optica - an update: 2007-2009. *Ann Indian Acad Neurol.*, [S.I.], v. 12, n. 4, p. 231-237, 2009.

JACOB, A.; WEINSHENKER, B.G.; VIOLICH, I.; MCLINSKEY, N.; KRUPP, L.; FOX, R.J.; WINGERCHUK, D.M.; BOGGILD, M.; CONSTANTINESCU, C.S.; MILLER, A.; DE ANGELIS, T.; MATIELLO, M.; CREE, B.A. Treatment of Neuromyelitis Optica with Rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol.*, [S.I.], v. 65, n. 11, p. 1443-1448, 2008.

JACOB, A.; MATIELLO, M.; WINGERCHUK, D.M.; LUCCHINETTI, C.F.; PITTOCK, S.J.; WEINSHENKER, B.G. Neuromyelitis optica: Changing concepts. *J Neuroimmunol.*, [S.I.], v. 187, n. 1-2, p. 126-138, 2007.

JACOB, A.; MATIELLO, M.; WEINSHENKER, B.G.; WINGERCHUK, D.M.; LUCCHINETTI, C.; SHUSTER, E.; CARTER, J.; KEEGAN, B.M.; KANTARCI, O.H.; PITTOCK, S.J. Treatment of Neuromyelitis Optica with Mycophenolate Mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol.*, [S.I.], v. 66, n. 9, p. 1128-1133, 2009.

JACOBSON, E.M.; TOMER, Y. The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor, and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: back to the future. *J Autoimmun.*, [S.I.], v. 28, p. 85-98, 2007.

JARIUS, S.; FRANCIOTTA, D.; BERGAMASCHI, R.; WRIGHT, H.; LITTLETON, E.; PALACE, J.; HOHLFELD, R.; VINCENT, A. NMO-IgG in the diagnosis of neuromyelitis optica. *Neurology*, [S.I.], v. 68, n. 13, p. 1076-1077, 2007.

JARIUS, S.; PAUL, F.; FRANCIOTTA, D.; WATERS, P.; ZIPP, F.; HOHLFELD, R.; VINCENT, A.; WILDEMANN, B. Mechanisms of Disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *Nat Clin Pract Neurol.*, [S.I.], v. 4, n. 4, p. 202-214, 2008.

KOSTOGLOU-ATHANASSIOU, I.; NTALLES, K. Hypothyroidism - new aspects of an old disease. *Hippokratia*, [S.I.], v. 14, n. 2, p. 82-87, 2010.

LENNON, V.A.; KRYZER, T.J.; PITTOCK, S.J.; VERKMAN, A.S.; HINSON, S.R. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med.*, [S.I.], v. 202, n. 4, p. 473-477, 2005.

LENNON, V.A.; WINGERCHUK, D.M.; KRYZER, T.J.; PITTOCK, S.J.; LUCCHINETTI, C.F.; FUJIHARA, K.; NAKASHIMA, I.; WEINSHENKER, B.G. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*, [S.I.], v. 364, n. 9451, p. 2106-2112, 2004.

LUCCHINETTI, C.F.; MANDLER, R.N.; MCGAVERN, D.; BRUCK, W.; GLEICH, G.; RANSOHOFF, R.M.; TREBST, C.; WEINSHENKER, B.G.; WINGERCHUK, D.M.; PARISI, J.E.; LASSMANN, H. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*, [S.I.], v. 125, p. 1450-1461, 2002.

MANDLER, R.N.; DAVIS, L.E.; JEFFERY, D.R.; KORNFELD, M. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol.*, [S.I.], v. 34, n. 2, p. 162-168, 1993.

MCKEON, A.; LENNON, V.A.; LOTZE, T.; TENENBAUM, S.; NESS, J.M.; RENSEL, M.; KUNTZ, N.L.; FRYER, J.P.; HOMBURGER, H.; HUNTER, J.; WEINSHENKER, B.G.; KRECKE, K.; LUCCHINETTI, C.F.; PITTOCK, S.J. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology*, [S.I.], v. 71, p. 93-100, 2008.

McLACHLAN, S.M.; NAGAYAMA, Y.; PICHURIN, P.N.; MIZUTORI, Y.; CHEN, C.R.; MISHARIN, A.; ALIESKY, H.A.; RAPOPORT, B. The link between Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: a role for regulatory T cells. *Endocrinology*, [S.I.], v. 148, n. 12, p. 5724-5733, 2007.

McLACHLAN, S.M.; RAPOPORT, B. Thyroid peroxidase as an autoantigen. *Thyroid*, [S.I.], v. 17, n. 10, p. 939-948, 2007.

MIYAMOTO, K.; KUSUNOBI, S. Intermittent Plasmapheresis Prevents Recurrence in Neuromyelitis Optica. *Ther Apher Dial.*, [S.I.], v. 13, n. 6, p. 505-508, 2009.

NAGAISHI, A.; TAKAGI, M.; UMEMURA, A.; TANAKA, M.; KITAGAWA, Y.; MATSUI, M.; NISHIZAWA, M.; SAKIMURA, K.; TANAKA, K. Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [S.I.], jun. 2011.

NARIKAWA, K.; MISU, T.; FUJIHARA, K.; NAKASHIMA, I.; SATO, S.; ITOYAMA, Y. Soluble CD26 and CD30 levels in CFS and sera of patients with relapsing neuromyelitis óptica. *J Neurol.*, [S.I.], v. 253, p. 111-113, 2006.

O'RIORDAN, J.I.; GALLAGHER, H.L.; THOMPSON, A.J.; HOWARD, R.S.; KINGSLEY, D.P.; THOMPSON, E.J.; MCDONALD, W.I.; MILLER, D.H. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [S.I.], v. 60, p. 382-387, 1996.

PAIRA, S.; BENEGAS, M.; ORTIZ, A.; UÑA, C.; RILLO, O.; MANNUCI, P.; ALLIEVI, A. Association of neuromyelitis optic (NMO) with autoimmune disorders: report of two cases and review of the literature. *Clin Rheumatol.*, [S.I.], v. 29, p. 1335-1338, 2010.

PAPAI-ALVARENGA, R.M.; CARELLOS, S.C.; ALVARENGA, M.P.; HOLANDER, C.; BICHARA, R.P.; THULER, L.C. Clinical course of optic neuritis in patients with relapsing neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol.*, [S.I.], v. 126, n. 1, p. 12-16, 2008.

PAPAI-ALVARENGA, R.M.; MIRANDA-SANTOS, C.M.; PUCCIONI-SOHLER, M.; DE ALMEIDA, A.M.; OLIVEIRA, S.; BASILIO DE OLIVEIRA, C.A.; ALVARENGA, H.; POSER, C.M. Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [S.I.], v. 73, p. 429-435, 2002.

PETRAVIĆ, D.; HABEK, M.; SUPE, S.; BRINAR, V.V. Recurrent optic neuromyelitis with endocrinopathies: a new syndrome or just a coincidence? *Mult Scler.*, [S.I.], v. 12, n. 5, p. 670-673, 2006.

PITTOCK, S.J.; LENNON, V.A.; DE SEZE, J.; VERMERSCH, P.; HOMBURGER, H. A.; WINGERCHUK, D.M.; LUCCHINETTI, C.F.; ZEPHIR, H.; KEVIN MODER, K.; WEINSHENKER, B.G. Neuromyelitis Optica and Non-Organ-Specific Autoimmunity. *Arch Neurol.*, [S.I.], v. 65, n. 1, p. 78-83, 2008.

PITTOCK, S.J.; LENNON, V.A.; KRECKE, K.; WINGERCHUK, D.M.; LUCCHINETTI, C.F.; WEINSHENKER, B.G. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol.*, [S.I.], v. 63, p. 390-396, 2006.

PORTMANN, L.; HAMADA, N.; HEINRICH, G.; DEGROOT, L.J. Antithyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroid disease: possible identity with anti-microsomal antibody. *J Clin Endocrinol Metab.*, [S.I.], v. 61, p. 1001-1003, 1985.

PRUMMEL, M.F.; STRIEDER, T.; WIERSINGA, W.M. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol.*, [S.I.], v. 150, p. 605-618, 2004.

ROITT, I.M.; LING, N.R.; DONIACH, D.; COUCHMAN, K.G. The cytoplasmic autoantigen of the human thyroid: Immunological and biochemical considerations. *Immunology*, [S.I.], v. 7, p. 375-379, 1964.

SMITH, B.R.; HALL, R. Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves` disease. *Lancet*, [S.I.], v. 2, n. 7878, p. 427-431, 1974.

SMITH, B.R.; SANDERS J, FURMANIAK J. TSH receptor antibodies. *Thyroid*, [S.I.], v. 17, n. 10, p. 923-938, 2007.

TUNBRIDGE, W.M.; VANDERPUMP, M.P.J. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, [S.I.], v. 29, n. 2, p. 239-253, 2000.

TUNBRIDGE, W.M.; EVERED, D.C.; HALL, R.; APPLETON, D.; BREWIS, M.; CLARK, F.; EVANS, J.G.; YOUNG, E.; BIRD, T.; SMITH, P.A. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol.*, [S.I.], v. 7, n. 6, p. 481-493, 1977.

VANDERPUMP, M.P.J.; TUNBRIDGE, W.M.G.; FRENCH, J.M.; APPLETON, D.; BATES, D.; CLARK, F.; GRIMLEY, E.J.; HASAN, D.M.; RODGERS, H.; TUNBRIDGE, F. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol.*, [S.I.], v. 43, p. 55-68, 1995.

VERNANT, J.C.; CABRE, P.; SMADJA, D.; MERLE, H.; CAUBARRÈRE, I.; MIKOL, J.; POSER, C.M. Recurrent optic neuromyelitis with endocrinopathies: a new syndrome. *Neurology*, [S.I.], v. 48, p. 58-64, 1997.

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.*, [S.I.], v. 13, n. 1, p. 128-132, 2007.

WEINSTOCK-GUTTMAN, B.; RAMANATHAN, M.; LINCOFF, N.; NAPOLI, S.Q.; SHARMA, J.; FEICHTER, J.; BAKSHI, R. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol.*, [S.I.], v. 63, p. 957-963, 2006.

WINGERCHUK, D.M. Evidence for humoral autoimmunity in neuromyelitis optica. *Neurological Research*, [S.I.], v. 28, p. 348-353, 2006a.

WINGERCHUK, D.M. Neuromyelitis Óptica. *Inter MS J.*, [S.I.], v. 13, p. 42-50, 2006b.

WINGERCHUK, D.M.; HOGANCAMP, W.F.; O'BRIEN, P.C.; WEINSHENKER, B.G. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*, [S.I.], v. 53, n. 5, p. 1107-1114, 1999.

WINGERCHUK, D.M.; LENNON, V.A.; PITTOCK, S.J.; LUCCHINETTI, C.F.; WEINSHENKER, B.G. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*, [S.I.], v. 66, n. 10, p. 1485-1489, 2006.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título da pesquisa: Prevalência de autoimunidade e disfunção tireoideana em pacientes com Neuromielite Óptica

Introdução: Você está sendo convidado (a) a participar como voluntário (a) desta pesquisa que visa avaliar a frequência com que ocorrem alterações na glândula tireóide, em pacientes portadores de neuromielite óptica. Esta pesquisa está sendo desenvolvida por mim, Dra. Maria de Fatima da Rocha da Costa, e faz parte de uma dissertação de mestrado que estou realizando. Este trabalho está sendo realizado com a colaboração do Serviço de Neurologia do Hospital da Lagoa. Seu tratamento seguirá rigorosamente as normas e condutas deste Serviço. Se você concordar em participar desta pesquisa, deverá estar bem informado (a) sobre riscos e benefícios para poder tomar uma decisão esclarecida. Pedimos a você que leia este termo, e esclareça qualquer dúvida antes de concordar em participar.

Justificativa: Esta pesquisa tem por objetivo avaliar a frequência com que ocorrem alterações na glândula tireóide, em pacientes portadores de neuromielite óptica, como é o seu caso. Ela consiste na realização de exames de sangue e preenchimento de um questionário.

Desconfortos e riscos: Esse tipo de exame de sangue não oferece riscos a você. O exame demora poucos minutos e consiste em tirar um pouco de sangue da veia do braço, com seringa e agulha descartáveis, como você já deve ter feito em outras ocasiões em que tirou sangue para a realização de exames. O máximo de desconforto possível no braço que será colhido o sangue, será a picada da agulha. Um hematoma (mancha roxa) no local da punção, raramente ocorre.

Benefícios: Você pode não ter benefícios médicos diretos por participar deste estudo. Sua participação no estudo poderá ajudar outras pessoas com uma condição semelhante à sua, fornecendo informações importantes sobre a doença.

Assistência: Toda assistência lhe será dada seguindo as normas assistenciais do Serviço de Neurologia do Hospital da Lagoa. Você seguirá seu tratamento de acordo com as condutas desse serviço para seu caso, nada será retirado ou alterado em função da pesquisa.

Esclarecimentos antes e durante a pesquisa: Você poderá esclarecer as dúvidas em qualquer momento da pesquisa por mim, Dra. Maria de Fatima da Rocha da Costa pelos telefones 22641868/22642123, ou mesmo procurar-me no Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Rua Mariz e Barros 775, Tijuca. Informarei a você qualquer alteração no desenvolvimento da pesquisa e ou novos conhecimentos científicos relacionados à cerca do assunto estudado.

Liberdade de recusa: Sua participação é totalmente voluntária tendo, portanto, total liberdade de se recusar a participar sem que isto altere o curso do seu tratamento ou de qualquer tipo de atendimento ou exame que, por ventura você venha necessitar dentro do Serviço de Neurologia do Hospital da Lagoa.

Garantia de sigilo: Seus dados bem como sua identidade serão mantidos em total sigilo. Não serão usados nomes no estudo. Nenhuma informação sobre você, ou informações que você tenha dado nesta pesquisa será fornecida a outros de forma a revelar sua identidade (mostrar quem você é). Quando os resultados da pesquisa forem publicados ou apresentados em congressos, nenhuma informação que possa revelar sua identidade será incluída.

Formas de ressarcimento: Você não será pago (a) nem mesmo receberá nenhum tipo de ajuda financeira para participar deste estudo. Não há nenhum custo (gasto) para você por qualquer exame que será realizado.

Formas de indenização: Você está ciente que não receberá nenhum pagamento por sua participação neste estudo.

Obtenção de informações adicionais: Em caso de dúvidas ou tenha mais questões a respeito desta pesquisa, ou de seus direitos na qualidade de paciente, por favor, procure o coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle no telefone 25427785.

Sua assinatura indica que você leu e entendeu as informações descritas neste formulário, que você teve oportunidade de tirar suas dúvidas, e que concorda espontaneamente em participar deste estudo de pesquisa.

Você confirma o recebimento de uma cópia deste formulário no momento de sua assinatura ou de seu representante legal aqui colocado.

Rio de Janeiro,

Nome da paciente em letra de forma:

Número no estudo:

Endereço:

Telefone:

Assinatura da paciente: _____

Nome do responsável legal ou representante legal:

Assinatura do responsável ou representante legal: _____

Nome da pesquisadora em letra de forma: Maria de Fatima da Rocha da Costa

Assinatura da pesquisadora: _____

APÊNDICE B - Questionário de Avaliação Clínica



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE Mestrado em Neurologia

Data..... Diagnóstico.....
 Nome..... Registro.....
 D.Nascimento..... Idade..... Sexo..... Etnia.....
 Endereço.....
 Tel..... CidadeUF..... CEP.....
 Profissão..... Escolaridade.....
 Naturalidade..... Email.....
 O paciente encontra-se: Andando () Cadeirante () Em surto ()
 Data do último surto..... Data da última pulsoterapia.....
 Data do início da doença (1º Evento)..... Neurite() Mielite()
 Medicamentos em uso no momento.....

Sintomas Atuais

Nervosismo () depressão () prostração () insônia () sonolência ()
 fraqueza muscular () fadiga () sudorese excessiva () dispnéia ()
 distúrbios menstruais () palpitação () taquicardia () hiperdefecação ()
 diarreia () perda de peso () ganho ponderal () anorexia () polifagia ()

outros

Drogas utilizadas antes do início da doença

Xarope com iodo () contrastes iodados () amiodarona () lítio ()
 hormônios tireoideanos () anti-tireoideanos () glicocorticóides ()
 anti-retrovirais () anticorpo monoclonal () beta-bloqueadores ()
 fórmulas para emagrecimento () anticoncepcionais ()
 outros

Transtornos emocionais que precederam o início da doença

Falecimentos () perda de emprego () separações () problemas familiares ()
 outros

H. P.P

TH () hipotireoidismo () hipertireoidismo () DNT () cirurgia tireóide ()
 DM tipo1 () EM () LES () anemia refratária ao tratamento () SS ()
 AR () vitiligo () hepatite crônica () alergias () doenças pós-parto ()
 outras

H. Fam

Doenças autoimunes sistêmicas
 Doenças tireoideanas

H. Fis

MenarcaDUM/...../..... Ciclos menstruais
 Gesta Para Partos NormaisCesáreas
 Abortamentos espontâneos provocados
 Infertilidade () menopausa ()
 Disfunção erétil ()

H. Soc

Tabagismo () etilismo () drogas ilícitas ()

Exame Físico

PesoKg. Alturacm. IMCKg/m²
 PASmmHg FCbpm Perímetro cervicalcm
 Tireóide palpação.....
 Língua
 Mucosas
 Alterações oculares
 Mãos tremores finos () úmida () Pele ressecada () palidez ()
 Membros inferiores
 Reflexo Aquileu