

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

INFLUÊNCIA DO CICLO GRÁVIDO-PUERPERAL NA HISTÓRIA NATURAL DA NEURO ÓPTICO MIELITE RECORRENTE

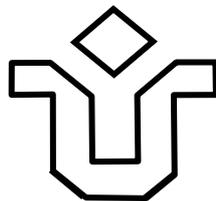
MARIA DE NAZARETH GAMBOA RITTO

Profa. Dra. Regina Maria Papais Alvarenga
ORIENTADORA

Prof. Dr. Marcus J. do Amaral Vasconcellos
CO-ORIENTADOR

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

2007



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

Dissertação apresentada ao término do Curso de Pós-Graduação *Stricto-sensu* em Neurologia, Área de Concentração Neurociências, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre.

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

2007

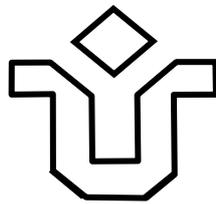
616.8 Ritto, Maria de Nazareth Gamboa,
R615i Influência do ciclo grávido puerperal na história natural da neuro óptico
mielite recorrente. Rio de Janeiro, 2007.

75 f.

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

Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Mestrado em Neurologia, 2007.

1. Gestação. 2. Puerpério. 3. Surtos. 4. Neuro Óptico Mielite. I. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Mestrado em Neurologia. II. Alvarenga, Regina Maria Papais. III. Vasconcellos, Marcus José do Amaral. IV. Título.



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

INFLUÊNCIA DO CICLO GRÁVIDO-PUERPERAL NA HISTÓRIA NATURAL DA NEURO ÓPTICO MIELITE RECORRENTE

Por

MARIA DE NAZARETH GAMBOA RITTO

Dissertação de Mestrado

BANCA EXAMINADORA

Professora Dra. Regina Maria Papais Alvarenga

Professor Dr. Marcus José do Amaral Vasconcellos

Professor Dr. Marcos Vianna Lacerda de Almeida

Professor Dr. Renato Augusto Moreira de Sá

Conceito:

Rio de Janeiro, RJ – Brasil, 2007

DEDICATÓRIA

Ao Ritto, meu marido, Thiago e Fabio, meus filhos, que não permitiram que eu desistisse e entenderam meus momentos ausentes. Sem esse apoio e incentivo este trabalho jamais teria
chegado ao fim.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Regina Alvarenga, a quem admiro e respeito mais a cada dia, a oportunidade de conviver nesses dois anos de desenvolvimento deste trabalho que não teria se realizado sem sua orientação intelectual e sua dedicação pessoal. Meu aprendizado na sua convivência extrapola o que está contido neste trabalho.

Ao Dr. Marcos Alvarenga, colega que acrescentou orientação indispensável na área neurológica no desenvolvimento das atividades no ambulatório de doenças desmielinizantes do Hospital da Lagoa.

A todos os professores do curso de mestrado, em particular: Luiz Claudio Thuler pelo seu empenho e colaboração específica no meu trabalho.

Ao Prof. Dr. Marcus Vasconcellos que mais que confiar na realização deste trabalho se empenhou com competência e amizade na sua realização.

Às Dras. Janete Raad e Isabella Tanure que muito me ajudaram no levantamento dos prontuários médicos e na coleta de dados.

À equipe médica do Hospital da Lagoa, pelo encaminhamento das pacientes.

A Heleine Clemente, pela ajuda na revisão final da formatação da dissertação.

Meu agradecimento especial ao secretário da disciplina de Neurologia, Luiz Eduardo da Cruz Veiga, sempre atencioso e com disposição e interesse para ajudar em qualquer momento.

À proteção de SS Wantuil.

“Só existe o que você faz e o que deixa fazer.”
(Amir em O Caçador de Pipas – Khaled Hosseini)

RESUMO

Introdução: Neuro óptico mielite é doença inflamatória rara do sistema nervoso central, imuno mediada ligada à imunidade humoral. É caracterizada pela presença de desmielinização do nervo óptico e da medula espinhal, de instalação aguda e remissão variável. Seu curso pode ser monofásico ou recorrente. Uma vez que ocorre aumento da imunidade humoral durante a gravidez, é esperado que pacientes com neuro óptico mielite piorem na gestação. **Objetivo:** descrever a influência do ciclo grávido-puerperal na história natural da neuro óptico mielite recorrente. **Pacientes e Métodos:** estudo descritivo retrospectivo de pacientes com diagnóstico de neuro óptico mielite recorrente registradas no Hospital da Lagoa. Foi aplicado questionário sobre eventos no ciclo grávido-puerperal a 25 pacientes. **Resultados:** Das 25 pacientes, seis nunca engravidaram, oito apresentaram o ciclo grávido-puerperal antes do diagnóstico de neuro óptico mielite sendo estudadas as outras 11. A série estudada é representativa da coorte de 87 pacientes do Hospital da Lagoa, não havendo diferenças significativas quanto às condições demográficas e clínicas. A média de idade no início da doença foi de 22 anos e na primeira gestação, de 26 anos. Analisando as primeiras gestações dessas 11 mulheres temos que duas (18,18%) apresentaram o ciclo grávido-puerperal após diagnóstico estabelecido de neuro óptico mielite, seis (54,55%) após evento índice isolado (mielite transversa ou neurite óptica), duas (18,18%) com primeiro evento índice no puerpério e uma (9,10%) com eventos índices simultâneos (neurite óptica e mielite transversa) no puerpério. A presença de eventos durante o ciclo grávido-puerperal ocorreu em nove pacientes (81,82%), três (27,27%) durante a gestação com mielite transversa, e seis (54,55%) no puerpério com neurite óptica. Foram registrados dois abortos (18,18%) e, nas gestações a termo ocorreu uma neomortalidade que corresponde a 11,11%. **Conclusões:** O evento neurológico ocorreu no puerpério da maioria das pacientes. Houve agravamento da doença após o ciclo grávido-puerperal em quase metade das pacientes estudadas com piora na escala de incapacidade.

Palavras chaves: gestação, puerpério, eventos, neuro óptico mielite

ABSTRACT

Introduction: Neuromyelitis optica is a rare disease of central nervous system immune mediated related to humoral immunity. It is characterized by the demyelination of the optic nerve and spinal cord, with acute onset and variable remission. Its course may be monophasic or relapsing. Since there is an enhancement of humoral immunity during pregnancy it may be expected a worsening in the condition of patients with the diagnosis of neuromyelitis optica during the gestation. **Objective:** to describe the influence of the pregnant-puerperal cycle in the natural history of recurrent neuromyelitis optica. **Patients and Methods:** a retrospective descriptive study was conducted in patients with the diagnosis of recurrent neuromyelitis optica treated at the Hospital da Lagoa. A questionnaire regarding neurological manifestations in the pregnant-puerperal cycle was applied to 25 patients. **Results:** From 25 patients, six never were pregnant, eight had pregnant-puerperal cycle before the diagnosis of neuromyelitis optica, and the other 11 were selected for the study. The series studied corresponds to the cohort of 87 patients from Hospital da Lagoa since there was no difference referring to demographic and clinical features. The mean onset age of the disease was 22 years and the mean age of first pregnancy was 26 years. Analyzing the first gestations of those 11 patients, this study identified two patients (18.18%) that presented the pregnant-puerperal cycle after neuromyelitis optica diagnostic, six (54.55%) that presented the pregnant-puerperal cycle after the isolated index bout (transverse myelitis or optic neuritis), two patients (18.18%) with first manifestation at post partum period and one (9.10%) with simultaneous index bouts (optical neuritis and transverse myelitis) at puerperal period. The presence of bouts during pregnancy-puerperal cycle was present in nine patients (81.82%), three (27.27%) during pregnancy associated with transverse myelitis, and six (54.55%) at post partum period with optic neuritis. Two (18.18%) miscarriages were registered and one (11.11%) neomortality in the gestations at term was observed. **Conclusions:** the neurologic bout occurred at puerperal period in almost all patients. There was an aggravation of the disease at post partum period in nearly half of the patients that were studied with a worsening on the scale of incapacity.

Key words: pregnancy, post partum, bouts, neuromyelitis optica.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES – QUADROS

Quadro	Título	Página
2.1	Critérios de diagnóstico para Neuro Óptico Mielite (Wingerchuk et al, 1999)	20
2.2	Critérios de diagnóstico para Neuro Óptico Mielite (Wingerchuk et al, 2006)	21
4.1	Questionário sobre eventos no ciclo grávido-puerperal	33
4.2	Registro de eventos neurológicos e do ciclo grávido puerperal	34
5.1	Caso 1 #	53
5.2	Caso 2 #	54
5.3	Caso 3 #	54
5.4	Caso 4 #	55
5.5	Caso 5 #	55
5.6	Caso 6 #	56
5.7	Caso 7 #	56
5.8	Caso 8 #	57
5.9	Caso 9 #	57
5.10	Caso 10 #	58
5.11	Caso 11 #	58

LISTA DE ILUSTRAÇÕES – FIGURAS

Figura	Título	Página
2.1	Critérios de suporte para o diagnóstico de neuro óptico mielite. Ressonância magnética de crânio	22
2.2a	Critérios de suporte para o diagnóstico de neuro óptico mielite. Ressonância magnética de medula cervical	22
2.2b	Critérios de suporte para o diagnóstico de neuro óptico mielite. Ressonância magnética de medula cervical	22
2.3	Distribuição das Doenças Auto- imunes por sexo	26
4.1	Seleção das pacientes	32
5.1	Seleção de casos	37
5.2	Eventos neurológicos nos ciclos grávido-puerperais de 17 gestações	42
5.3	Eventos neurológicos em 17 ciclos grávido-puerperais	44
5.4	Término das 17 gestações nas 11 pacientes	45
5.5	Eventos neurológicos nos 11 ciclos grávido-puerperais	46
5.6	Momento da gravidez em relação à doença neurológica	47
5.7	Percentagem de eventos no ciclo grávido puerperal (n=11)	48
5.8	Momento dos eventos nas 11 pacientes selecionadas	48
5.9	Término das 11 gestações	49
5.10	EDSS um ano antes da gestação e um ano após seu término	52
5.11	Idade na primeira gestação em relação ao evento	59

LISTA DE ILUSTRAÇÕES – TABELAS

Tabela	Título	Página
5.1	Neuro óptico mielite recorrente – dados demográficos e clínicos das pacientes (n=87)	36
5.2	Série de 25 pacientes com Neuro óptico mielite recorrente selecionadas para o estudo	38
5.3	Neuro óptico mielite recorrente – comparação de dados demográficos e clínicos do grupo entrevistado com as demais pacientes da série total	39
5.4	Série de 11 pacientes com Neuro óptico mielite recorrente que tiveram o ciclo grávido-puerperal após, ou durante, o evento índice inicial	40
5.5	Neuro óptico mielite recorrente – comparação de dados demográficos e clínicos do grupo selecionado com as demais pacientes da série total	41
5.6	Influência do ciclo grávido-puerperal no desencadeamento de eventos neurológicos com repercussão na escala de incapacidade	50
5.7	Presença de eventos um ano antes, um ano após e no ciclo grávido-puerperal	51

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABN – Academia Brasileira de Neurologia	INF – Interferon
AIDS – Acquired Immuno Deficiency Syndrome (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)	IgG – Imunoglobulina G
C6 – Sexta vértebra cervical.	IgG-NOM – anticorpos para a proteína aquaporina 4
CCEB – Critérios de Classificação Econômica Brasil	IL – Interleucinas
DD – Doenças Desmielinizantes	LCR – líquido céfalo raquidiano
DDII – Doenças Desmielinizantes Inflamatórias Idiopáticas	LES – Lupus Eritematoso Sistêmico
E 1 – evento índice inicial	max – máximo
E 2 – segundo evento índice	min – mínimo
EAD – Encefalomielite Aguda Disseminada	MT – Mielite Transversa
EDSS – Expanded Disability Status Scale	NMO – Neuromyelitis optica
EM – Esclerose Múltipla	NO – Neuro Óptico
FDA – Food and Drug Administration	NOB – Neuro Óptico Bilateral
FS – Functional Systems	NOM – Neuro Óptico Mielite
G – gestação	NOMR – Neuro Óptico Mielite Recorrente
G I – 1ª gestação	OS-EM – Óptico Espinhal - Esclerose últipla
G II – 2ª gestação	Pac. – Pacientes
G III – 3ª gestação	PRIMS – Pregnancy in Multiple Sclerosis
G IV – 4ª gestação	RJ – Rio de Janeiro
G V – 5ª gestação	RM – Ressonância Magnética
Gesta – número de gestações	SPSS – Statistical Package for the Social Sciences
HIV – Human Immunodeficiency Virus (Vírus da Imunodeficiência Humana)	T1 – Tempo 1
HL – Hospital da Lagoa	T2 – Tempo 2
HUGG – Hospital Universitário Gaffrée e Guinle	T6 – Sexta vértebra torácica
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.	Th –T helper
	TGF – Fator transformante de crescimento
	TNF – Fator de necrose tumoral
	UNIRIO – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
	uNK – <i>natural killer</i> uterina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 DEFINIÇÃO	16
2.2 HISTÓRICO	17
2.3 NEURO ÓPTICO MIELITE NO GRUPO DAS DOENÇAS DESMIELINIZANTES INFLAMATÓRIAS IDIOPÁTICAS	18
2.4 PROPOSTAS ATUAIS DE CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA NEURO ÓPTICO MIELITE	20
2.5 FISIOPATOLOGIA DA NEURO ÓPTICO MIELITE	23
2.6 A GRAVIDEZ E O SISTEMA IMUNE	24
2.7 DOENÇAS INFLAMATÓRIAS IDIOPÁTICAS – INFLUÊNCIA SOBRE O CICLO GRÁVIDO-PUERPERAL	28
2.8 NEURO ÓPTICO MIELITE – INFLUÊNCIA SOBRE O CICLO GRÁVIDO-PUERPERAL	29
3 OBJETIVOS	30
3.1 GERAL	30
3.2 ESPECÍFICOS	30
4 METODOLOGIA (PACIENTES E MÉTODOS)	31
5 RESULTADOS	35
5.1 CARACTERÍSTICAS DA NEURO ÓPTICO MIELITE RECORRENTE NA COORTE (N=87)	35
5.2 SELEÇÃO DE CASOS PARA O ESTUDO	37
5.3 CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES ENTREVISTADAS (N=25)	38
5.4 CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES DO ESTUDO (N=11)	40
5.5 O CICLO GRÁVIDO-PUERPERAL DAS PACIENTES DO ESTUDO (N=11)	42
5.6 PRIMEIRO CICLO GRÁVIDO-PUERPERAL DAS PACIENTES DO ESTUDO (N=11)	46
5.7 REPERCUSSÃO DOS EVENTOS NEUROLÓGICOS NO CICLO GRÁVIDO-PUERPERAL DAS PACIENTES DO ESTUDO (N=11)	49
5.8 REPERCUSSÃO DO CICLO GRÁVIDO-PUERPERAL NA HISTÓRIA DA NEURO ÓPTICO MIELITE DAS PACIENTES DO ESTUDO (N=11)	50
5.9 DESCRIÇÃO DOS CASOS ESTUDADOS (N=11)	53
6 DISCUSSÃO	60
7 CONCLUSÕES	65
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
9 ANEXOS	72

1 – INTRODUÇÃO

A idealização deste trabalho foi motivada pelo conhecimento de uma linha de pesquisa que mobiliza serviços de ensino em todos os continentes, com tema neurológico de fundamental importância: doença desmielinizante do sistema nervoso central. A mais freqüente doença desmielinizante primária é a esclerose múltipla (EM) com curso evolutivo recorrente. A neuro óptico mielite (doença de Devic) é uma doença rara caracterizada pela presença, apenas, de desmielinização do nervo óptico e da medula espinhal (neurite óptica e mielite transversa). A dimensão da preocupação científica sobre esta patologia apóia-se no impacto médico que ela exerce, com fortes repercussões psicológicas, sociais e econômicas e no avanço das pesquisas imunológicas que levaram ao reconhecimento na enfermidade de um marcador biológico, ainda não descrito em nenhuma outra doença desmielinizante. É doença grave, de etiologia desconhecida, ainda sem possibilidade de prevenção.

O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (2006) refere que as mulheres representam 50,77% da população brasileira. A neuro óptico mielite (NOM) é uma condição clínica marcada pela associação de neurite óptica e mielite transversa que afeta mais o sexo feminino. NOM apresenta início da doença, em média, na quarta década de vida (GHEZZI, 2004; WINGERCHUK, 2004). Trata-se de doença imuno mediada por Th2 (imunidade humoral), com prognóstico reservado e provável mecanismo imunológico de dano tecidual (O'RIORDAN, 1996). Nesse período de vida as mulheres ainda estão na sua fase reprodutiva. A gravidez é condição imunológica com diminuição da imunidade celular e aumento da imunidade humoral.

Se a gravidez, de fato, influencia a troca de Th1 (que secreta citocina pró-inflamatória) para Th2 (que secreta citocina antiinflamatória) e se NOM é doença auto-imune mediada por Th2, então devemos esperar uma piora nas pacientes com diagnóstico de NOM durante a gestação, devido ao desvio para mais de Th2 que ocorre nesse período.

A partir deste conhecimento, passa a ser dever dos especialistas promoverem ações no sentido de alertar para a piora da doença de Devic de maneira irreversível. Universidades brasileiras devem fomentar pesquisas nessa linha para que possamos melhor acompanhar essas mulheres portadoras de NOM e que decidem engravidar.

A autora é médica e docente do Departamento de Cirurgia Geral e Especializada da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) há 16 anos, inicialmente lotada na Obstetrícia e atualmente na Ginecologia teve a oportunidade de acompanhar paciente de 26 anos de idade e diagnóstico de NOM desde os 21 anos que desejou engravidar correndo os riscos dessa situação. O Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) tem serviço de Neurologia que é referência para doenças desmielinizantes e vem trabalhando em conjunto com o Hospital da Lagoa (HL), desenvolvendo o Projeto Atlântico Sul desde 1995 que é pesquisa multicêntrica brasileira sobre a história natural da doença desmielinizante mais freqüente: a EM, assim como pesquisa outras doenças desmielinizantes inflamatórias idiopáticas. Esse projeto é coordenado por neurologistas do Hospital da Lagoa / UNIRIO (RJ) com a colaboração do grupo de neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) que existe desde 1998.

A possibilidade de agravamento da doença na paciente acima citada era a maior preocupação da equipe médica, uma vez que não havia literatura sobre o tema orientando na melhor forma de condução do caso. Nesse momento a autora entrou em contato com a professora Regina Maria Papais Alvarenga, coordenadora do Mestrado em Neurologia que lhe sugeriu um estudo em conjunto sobre o tema. Após ingressar no Programa de Pós-Graduação *Stricto-Sensu* em Neurologia da UNIRIO, área de concentração Neurociências, um projeto foi elaborado para estudar a influência do ciclo grávido-puerperal na história natural da neuro óptico mielite, cujos resultados até fevereiro de 2007 são apresentados nesta dissertação.

A convivência com o grupo de doenças desmielinizantes da UNIRIO / HL permitiu a autora conhecer um grupo de profissionais comprometidos com a formação de pessoal docente e pesquisadores, além de determinação para produção científica.

Este estudo está inserido em uma das linhas de pesquisa do Programa de Pós-graduação em Neurologia, relacionada com a EM, responsável por um número significativo de trabalhos e publicações. Vários são os enfoques desta linha.

A inserção no Programa de Pós-graduação em Neurologia, e principalmente, a participação nessa linha de pesquisa com tamanha produção, permitiu a contextualização e, historicamente, a participação dos primeiros trabalhos sobre o ciclo grávido-puerperal e neuro óptico mielite.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO

A neuro óptico mielite é uma condição clínica rara caracterizada pela associação de neurite óptica e mielite transversa (eventos índices), de instalação aguda, que podem ocorrer simultaneamente ou com intervalo maior que 24 horas. É doença inflamatória desmielinizante idiopática, grave, do sistema nervoso central (SNC) que afeta o nervo óptico e a medula espinhal. A NOM evolui com curso monofásico (nenhum outro surto após os eventos índices de neurite óptica e mielite) ou recorrente onde os surtos subseqüentes estão restritos àqueles dois sítios. A forma recorrente, também conhecida como síndrome de Devic, é mais freqüente em mulheres, e tem maior morbidade do que a forma monofásica, determinando, em longo prazo, graves seqüelas visuais e motoras (WINGERCHUK, 1999, 2004).

Trata-se de doença imuno mediada onde o sistema imune do próprio indivíduo agride a mielina do nervo óptico e da medula espinhal, de prognóstico reservado e de etiologia desconhecida com provável mecanismo imunológico de dano tecidual (O'RIORDAN, 1996).

2.2 HISTÓRICO

A primeira descrição de associação de mielite aguda e neurite óptica como nova condição clínica foi feita por Eugene Devic, 1894, que a chamou de neuromielite óptica aguda (DEVIC, 1894). Fernand Gault, discípulo de Devic, descreve, em sua tese doutoral, o relato clínico e anátomo-patológico apresentado anteriormente por Devic e mais dezesseis outras observações publicadas na França entre 1876 e 1894. Gault acreditava ter dados clínicos e anátomo-patológicos suficientes para legitimar nova síndrome do sistema nervoso central, distinta da esclerose múltipla e de outras condições até então descritas (GAULT, 1894).

A forma recorrente da neuro óptico mielite (NOMR), somente foi reconhecida e diferenciada da EM, a partir da década de 90, do século XX (MANDLER, 1993). Caracteriza-se por dois eventos índices: neurite óptica e mielite transversa, separados entre si por horas, dias, semanas, meses ou anos e seguidos de recorrência de novos episódios restritos ao nervo óptico e à medula espinhal (WINGERCHUK, 1999). Neurite óptica e síndromes medulares comumente estão presentes na EM típica o que levou vários autores a considerar NOMR como uma forma de EM (CREE, 2002). No entanto, a NOMR é doença diferente da EM, sendo necessária, para o diagnóstico diferencial, a avaliação de exames complementares, em especial a ressonância magnética (RM) do crânio e da coluna vertebral. As características demográficas, clínicas e laboratoriais da NOMR demonstram tratar-se de condições desmielinizantes distintas (O'RIORDAN, 1996; WINGERCHUK, 1999; De SEZE, 2002; PAPAIS-ALVARENGA, 2002, GHEZZI, 2004).

2.3 NEURO ÓPTICO MIELITE NO GRUPO DAS DOENÇAS DESMIELINIZANTES INFLAMATÓRIAS IDIOPÁTICAS

As marcantes características neuropatológicas, mielopatia necrosante grave com participação dos vasos sanguíneos, onde macrófagos foram identificados nas áreas de necrose, e a evolução clínica, sugerem que NOM seja doença desmielinizante inflamatória diferente de EM e de outras já descritas como: mielite transversa (MT), neurite óptica (NO) e encefalomielite aguda disseminada (EAD) pós-infecciosa, pós-vacinal ou idiopática (MANDLER, 1993; CREE, 2002).

O diagnóstico diferencial entre as doenças desmielinizantes inflamatórias idiopáticas (DDII) é complexo, considerando tratar-se de síndromes clínicas de etiologias desconhecidas, sendo por isso o diagnóstico feito por critérios clínicos, com apoio laboratorial de estudo do líquido céfalo raquiano (LCR) e de exames de imagem, principalmente ressonância magnética. Com relação à NOMR, o maior desafio é o diagnóstico diferencial com EM, a mais freqüente doença deste grupo com curso evolutivo recorrente.

As prevalências de NOM e da EM variam consideravelmente no mundo. A razão para essa variação prevalência/incidência não é conhecida. De acordo com Kurtzke (1997) a América do Sul é considerada região de baixa prevalência para a EM, com taxa menor que cinco casos por 100.000 habitantes. No Brasil, foi estimada a prevalência de EM na cidade de São Paulo em 15 casos para cada 100.000 habitantes (CALLEGARO, 2001). Nos Estados Unidos e em alguns países da Europa ocorrem até 200 casos por 100.000 habitantes (POSER, 1994). A NOM corresponde a 1% dos casos de doenças desmielinizantes e, ao contrário da EM, é muito rara em caucasianos e tem uma predileção para os asiáticos seguidos dos africanos (CREE, 2002). No Japão a NOM corresponde a aproximadamente 40% dos casos de EM sendo denominada de forma óptico espinhal da EM (OS-EM) (MISU, 2002 KIRA, 2003).

Os eventos neurológicos, neurite óptica e mielite, presentes na NOM ocorrem de forma aguda com remissão variável. Pessoas de qualquer idade podem ser afetadas. Comparando

com EM, o início da NOM ocorre em pacientes mais velhos, e é mais comum em mulheres e sua evolução é mais severa (WINGERCHUK, 1999, GHEZZI, 2004). O curso clínico da NOM é muito mais agressivo comparando com o da EM, portanto, o prognóstico é mais reservado (GHEZZI, 2004). A maior prevalência no sexo feminino sugere que os hormônios sexuais tenham maior relevância na NOM que em outras doenças desmielinizantes (O'RIORDAN, 1996; FILIPPI, 1999; WINGERCHUK, 1999).

Lennon et al. (2004), identificaram biomarcador sérico, um auto-anticorpo imunoglobulina G (IgG), denominado IgG-NOM, presente no sangue de pacientes atendidas na Clínica Mayo, com diagnóstico de NOM. Foram estudados 124 pacientes com diagnóstico clínico de NOM, sendo 102 da América do Norte e 12 do Japão, e 75 pacientes-controle onde 19 tinham o diagnóstico de EM e 56 com doenças neurológicas desmielinizantes (paraneoplásica ou doença auto-imune). A positividade para o anticorpo IgG-NOM apresentou sensibilidade de 73% e especificidade de 91% para neuro óptico mielite. Os autores sugerem ser IgG-NOM marcador biológico específico para NOM (LENNON et al., 2005).

Em 2005, Lennon et al. publicaram trabalho sobre o mecanismo de ação de IgG-NOM comprovando que ele se liga seletivamente a moléculas protéicas que constituem um canal transmembranoso que permite a passagem de água (canal de água) e outras pequenas moléculas através da membrana celular. As aquaporinas são denominadas *canais de água*. Aquaporina 4 é complexo protéico presente na membrana celular dos astrócitos. Essa proteína é regulada pela agressão ao SNC. Assim concluem os autores que esse anticorpo pode diferenciar neuro óptico mielite de EM (LENNON, 2005).

2.4 PROPOSTAS ATUAIS DE CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA A NOM

A fim de, auxiliar no diagnóstico de NOM diferenciando a síndrome de EM, Wingerchuk et al. (1999) após analisarem a história natural de 71 pacientes atendidos entre 1951 e 1993 na Clínica Mayo com síndrome de Devic, 43 deles com forma recorrente da doença, propuseram um conjunto de critérios clínicos e laboratoriais, que denominaram de critérios absolutos, de suporte maior e de suporte menor (Quadro 2.1). Os três critérios absolutos devem estar presentes e é necessária a presença de um critério de suporte maior ou dois critérios de suporte menores.

Críticos absolutos: todos os critérios absolutos devem estar presentes
1. Neurite Óptica
2. Mielite aguda
3. Nenhuma evidência clínica de doença em outro local diferente do nervo óptico ou da medula espinhal
Críticos de Suporte: Maiores
1. Ressonância magnética do crânio, no início da doença, negativa para lesão cerebral
2. Ressonância magnética da medula espinhal com sinais de anormalidade em mais de três segmentos vertebrais.
3. Pleocitose no LCR maior que 50 cels/mm ³ ou neutrofilia, mais que 5 neutrófilos/mm ³
Necessária presença de um critério de suporte maior, ou:
Críticos de Suporte Menores
1. Neurite óptica bilateral
2. Neurite óptica severa com perda da acuidade visual maior do que 20/200, pelo menos em um olho.
3. Déficit motor grave, mantido, em um ou mais membros
Necessária presença de dois critérios de suporte menores

Quadro 2.1: Critérios de diagnóstico para a NOM (WINGERCHUK et al., 1999)

Recentemente, em 2006, Wingerchuk et al. propuseram uma revisão entre os critérios laboratoriais no diagnóstico de NOM incluindo a positividade de anticorpos para a proteína aquaporina 4 (IgG-NOM).

A nova orientação (Quadro 2.2) recomenda dois critérios absolutos e, no mínimo, dois dos três critérios de suporte, sendo:

Critérios absolutos: todos os critérios absolutos devem estar presentes
1. Neurite Óptica
2. Mielite aguda
Critérios de Suporte
1. Ressonância magnética (RM) cerebral sem evidências de critérios para Esclerose Múltipla.
2. RM de medula espinhal com sinal T2 anormal se estendendo por 3 ou mais segmentos vertebrais.
3. Positividade para o anticorpo IgG para NOM. Sorologia para IgG-NOM mostra a presença de anticorpos contra o antígeno aquaporina-4.
Necessária, no mínimo, a presença de dois dos critérios de suporte:

Quadro 2.2: Critérios de diagnóstico para a NOM (WINGERCHUK et al., 2006)

Os autores destacam a importância da neuro imagem no diagnóstico desta condição. A lesão medular é caracteristicamente contínua, com edema na fase aguda, atrofia na fase crônica e, em grande número de casos, com lesão central.

Os critérios de suporte para o diagnóstico de neuro óptico mielite relacionados à imagem de ressonância magnética estão apresentados nas Figuras 2.1, 2.2a e 2.2b A ressonância magnética (RM) de crânio é normal, ou não sugestiva de EM (Figura 2.1). As Figuras 2.2a e 2.2b mostram RM da medula espinhal com sinal T2 anormal se estendendo por mais de três segmentos.

Critérios de suporte para o diagnóstico de neuro óptico mielite

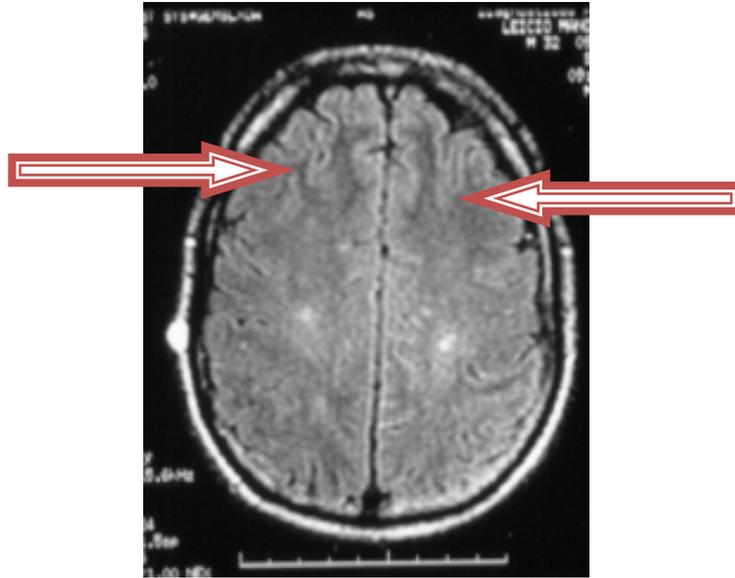
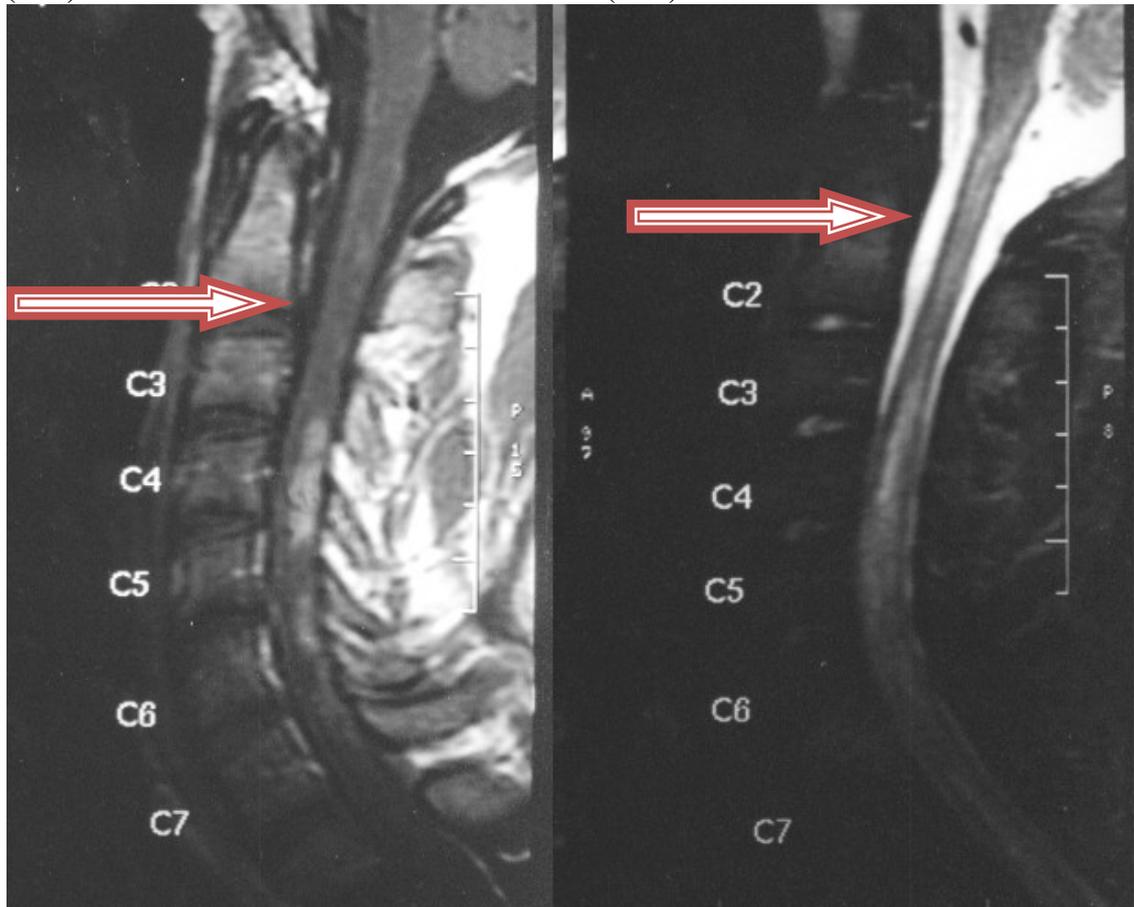


Figura 2.1: Ressonância Magnética de Crânio corte axial com dois focos hiperintensos não preenchendo critérios radiológicos para a EM.

(2.2a)

(2.2b)



Figuras (2.2a), (2.2b): Ressonância Magnética de Medula Cervical: comprovando mielite cervical em fase aguda demonstrada em T1 com contraste e em T2. A lesão é extensa, longitudinal, maior do que três segmentos vertebrais, de C6 até o bulbo.

2.5 FISIOPATOLOGIA DA NOM

Há evidências que NOM seja doença imuno mediada ligada a células B (imunidade humoral) tendo como função própria a produção de anticorpos. A desmielinização extensa com necrose parcial da medula espinhal, injúria axonal aguda, eosinofilia e infiltrado inflamatório granulocítico, depósito de IgM, IgG e produtos da ativação do complemento nos vasos, faz supor que o espaço perivascular é o primeiro local de injúria da NOM (O'RIORDAN, 1996; LUCCHINETTI, 2002).

Dentre os vários mecanismos pelos quais o sistema imune é regulado fisiologicamente temos o balanço funcional entre as sub-populações das células T helper (Th). A resposta Th1 está relacionada à imunidade celular (rejeição de enxertos e hipersensibilidade) e à produção de citocinas pró-inflamatórias: IL-2, IL-12, INF- γ e TNF. Por outro lado, a resposta Th2 está relacionada à imunidade humoral e à produção de citocinas antiinflamatórias: IL-10 e TGF- β (fator de crescimento tumoral) (EL-ETR, 2005).

2.6 A GRAVIDEZ E O SISTEMA IMUNOLÓGICO

O endométrio humano é dinâmico passando por ciclos hormonais bem definidos com o objetivo de se preparar para a implantação do ovo. A população leucocitária dentro do estroma endometrial varia durante o ciclo menstrual e ao longo da gestação. Leucócitos endometriais incluem células T e B, mastócitos, macrófagos, neutrófilos e células *natural killer* uterinas (uNK) (HENDERSON, 2003).

Os principais tipos de células imunes no endométrio secretor são as células T, uNK e os macrófagos. Os linfócitos T compreendem aproximadamente 45% dos leucócitos na fase proliferativa do endométrio e esse número permanece constante em toda a fase secretória e na gestação (LOBO, 2004).

Os linfócitos uterinos proliferam, ativam-se na mucosa e são importantes fontes de citocinas que têm papel relevante na implantação e crescimento da placenta. Dentre essas citocinas temos: fator de necrose tumoral (TNF), interferon- γ (INF- γ) e interleucina -10 (IL-10) (KITAYA, 2000).

O período gestacional representa um modelo único na natureza. É caracterizado por estado imunológico altamente complexo com freqüente exacerbação de enfermidades pré-existentes. Desde as primeiras observações referidas pelo imunologista de transplantes Peter Medawar, ganhador do Prêmio Nobel de 1960 por estudos sobre a resistência imunológica adquirida em transplantes de tecidos, ainda não se conhece o mecanismo de adaptação imunológica presente na gestação que permite o enxerto da placenta, de origem embrionária e, portanto, contendo material genético materno e paterno (<http://em.wikipedia.org/wiki/>).

Na fase inicial de implantação ovular ocorre o reconhecimento da presença do “semi-enxerto”, isto é, o trofoblasto, estabelecendo-se uma resposta imunoalôgica de natureza inflamatória similar à fase de rejeição de enxerto. Assim, a apresentação de antígeno pelo trofoblasto na interface materno-fetal parece ser importante para a resposta imunológica

materna durante a gestação. A unidade feto placentária secreta citocinas antiinflamatórias (Th-2) como IL-10 que regula a produção de outras citocinas mediando a imunidade celular pela mãe. Conseqüentemente, do ponto de vista imunológico, a gravidez está associada com diminuição da imunidade celular e com aumento da imunidade humoral e com desvio da resposta Th1 para Th2 (EL-ETR, 2005).

A não rejeição do embrião e de seus anexos (que possuem antígenos paternos) pelo sistema imune materno parece ser explicada pelo “paradigma Th1/Th2” (ZENCLUSSEN, 2002).

As citocinas do tipo Th2 parecem ser responsáveis pela manutenção da gravidez e são secretadas pelas células imuno competentes maternas e pelas células da decídua e da placenta. A produção de citocinas Th2 parece prevenir o aborto em camundongos, enquanto a produção excessiva de Th1 foi associada ao aborto. Temos que a gravidez é uma condição imunológica com diminuição da imunidade celular e aumento da imunidade humoral (ZENCLUSSEN, 2002).

A gestação é um estado de predomínio de estrogênio, que está associado com perfil de citocina Th2, essencial para a tolerância materna à manutenção da gravidez. Durante a gravidez a produção de citocinas pelos linfócitos é principalmente do tipo Th2 (antiinflamatória), ocorre mais liberação de IL-4 e IL-10 e menos liberação de INF- γ e IL-2, particularmente no terceiro trimestre da gestação. Existe uma complexa interação hormonal que acarreta a supressão de IL-12 e TNF (resposta Th1) com aumento da resposta Th2 (ELENKOV, 2001).

Passados mais de 100 anos da primeira descrição das doenças auto-imunes lúpus eritromatoso sistêmico (LES) e EM, nota-se que as mulheres são mais atingidas que os homens. A figura 2.3 mostra algumas das doenças auto-imunes mais freqüentes relacionando as suas incidências com a distribuição pelo sexo.

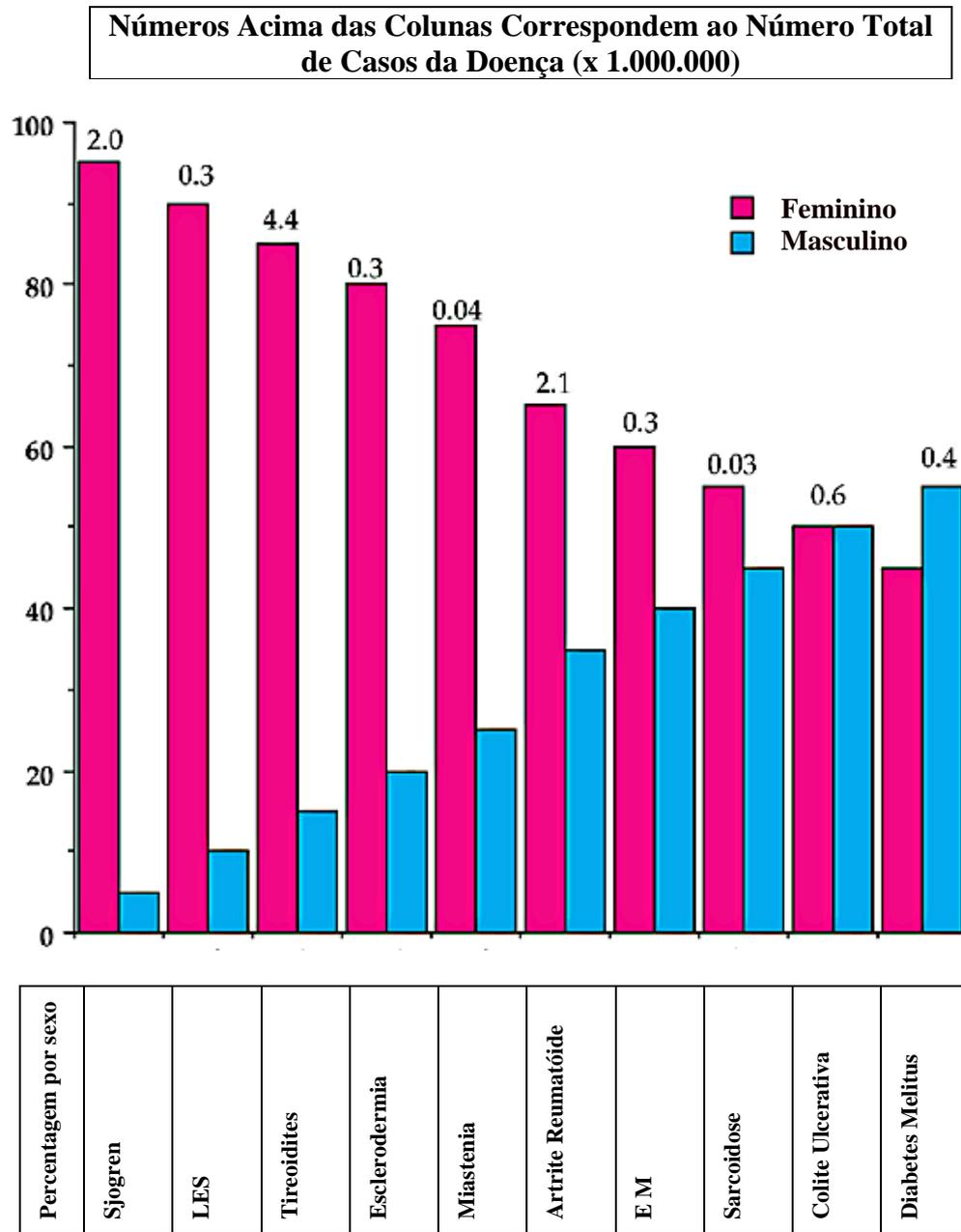


Figura 2.3: Distribuição das doenças auto-imunes por sexo

Legenda: LES: Lupus Eritematoso Sistêmico EM: Esclerose Múltipla

Adaptado de Whitacre, 2001.

O ambiente imune é determinado pela liberação de citocinas pelos linfócitos T helper (Th) quando ativados. Linfócitos Th tipo 1 (Th1) respondem ao estímulo imune com resposta do tipo pró-inflamatória e produção de citocinas IL-2, INF- γ e TNF- β enquanto que a ativação de Th tipo 2 (Th2) corresponde a resposta antiinflamatória e produção de citocinas IL-4, IL-5,

IL-6, IL-10 e TGF- β (ABBAS, 1996; WHITACRE, 1999). Mulheres desenvolvem mais resposta do tipo Th1 após estímulo, exceto durante a gravidez. A variação da resposta na doença imuno mediada durante a gravidez tem sido explicada pelo ambiente hormonal que estimula a resposta antiinflamatória Th2 que é responsável pela manutenção da gravidez. No LES um ambiente Th2 poderia aumentar a produção de anticorpos e justificar a exacerbação da doença durante a gestação (WHITACRE, 1999, 2001).

2.7 DOENÇAS DESMIELINIZANTES INFLAMATÓRIAS IDIOPÁTICAS - INFLUÊNCIA SOBRE O CICLO GRÁVIDO-PUERPERAL

A relação do ciclo grávido-puerperal com EM têm sido foco de pesquisa. Confavreux et al., em 1998, publicaram o primeiro grande estudo prospectivo sobre a história natural da EM e gestação (PRIMS) onde foram estudadas 254 mulheres num total de 269 gestações. Concluíram que a taxa de surtos decresce na gestação, especialmente no terceiro trimestre, enquanto que existe um aumento dos surtos nos três primeiros meses após o parto, antes de a paciente retornar à taxa média de surtos do ano anterior à gestação.

Vukusic et al. (2004), no estudo de seguimento por dois anos de pós-parto das pacientes com EM do estudo acima, concluíram que apesar do risco aumentado de surtos nos três meses de puerpério 72% das mulheres não apresentaram qualquer episódio nesse período.

Leiba et al. (2000) relataram casos de quatro pacientes com seis episódios de neurite óptica no puerpério que tiveram a confirmação por exames clínico e de imagem de EM.

Retzloff et al. (2001), relataram caso de paciente primípara que apresentou amaurose bilateral transitória no pós-parto evoluindo com parestesia e fraqueza em membros inferiores. O diagnóstico final foi de EM.

Pacientes apenas com mielite transversa pré-existente podem ter uma gravidez sem intercorrências bem com parto via vaginal (BERGHELLA, 1996).

Shah et al. (2000) relataram caso de paciente com 31 anos de idade e 32 semanas de gestação, que apresentou dor retro orbitária e sensação de queimação em andar inferior do abdome e coxas, tendo sido diagnosticada encefalomielite aguda disseminada após infecção viral.

2.8 NOM - INFLUÊNCIA SOBRE O CICLO GRÁVIDO-PUERPERAL

Existem, na literatura, poucos trabalhos abordando o efeito do ciclo grávido-puerperal sobre a história natural da neuro óptico mielite. Na revisão da literatura nos últimos dez anos, utilizando a base de dados PubMed e Medline e as palavras chaves da língua inglesa: *neuromyelitis optica, pregnancy e postpartum*, encontramos três relatos de casos, todos de NOM monofásica (doença de Devic).

1) "Three women with lupus transverse myelitis: case reports and differential diagnosis". Inslich et al. (1998), relataram mielite como a primeira manifestação de LES. Mulher de 32 anos de idade, grávida de 22 semanas apresenta paraplegia. No pós-parto houve fraqueza em membros superiores, parestesia e eritema multiforme, sendo o diagnóstico final de LES. Ainda no puerpério apresentou amaurose bilateral. A NOM se instalou no ciclo grávido-puerperal.

2) "Devic's neuromyelitis optica during pregnancy in a patient with systemic lupus erythematosus". Bonnet et al. (1999), relataram que uma paciente com diagnóstico de LES aos 17 anos de idade ao engravidar com 24 anos apresentou, no quarto mês de gestação, sinais de mielite transversa, no nível de T6, associada à neurite óptica sugerindo doença de Devic.

3) "Epidural anaesthesia for Caesarean section in a patient with Devic's syndrome". Gunaydin et al. (2001), do departamento de anestesia da faculdade de Medicina da Turquia, abordaram a escolha do tipo de anestesia e das substâncias a serem utilizadas em paciente gestante com 29 anos que apresentou quadro de mielite no curso da 20ª semana de gestação já tendo tido episódio de neurite, definindo o diagnóstico de NOM monofásica.

3 OBJETIVOS

3.1. GERAL

Descrever a influência do período de gestação e dos três meses seguintes ao parto na história natural da neuro óptico mielite recorrente (NOMR).

3.2 – Específicos:

- Analisar as características demográficas e clínicas das pacientes selecionadas para o estudo.
- Identificar eventos relacionados à NOMR no ciclo grávido-puerperal.
- Analisar a repercussão dos eventos neurológicos sobre o ciclo grávido-puerperal.
- Analisar a repercussão dos eventos neurológicos ocorridos no ciclo grávido-puerperal sobre a história natural da NOMR.

4 METODOLOGIA (PACIENTES E MÉTODOS)

Unidade de observação: pacientes cadastradas no serviço de neurologia do Hospital da Lagoa com diagnóstico de NOM.

Seleção de pacientes (amostra por conveniência).

Foi consultado banco de dados, do HL, de pacientes registrados no ambulatório de doenças desmielinizantes (DD) desde 1990 e selecionados os pacientes que tinham o diagnóstico, pelos critérios de Wingerchuk (1999), de NOMR.

No período de março de 2006 até março de 2007, entre aquelas pacientes que compareceram ao ambulatório para acompanhamento, a autora fez a seleção para entrevista.

Outra forma de seleção foi por contato telefônico onde o questionário foi aplicado diretamente à paciente ou ao familiar, quando do impedimento, por gravidade de doença.

Desenho do estudo: Estudo descritivo retrospectivo.

Critérios de inclusão: pacientes com diagnóstico de neuro óptico mielite recorrente de acordo com os critérios de Wingerchuk et al. (1999), vivas, com idade inferior a 45 anos à época do primeiro evento.

Critérios de exclusão: pacientes com formas monofásicas de NOM, que faleceram antes do início desse estudo, com prontuários médicos incompletos, que não compareceram ao HL no período do estudo e quando não foi possível o contato telefônico com as informações contidas no prontuário.

A figura abaixo mostra fluxograma com o número final de pacientes.

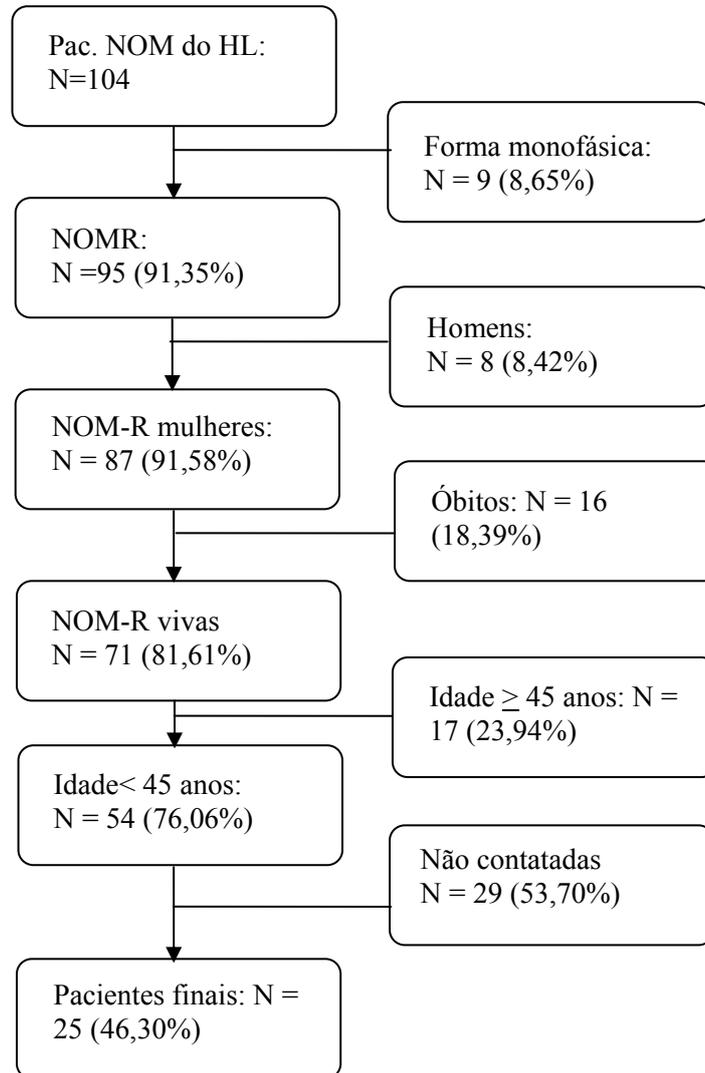


Figura 4.1: Seleção das pacientes

Instrumento de avaliação: Questionário apresentado no Quadro 4.1. A coleta de dados inclui: idade no primeiro evento, idade nas gestações, número de gestações, tipo de parto, presença de manifestações neurológicas (eventos) no ciclo grávido-puerperal. Para o estudo, o ciclo grávido-puerperal foi considerado qualquer trimestre da gravidez e os três meses de pós-parto, quando não tiver ocorrido o aborto.

QUESTIONÁRIO:	
1. Idade no primeiro evento:	
2. Idade na primeira gestação:	
3. Se teve abortos, quantos foram?	Teve que curetar?
3.1. Quantos anos você tinha em cada aborto?	
3.2. Teve manifestações neurológicas (eventos) nesse período?	
4. Se teve filhos antes do tempo, quantos foram?	
4.1. Qual tipo de parto você teve?	Teve anestesia?
4.2. Quantos anos você tinha em cada parto antes do tempo?	
4.3. Teve eventos nesse período?	
5. Se teve filhos de tempo, quantos foram?	
5.1. Qual tipo de parto você teve?	Teve anestesia?
5.2. Quantos anos você tinha em cada parto de tempo?	
5.3. Teve eventos no período da gestação, ou logo após o parto ou na amamentação?	

Quadro 4.1: Questionário sobre eventos no ciclo grávido-puerperal

Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais desses pacientes vêm sendo utilizados na descrição da história natural da EM e na identificação de fatores de risco de DD. Quando do registro no HL, esses pacientes são informados que seus dados podem ser usados em projetos de pesquisa assinando consentimento após informação (anexo 2) aprovado pela comissão de ética e pesquisa, conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional e Saúde. Dados demográficos e clínicos desta série foram retirados dos prontuários médicos, assim

como os escores dados pela escala de disfunção neurológica e de incapacidade (FS/EDSS) (Anexo 1) de Kurtzke (1983) Anexo 1. Antes de responder ao questionário específico do estudo foi solicitado à paciente que assinasse consentimento informado (Anexo 2).

Descrição dos resultados: Para cada paciente do estudo com ciclo grávido-puerperal após, ou durante, o primeiro evento índice (mielite e ou neurite) foi organizado um quadro, conforme modelo abaixo (Quadro 4.2), onde consta:

Primeira linha – idade da paciente a partir do primeiro evento.

Segunda linha – quantidade de gestações (gesta). Cada gestação representada pela letra G.

Terceira linha – informações sobre presença de eventos: **1** neurite óptica; **2** mielite, **X** existência de evento neurológico da NOM (mielite e ou neurite) desde o primeiro episódio até a última avaliação.

Idade	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Gesta							G I			
Evento	1	X					X	X	2	X

Quadro 4.2: Registro de eventos neurológicos e do ciclo grávido puerperal

Legenda: eventos índices: **1**- neurite óptica; **2** – mielite – **X** - outros eventos - mielites ou neurites; gestações: GI – primeira gravidez.

Análise dos dados: Para comparação de dados foi utilizado o programa de estatística SPSS versão 13.0.

5 RESULTADOS

Foram identificados 104 registros com o diagnóstico de NOM no cadastro médico do HL, referentes a pacientes acompanhados longitudinalmente a partir de 1990 pela equipe da neurologia. Daqueles, 95 pacientes (91,35%) apresentavam curso recorrente. Oito pacientes foram excluídos por serem do sexo masculino (8,42%), restando 87 pacientes do sexo feminino que constitui a coorte de NOM recorrente analisada neste estudo.

5.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DAS PACIENTES COM NEURO ÓPTICO MIELITE RECORRENTE NA COORTE (N=87)

Dados demográficos e clínicos destas 87 pacientes foram retirados dos prontuários médicos e estão apresentados na Tabela 5.1. O nível sócio econômico usado nos prontuários das pacientes está baseado nos Critérios de Classificação Econômica Brasil (CCEB) que permitem dividir a população em classes (A, B, C, D, E) de acordo com o poder de compra. O nível sócio econômico mais freqüente foi o C (36,78%) seguido do nível B (32,18%). A maioria das pacientes (58,62%) era de etnia Afro brasileira (pardas e negras). Neurite óptica (55,17%) foi o evento índice inicial mais freqüente e em apenas três pacientes (3,45%) a neurite óptica e a mielite transversa ocorreram no mesmo dia. A média de idade no início da doença foi de 31,39 anos com mediana de 30 anos, mínimo de sete e máximo de 67. A mediana de intervalo entre os eventos índices foi de 26,5 meses, variando de menos de 24 horas a 288 meses. A mediana do tempo total de doença, até a última avaliação em fevereiro de 2007, foi de oito anos, com o mínimo de seis meses e o máximo de 30 anos. A mediana do índice de incapacidade analisado pela escala do EDSS na última avaliação neurológica demonstrou incapacidade moderada (EDSS = 5) com um mínimo de zero, o que significa exame neurológico normal após o evento, e EDSS máximo de 9,5; observado em duas pacientes, totalmente dependentes, no leito e incapazes de se alimentar por conta própria.

Havia o agravante, relacionado diretamente à doença, de se encontrarem na dependência de aparelhos para respirar e com perda visual completa e bilateral.

Tabela 5.1: NOMR – dados demográficos e clínicos das pacientes (n=87)

<i>Características</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Idade do início da doença Mediana (min-max)	30 anos (7 - 30)	
Média (desvio padrão)	31,39 anos (\pm 12,84)	
Idade do início da doença (n/%)		
0 – 10 anos	3	3,45%
11 – 20 anos	16	18,39%
21 – 30 anos	27	31,03%
31 – 40 anos	21	24,14%
41 – 50 anos	14	16,09%
51 – 60 anos	5	5,75%
61 – 70 anos	1	1,15%
Cor da pele (n/%)		
Branca	36	41,38%
Parda	30	34,48%
Negra	21	24,14%
Nível sócio econômico (n/%)		
A (maior faixa de renda)	8	9,20%
B	28	32,18%
C	32	36,78%
D	15	17,24%
E (menor faixa de renda)	4	4,60%
Evento Índice inicial (n/%)		
Neurite óptica	48	55,17%
Mielite transversa aguda	36	41,38%
Neurite óptica + Mielite transversa aguda (*)	3	3,45%
Intervalo de tempo entre os eventos índices (meses) (mediana mínimo e máximo)	26,5 (0-288)	
Número total de eventos (n) (mediana, mínimo e máximo)	(n=536) 5 (3-15)	
Tempo de doença (mediana, mínimo e máximo) (até 02/2007)	8 anos(6 meses-30meses)	
Última avaliação neurológica (fevereiro 2007)		
EDSS (mediana, mínimo e máximo)	5 (0 – 9,5)	
EDSS (n/%) (**)		
EDSS leve (0 – 3,5)	14	16,67%
EDSS moderado (4 – 5,5)	33	39,28%
EDSS grave (= ou > 6)	37	44,05%

(*) Eventos ocorridos de forma simultânea – (**) Número total de pacientes – n=84 (três casos não puderam ser analisados)

EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale*)

5.2 SELEÇÃO DE CASOS PARA O ESTUDO

Da coorte de 87 pacientes, cinquenta e seis foram excluídas por morte ou falta de possibilidade de contato por prontuários não atualizados ou incompletos, impossibilitando a comunicação com a paciente. Trinta e uma (35,63%) foram entrevistadas e após a aplicação do questionário, seis pacientes (19,35%) não preencheram os critérios de inclusão por terem, no primeiro evento, idade igual ou maior que 45 anos quando ocorre o climatério com falência ovariana. Na Figura 5.1 está apresentada, num diagrama, a forma de seleção dos 25 casos do estudo.

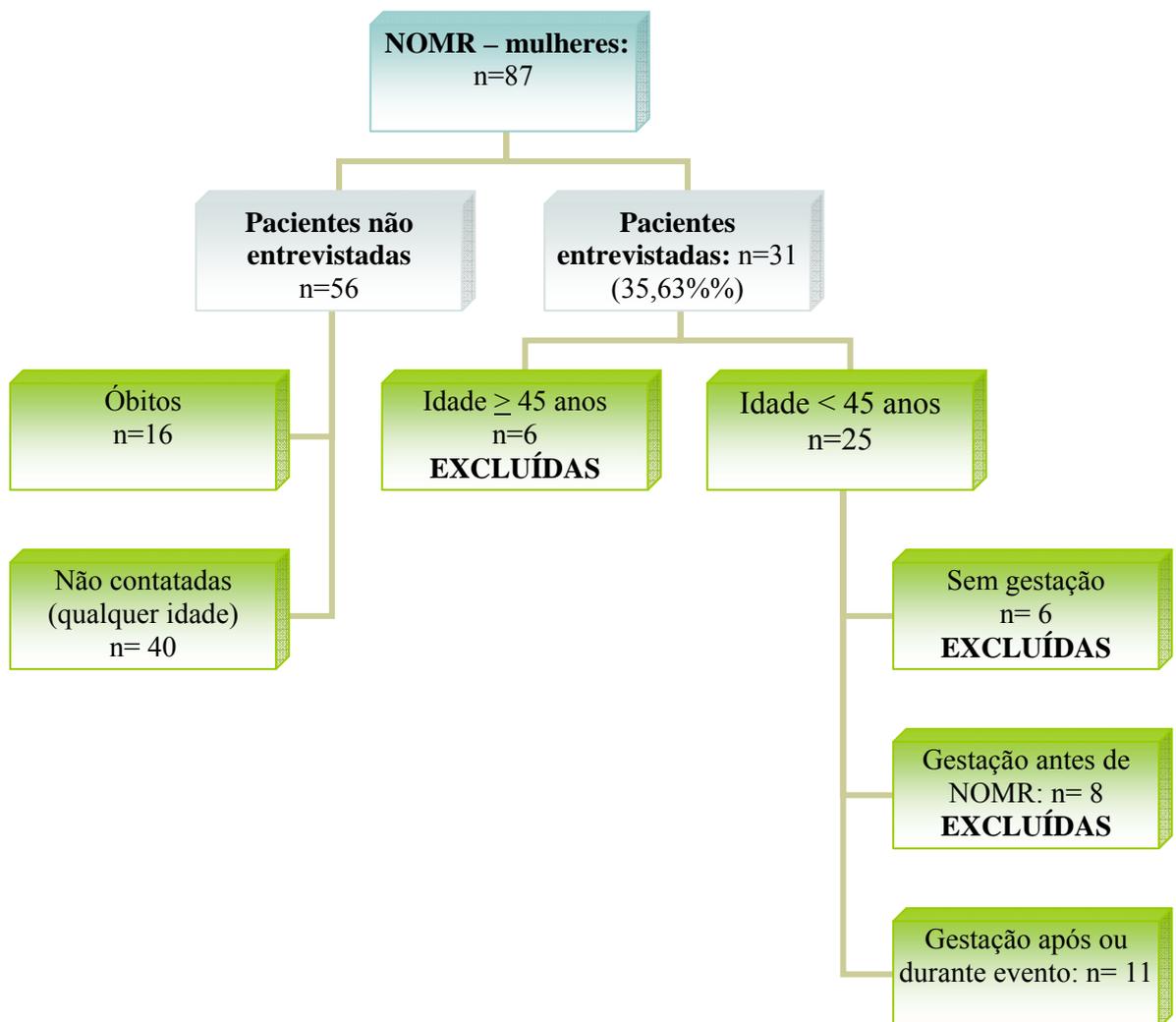


Figura 5.1: Seleção de casos.

5.3. CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES ENTREVISTADAS (N=25)

Na Tabela 5.2 estão apresentados dados demográficos e clínicos das 25 pacientes.

Tabela 5.2: Série de 25 pacientes com NOMR selecionadas para o estudo.

Pacientes (#) –	Idade início da doença	Evento índice inicial	Cor da Pele	Tempo entre os eventos índices (meses)	Tempo de doença (anos) (02/2007)	Número total de eventos (02/2007)
1.	12	MT	Branca	144	23	13
2.	15	NO	Parda	88	8	7
3.	24	NO	Branca	24	15	11
4.	22	NO+MT	Negra	0	3	11
5.	35	NO	Branca	46	14	3
6.	10	NO	Branca	288	26	5
7.	27	MT	Branca	96	21	8
8.	21	NO	Branca	1	6	7
9.	32	NO	Negra	96	15	7
10.	20	NO	Parda	9	9	13
11.	24	NO	Parda	2	22	13
12.	27	NO	Parda	33	5	3
13.	32	NO	Branca	12	6	11
14.	40	NO+MT	Parda	0	1	5
15.	35	MT	Branca	173	21	7
16.	38	MT	Negra	60	6	7
17.	28	MT	Parda	4	2	13
18.	40	NO	Branca	4	2	5
19.	37	NO	Branca	0	8	8
20.	17	MT	Parda	0	5	6
21.	24	MT	Parda	43	5	6
22.	26	MT	Branca	5	1	4
23.	7	MT	Parda	192	30	13
24.	13	NO	Parda	2	4	7
25.	18	NO	Branca	120	10	3

Legenda: MT: mielite transversa NO: neurite óptica NO+MT: neurite óptica e mielite transversa simultaneamente.

Observando a série das 25 pacientes com NOMR temos que a média de idade no início da doença foi de 24,96 anos com mediana de 24 anos, mínimo de sete e máximo de 40. A mediana de intervalo entre os eventos índices foi de 14 meses, variando de menos de 24 horas a 288 meses.

Na Tabela 5.3 está apresentada a comparação de dados demográficos e clínicos das pacientes do estudo (n=25), todas com evento índice 1 ocorrido antes dos 45 anos, com as demais pacientes da coorte do HL (n=62).

Tabela 5.3: NOMR – comparação de dados demográficos e clínicos do grupo entrevistado com as demais pacientes da série total.

<i>Características</i>	<i>NOMR</i> (n=25)	<i>NOMR</i> (n=62)	<i>p</i>
Idade de início (*)			0,128
Mediana (min-max)	24 anos (7 – 40 anos)	35 (10-67)	
Média (desvio padrão)	24,96 anos (\pm 9,5 anos)	34,35 (\pm 12,88)	
Etnia (n/%) (*)			0,426
Branças	12 (48%)	24 (38,71%)	
Afro-brasileiras	13 (52%)	38 (61,29%)	
Nível sócio econômico			
A (maior faixa de renda)	3 (12%)	5 (8,06%)	
B	10 (40%)	18 (29,03%)	
C	10 (40%)	22 (35,49%)	
D	2 (8%)	13 (20,97%)	
E (menor faixa de renda)	0	4 (6,45%)	
Total	25 (100%)	62 (100,00%)	
Evento índice inicial (*)			0,173
Neurite óptica	14 (56%)	34 (54,84%)	
Mielite transversa	9 (36%)	27 (43,55%)	
NOM (simultâneas)	2 (8%)	1 (1,61%)	
Total	25 (100%)	62 (100,00%)	
Intervalo de tempo entre os eventos índices mediana (min-max) (*)	14 meses (0- 288)	27 meses (0-240)	0,565
Número total de eventos (*)			0,144
Mediana (min-max)	7 (3 – 13)	5 (3 – 15)	
Tempo de doença (fevereiro 2007) (*)			0,188
Mediana (min-max)	8 (1 – 30 anos)	8 (6 meses – 30 anos)	
Média (desvio padrão)	10,72 (\pm 8,76)	9,60 (\pm 7,12)	
Última avaliação neurológica (*)			0,170
EDSS Mediana (min-max) (fevereiro 2007)	5 (0 – 9)	5 (0-9,5)	

(*) Teste de significância estatística utilizado: Qui-quadrado de Pearson

p = valor de *p* do teste de Qui-quadrado de Pearson

EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale*)

5.4 CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES DO ESTUDO (N=11)

Como demonstrado na Figura 5.1, das 25 pacientes do estudo seis não engravidaram e em oito o ciclo grávido-puerperal ocorreu antes da doença neurológica. Analisaremos as demais onze pacientes para descrever a relação do ciclo grávido-puerperal com a doença neurológica.

Dados demográficos e clínicos das 11 pacientes são apresentados na Tabela 5.4.

Tabela 5.4: Série de 11 pacientes com NOMR que tiveram o ciclo grávido-puerperal após, ou durante, o evento índice inicial.

Pacientes (#) – iniciais	Idade início da doença	Idade Primeira Gesta	Evento índice inicial	Cor da Pele	Tempo entre os eventos índices (meses)	Tempo até primeira gestação (anos)	Tempo de doença (anos) (02/2007)	Número total de eventos (02/2007)
1.	12	17	MT	Branca	144	5	23	13
2.	15	21	NO	Parda	88	6	8	7
3.	24	26	NO	Branca	24	2	15	11
4.	22	22	NO+MT	Negra	0	0	3	11
5.	35	37	NO	Branca	46	2	14	3
6.	10	22	NO	Branca	288	12	26	5
7.	27	27	MT	Branca	96	0	21	8
8.	21	26	NO	Branca	1	5	6	7
9.	32	40	NO	Negra	96	8	15	7
10.	20	20	NO	Parda	9	0	9	13
11.	24	28	NO	Parda	2	4	22	13

Legenda: MT: mielite transversa simultaneamente. NO: neurite óptica NO+MT: neurite óptica e mielite transversa

Na Tabela 5.5 estão apresentados dados demográficos e clínicos deste grupo de onze pacientes, comparados com o restante da coorte (n= 76).

Tabela 5.5: NOMR – comparação de dados demográficos e clínicos do grupo selecionado com as demais pacientes da série total.

<i>Características</i>	<i>NOMR</i> (n=11)	<i>NOMR</i> (n=76)	<i>p</i>
Idade de início (*)			0,237
Mediana (min-max)	22 anos (10 – 35)	33 anos (7-67)	
Média (desvio padrão)	22 anos (\pm 7,66)	32,74 anos (\pm 12,91)	
Etnia (n/%) (*)			0,343
Brancas	6 (54,5%)	30 (39,5%)	
Afro-brasileiras	5 (45,5%)	46 (60,5%)	
Nível sócio econômico			
A (maior faixa de renda)	0 (0 %)	8 (10,6 %)	
B	5(45,5 %)	23 (30,3 %)	
C	6 (54,5 %)	26 (34,2 %)	
D	0 (0 %)	15 (19,7 %)	
E (menor faixa de renda)	0 (0 %)	4 (5,3 %)	
Total	11 (100%)	76 (100 %)	
Evento índice inicial (*)			0,173
Neurite óptica	8 (72,7%)	40 (52,6%)	
Mielite transversa	2 (18,2%)	34 (44,7%)	
NOM (simultâneas)	1 (9,1 %)	2 (2,6%)	
Total	11	76	
Intervalo de tempo entre os eventos índices			0,113
Mediana (min-max) (*)	2 meses(0 - 288)	26 meses (0 - 240)	
Número total de eventos (*)			0,487
Mediana (min-max)	7 (2 – 13)	5 (2 – 15)	
Tempo de doença (02/2007) (*)			0,175
Mediana (min-max)	14 (3 – 26 anos)	8 (6 meses – 30 anos)	
Média (desvio padrão)	14,27 (\pm 7,96)	9,29 (\pm 7,38)	
Última avaliação neurológica (EDSS)			
(02/2007) (*) Mediana (min-max)	5,5 (2 – 8,5)	5 (0-9,5)	0,188

(*) Teste de significância estatística utilizado: Qui-quadrado de Pearson

p = valor de *p* do teste de Qui-quadrado de Pearson

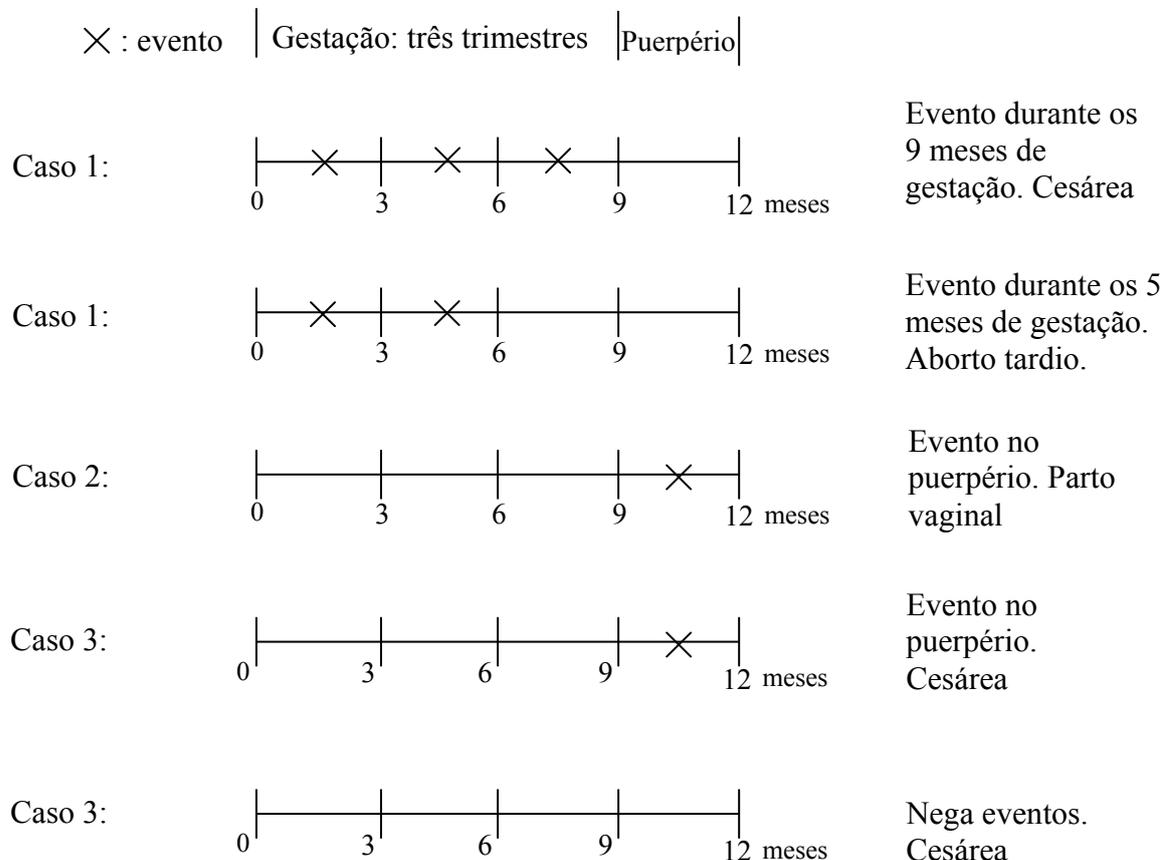
EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale*)

5.5. O CICLO GRÁVIDO-PUERPERAL DAS PACIENTES DO ESTUDO (N=11)

Estudando o ciclo grávido-puerperal nestas onze pacientes, contabilizamos 17 gestações uma vez que 4/11 pacientes (36,36%) tiveram 2 gravidezes (# ASS, # ABFS, # MCS, # WLSA) e 1/11 (9,09%) uma teve três gestações (# SA). As demais seis pacientes (54,55%) tiveram apenas uma gravidez (# AQS, # CMSB, # IMC, # NSA, # POMR, # RAM). Foram registrados: um caso de neomortalidade (# RAM) em gestação a termo, três casos de abortos, dois precoces (# MCS e # WLSA) e um tardio (# ASS). As outras gestações foram a termo.

Nos dados coletados não houve referência para parto prematuro. Houve a negativa de qualquer sintoma relacionado ao evento neurológico no ciclo grávido-puerperal em apenas quatro (23,53%) gravidezes (um aborto precoce, três gestações a termo).

Na Figura 5.2 está apresentado um esquema demonstrativo da ocorrência de eventos neurológicos no ciclo grávido-puerperal das 17 gestações e como terminou cada gestação.



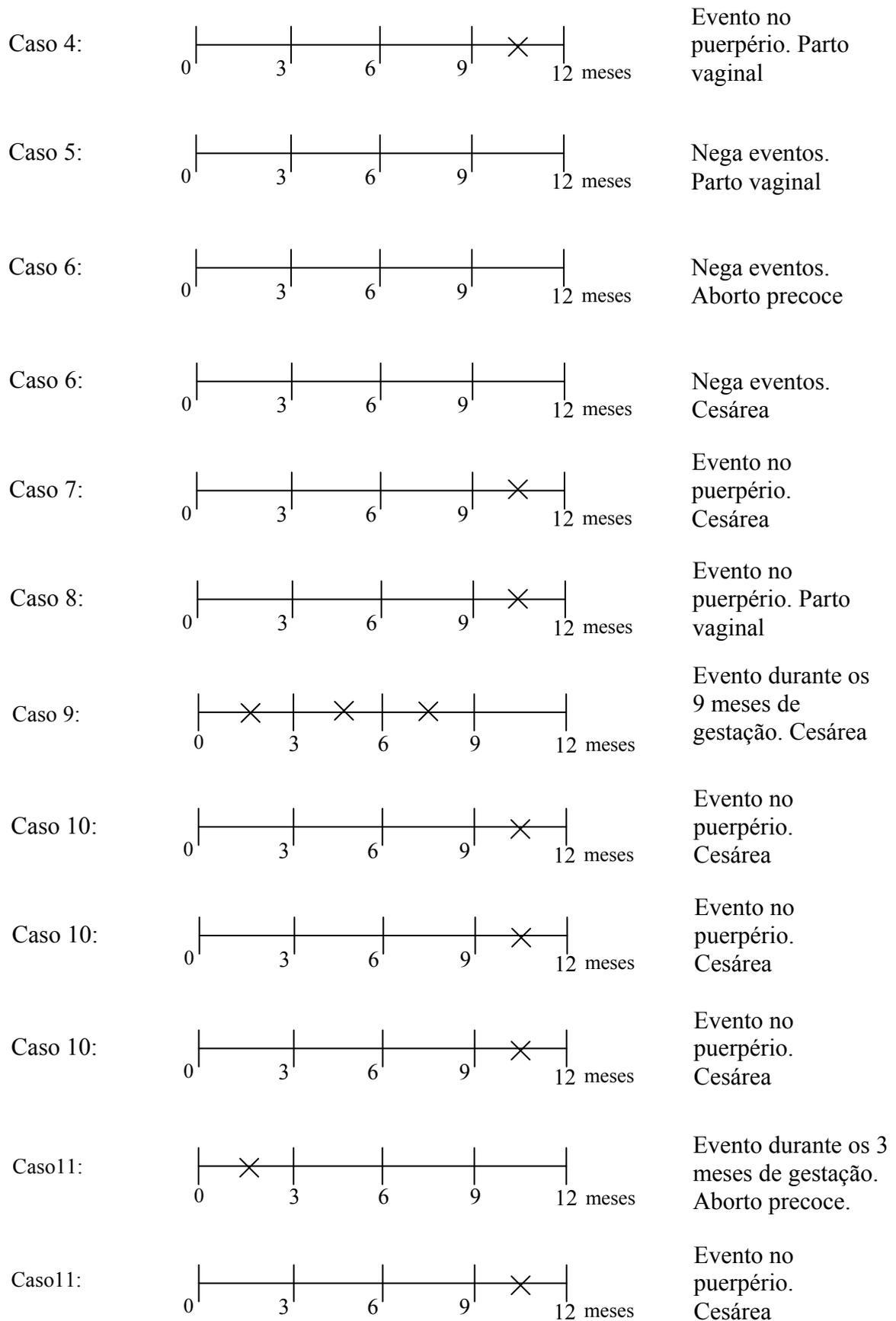


Figura 5.2: Eventos neurológicos nos ciclo grávido-puerperais de 17 gestações.

Na Figura 5.3, visualizamos a presença e distribuição dos eventos neurológicos ocorridos nas 17 gestações. A maioria dos ciclos grávido-puerperais relacionou-se a novos eventos agudos 13/17 (76,47%) sendo que 4/17 ocorreram durante a gestação (23,53%) e 9/17, no puerpério (52,94%).

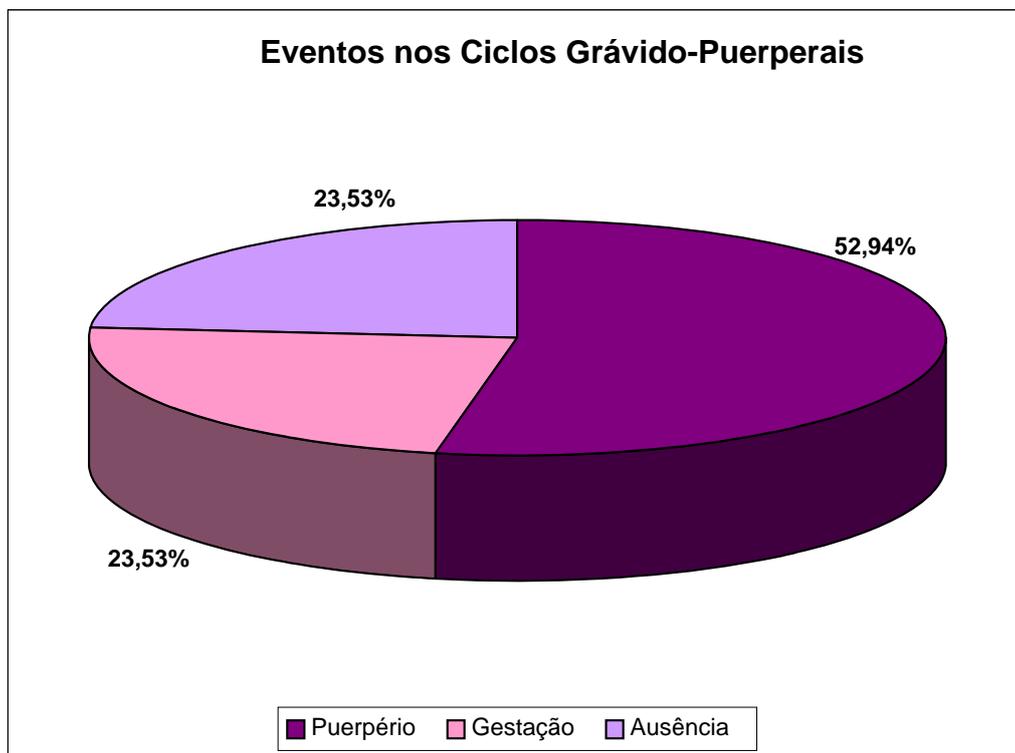


Figura 5.3: Eventos neurológicos em 17 ciclos grávido-puerperais

A figura 5.4 apresenta o percentual em relação ao término das 17 gravidezes ocorridas na série de 11 pacientes. Os dois tipos de aborto: precoce e tardio foram agrupados em "aborto" num total de três abortos. Dentro das gestações a termo (82,35%) foi dado destaque ao único caso de neomortalidade.

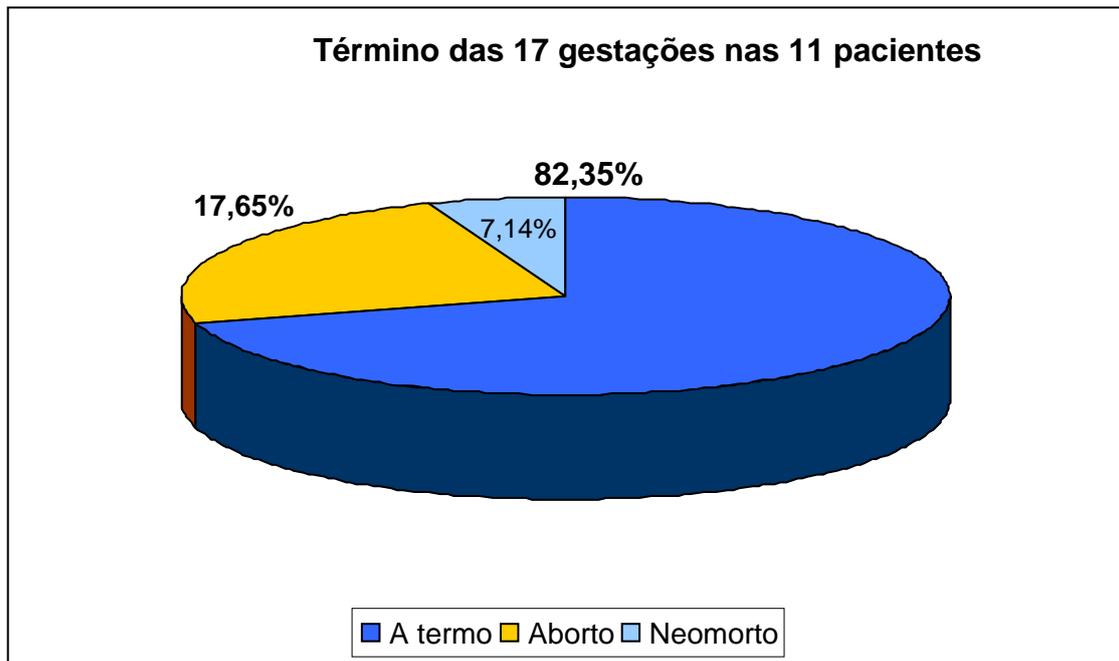


Figura 5.4: Término das 17 gestações na série de 11 pacientes.

5.6. PRIMEIRO CICLO GRÁVIDO-PUERPERAL DAS PACIENTES DO ESTUDO (N=11)

Na Figura 5.5 está apresentado o primeiro ciclo grávido-puerperal, em relação à doença neurológica. Nele consta a época do evento, qual foi esse evento e se a gravidez foi a termo ou terminou em aborto.

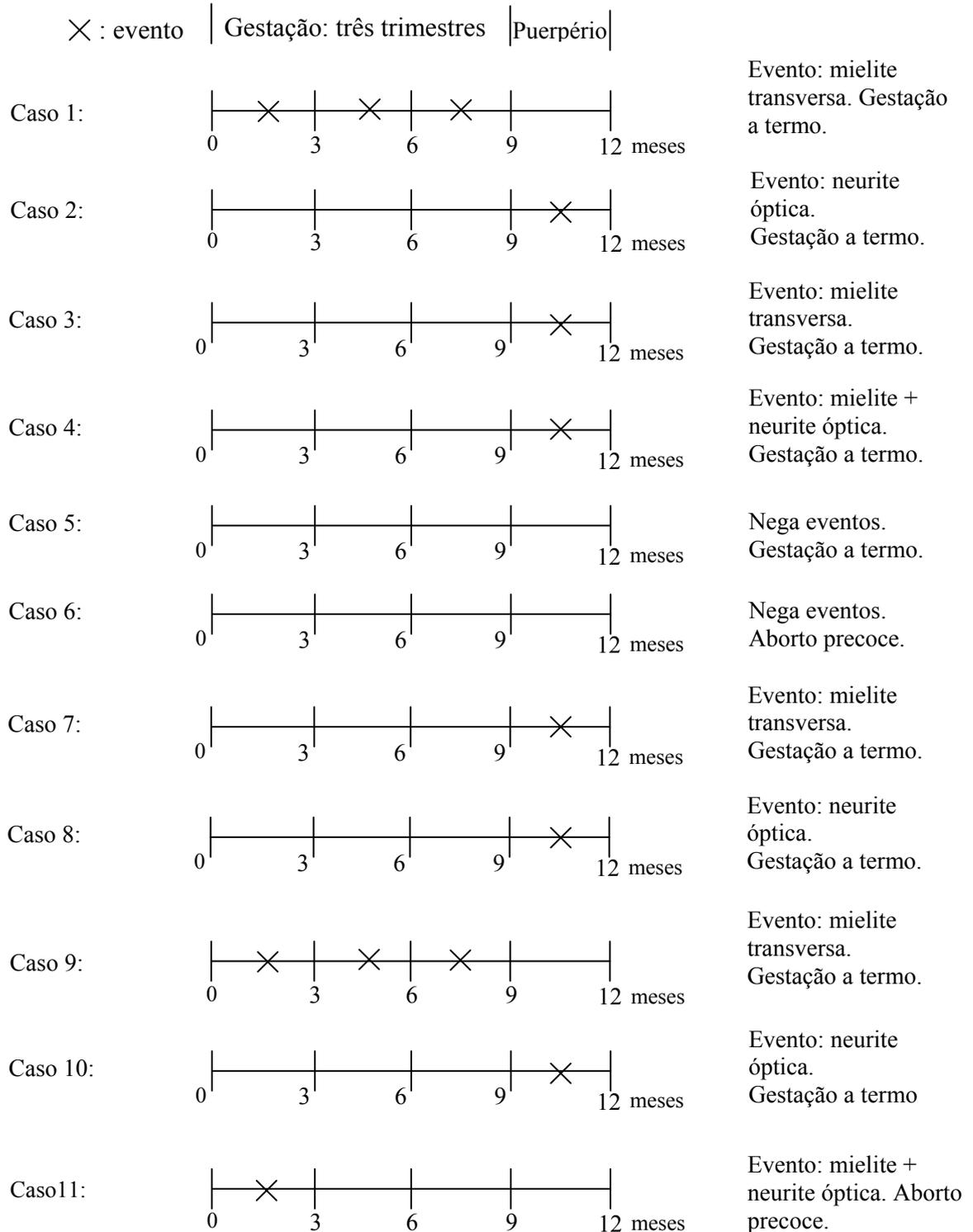


Figura 5.5: Eventos neurológicos nos 11 ciclos grávido-puerperais.

Estudando a primeira gestação, em relação à doença neurológica de cada paciente, observamos a gravidez ocorrendo com NOMR estabelecida (# 8 POMR, # 11 WLSA), após eventos índices isolados, neurite óptica (# 2 AQS, # 3 ABFS, # 5 IMC, # 6 MCS, # 9 RAM), Mielite (# 1 ASS) ou no período de puerpério apresentando primeiro e segundo eventos índices (# 4 CMSB) ou, ainda no puerpério, apresentando neurite óptica (# 10 SA) ou mielite (# 7 NSA) como primeira manifestação da NOMR. Observações apresentada na Figura 5.6.

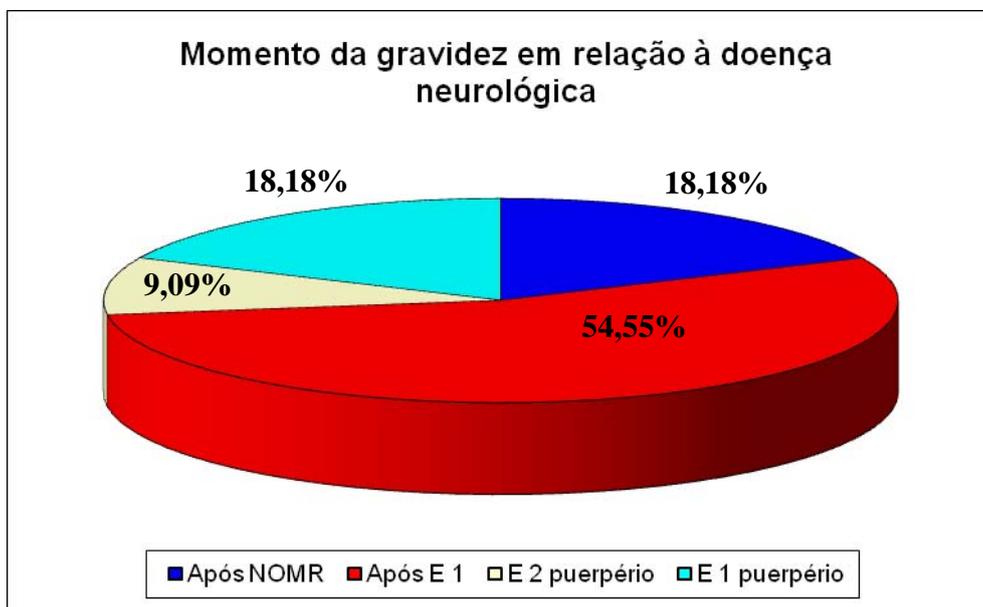


Figura 5.6: Momento que ocorreu a gravidez em relação à doença neurológica.

Legenda: E 1 – evento índice inicial; E 2 – segundo evento índice, NOMR – neuro óptico mielite recorrente

A figura 5.7 mostra que nas 11 pacientes, a maioria (81,82%) das mulheres apresentou eventos no ciclo grávido-puerperal. Somente duas pacientes (18,18%) negam sintomas nesse período. A figura 5.8 mostra em que época do ciclo grávido-puerperal ocorreu o evento.

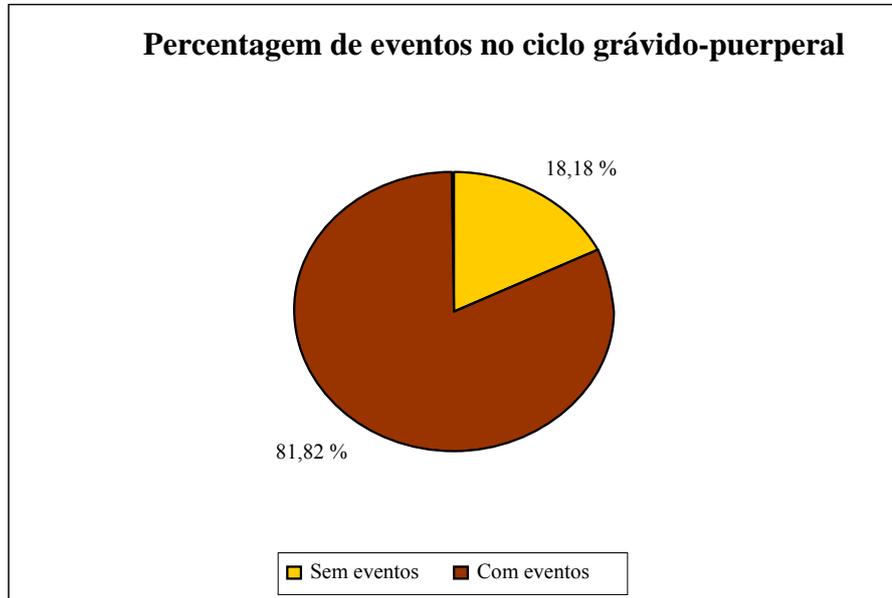


Figura 5.7: Eventos no ciclo grávido-puerperal (n=11)

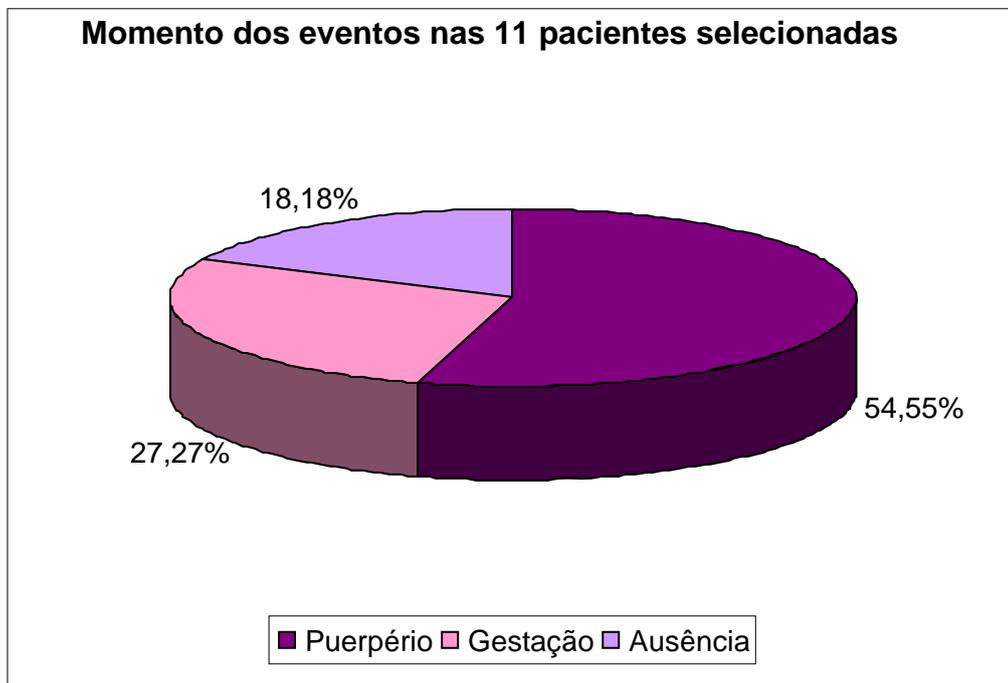


Figura 5.8: Momento dos eventos neurológicos nos primeiros 11 ciclos grávido-puerperais das pacientes seleccionadas

5.7. REPERCUSSÃO DOS EVENTOS NEUROLÓGICOS NO CICLO GRÁVIDO-PUERPERAL DAS PACIENTES DO ESTUDO (N=11)

Na Figura 5.9 analisando o término dessas 11 gestações temos que 81,82% das gravidezes foram a termo e duas (18,18%) terminaram em aborto. Assinalamos a existência de uma neomortalidade (11,11%) nas gestações a termo.

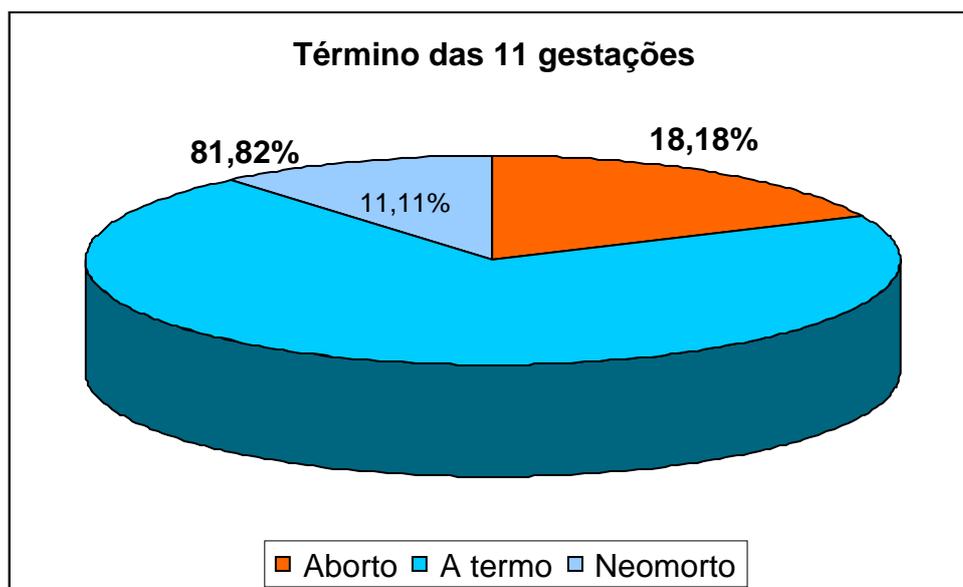


Figura 5.9: Término das 11 gestações.

As pacientes que tinham diagnóstico de NOMR estabelecido apresentaram eventos no ciclo grávido-puerperal, uma com piora na escala EDSS e a outra com remissão do evento.

Analisando as seis pacientes onde o ciclo grávido-puerperal ocorreu após evento índice isolado, duas apresentaram eventos na gestação e duas no puerpério. As outras duas negam sintomas nesse período. Dessas quatro pacientes com eventos no ciclo grávido-puerperal, duas apresentaram remissão completa (EDSS = 0) da sintomatologia e duas tiveram piora na escala de incapacidade (# 2 AQS, #9 RAM).

Em relação às pacientes que apresentaram evento índice inicial no puerpério, uma teve remissão completa e a outra ficou com o valor 4 na EDSS. A única paciente que teve primeiro e segundo eventos índices no puerpério (# 4 CMSB) ficou com EDSS = 0.

5.8 REPERCUSSÃO DO CICLO GRÁVIDO-PUERPERAL NA HISTÓRIA DA NEURO ÓPTICO MIELITE DAS PACIENTES DO ESTUDO (N=11)

A Tabela 5.6 demonstra o momento do ciclo grávido-puerperal no qual os eventos neurológicos ocorreram, estando a gestação dividida por trimestres e sendo considerado o puerpério remoto até três meses de pós-parto. Apresenta, também, dados sobre a incapacidade neurológica medida pela EDSS um ano antes do início do ciclo grávido-puerperal e um ano após o parto. Apenas duas pacientes (# 5 IMC e # 6 MCS) não apresentaram manifestações neurológicas relacionadas ao ciclo grávido-puerperal.

TABELA 5.6: Influência do ciclo grávido-puerperal no desencadeamento de eventos neurológicos com repercussão na escala de incapacidade.

Pacientes	EDSS 1 ano antes	Gestação 1º trimestre.	Gestação 2º trimestre	Gestação 3º trimestre	Fim da gestação	Puerpério (até 3 meses)	EDSS 1 ano após fim da gravidez
1)	0	MT	MT	MT	Cesárea	Nega	0
2)	2 NO	Nega	Nega	Nega	Parto	NO	4 NO
3)	0	Nega	Nega	Nega	Cesárea	MT	0
4)	—	Nega	Nega	Nega	Parto	MT + NO	0
5)	4 NO	Nega	Nega	Nega	Parto	Nega	4 NO
6)	5 NOB	Nega	Nega	Nega	Aborto	Nega	5 NOB
7)	—	Nega	Nega	Nega	Cesárea	MT	0
8)	7,5 NO+MT	Nega	Nega	Nega	Parto	NO	8,0 NOB+MT
9)	4 NO	MT	MT	MT	Cesárea	Nega neomorto	5 NOB
10)	—	Nega	Nega	Nega	Cesárea	NO	4 NO
11)	4 NO+MT	MT	Nega- abortou	Nega	Parto	Nega	4 NO+MT

Legenda: MT: mielite transversa NO: neurite óptica NOB: neurite óptica bilateral
NO+MT: neurite óptica e mielite transversa simultaneamente EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade.

A tabela 5.7 compara o número de eventos ocorridos nos 12 meses anteriores à gestação, nos 12 meses do ciclo grávido-puerperal e nos 12 meses posteriores ao ciclo grávido-puerperal

Tabela 5.7: Presença de eventos um ano antes, um ano após e no ciclo grávido-puerperal

Pacientes	Número de eventos nos 12 meses antes da gravidez	Número de eventos no tempo de gravidez + 3 meses de pós-parto (se houve parto)	Número de eventos nos 12 meses após o ciclo grávido-puerperal
1)	1	1	1
2)	0	1	1
3)	0	1	1
4)	0	1	1
5)	0	0	1
6)	0	0	0
7)	0	1	0
8)	1	1	1
9)	1	1	1
10)	0	1	1
11)	1	1	1

A figura 5.10 mostra através da escala de incapacidade, o valor de EDSS um ano antes da gestação e um ano após o término do ciclo grávido puerperal. Três pacientes (# 4 CMSB, # 7 NSA e # 10 SA) não apresentavam doença neurológica antes do ciclo grávido-puerperal. Dessas pacientes, duas tiveram remissão completa ficando com exame neurológico normal (EDSS = 0). Duas (# 1 ASS e # 3 ABFS) entre as outras oito pacientes tiveram remissão completada dos eventos ocorridos no ciclo grávido-puerperal ficando com EDSS = 0. Quatro pacientes (# 2 AQS, # 8 POMR, # 9 RAM e # 11 WLSA) apresentaram seqüela com valor maior de EDSS no ano seguinte ao parto. Duas pacientes (# 5 IMC e # 6 MCS) negam manifestações neurológicas relacionadas ao ciclo grávido-puerperal. Um ano após o parto 45,45% das pacientes estavam com piora na escala de incapacidade EDSS.

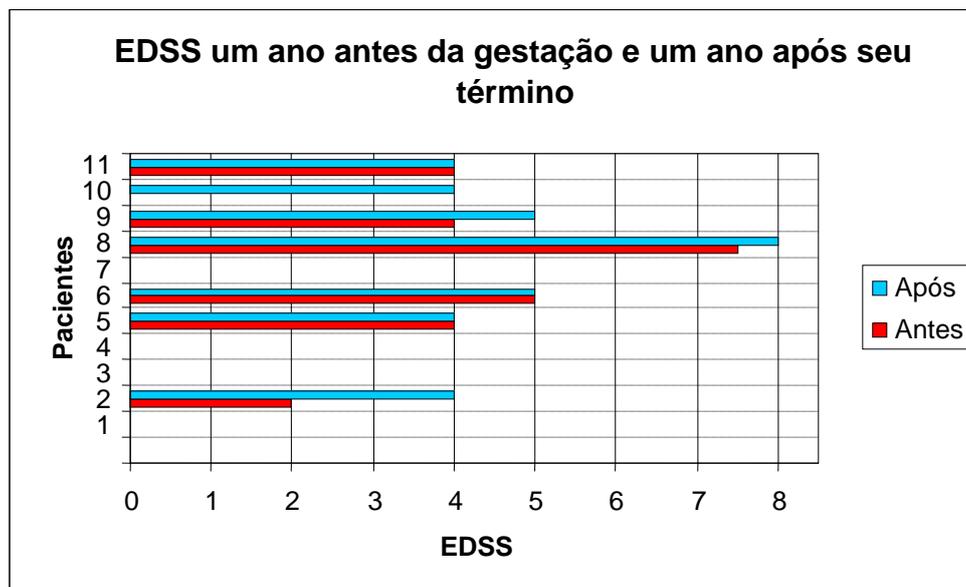


Figura 5.10: Valor comparativo de EDSS em relação ao ciclo grávido-puerperal.

5.9 DESCRIÇÃO DOS CASOS ESTUDADOS (N=11)

Passaremos a seguir a descrição sumária dos 17 ciclos grávido-puerperais das onze pacientes selecionadas para o estudo.

Caso 1: # – cor da pele – branca – Ano de Nascimento: 1971

Primeiro evento índice: mielite (**2**), aos 12 anos.

Primeira gestação a termo, cesariana: 17 anos. Evento na gestação.

Segunda gestação, aborto tardio: aos 18 anos. Evento na gestação.

Eventos frequentes, dos 12 aos 20 anos.

Sem eventos por 3 anos, dos 21 aos 24 anos.

Segundo evento índice: neurite óptica (**1**), aos 24 anos.

Intervalo entre eventos índices: doze anos

Idade	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
Gesta						G I	G II																	
Evento	2	X	X	X	X	X	X	X	X				1		X	X	X	X	X		X	X	X	X

Quadro 5.1: caso #1. Registro de eventos neurológicos e de ciclos grávido-puerperais

Legenda: eventos índices: 1- neurite óptica; 2 – mielite – X - outros eventos - mielites ou neurites; gestações: GI – primeira gravidez, GII – segunda gravidez.

Caso 2: # – Parda – Ano de Nascimento: 1983

Primeiro evento índice: neurite óptica (1), aos 15 anos.

Primeira gestação a termo, parto vaginal: 21 anos. Evento no puerpério.

Eventos freqüentes, dos 15 aos 16 anos.

Sem eventos por 4 anos, dos 17 aos 21 anos.

A partir da gestação vem apresentando eventos freqüentes.

Segundo evento índice: mielite (2), aos 23 anos.

Intervalo entre eventos índices: oito anos

Idade	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Gesta							GI			
Evento	1	X					X	X	2	X

Quadro 5.2: caso #2. Registro de eventos neurológicos e do ciclo grávido-puerperal

Legenda: eventos índices: 1- neurite óptica; 2 – mielite – X - outros eventos - mielites ou neurites; gestações: GI – primeira gravidez.

Caso 3: # – Branca – Ano do Nascimento - 1968

Primeiro evento índice: neurite óptica (1), aos 24 anos.

Primeira gestação a termo, cesariana: 26 anos. Evento no puerpério.

Segunda gestação a termo, cesariana: aos 32 anos. Nega eventos.

Eventos freqüentes, dos 26 aos 28 anos.

Sem eventos dos 29 aos 31 anos e dos 32 aos 35 anos.

Segundo evento índice: mielite (2) aos 26 anos.

Intervalo entre eventos índices: dois anos

Idade	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
Gesta			GI						GII						
Evento	1		2	X	X			X				X	X	X	X

Quadro 5.3: caso #3. Registro de eventos neurológicos e de ciclos grávido-puerperais

Legenda: eventos índices: 1- neurite óptica; 2 – mielite – X - outros eventos - mielites ou neurites; gestações: GI – primeira gravidez, GII – segunda gravidez.

Caso 4: # – Negra – Ano do Nascimento - 1980

Primeiro evento índice: neurite óptica (1), aos 22 anos.

Primeira gestação a termo: 18 anos.

Segunda gestação a termo: aos 19 anos.

Terceira gestação a termo: aos 22 anos. Início da Neuro Óptico Mielite.

Eventos freqüentes, dos 22 aos 27 anos.

Segundo evento índice: mielite (2) aos 22 anos.

Intervalo entre eventos índices: zero. Foi no mesmo momento.

Idade	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Gesta	G I	G II			G III					
Evento					1 2	X	X	X	X	X

Quadro 5.4: caso #4. Registro de eventos neurológicos e dos ciclos grávido-puerperais

Legenda: eventos índices: 1- neurite óptica; 2 – mielite – X - outros eventos - mielites ou neurites; gestações: GI – primeira gravidez, GII – segunda gravidez, GIII – terceira gravidez.

Caso 5: # – Branca – Ano de Nascimento: 1958

Primeiro evento índice: neurite óptica (1), aos 35 anos.

Primeira gestação a termo: 37 anos. Nega eventos.

Sem eventos por 2 anos, dos 36 aos 38 anos.

Eventos freqüentes a partir dos 38 anos aos 40 anos.

Sem eventos desde os 41 anos.

Segundo evento índice: mielite (2), aos 39 anos.

Intervalo entre eventos índices: quatro anos

Idade	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
Gesta			G I											
Evento	1			X	2	X								

Quadro 5.5: caso #5. Registro de eventos neurológicos e do ciclo grávido-puerperal

Legenda: eventos índices: 1- neurite óptica; 2 – mielite – X - outros eventos - mielites ou neurites; gestações: GI – primeira gravidez.

Caso 6: # – Branca – Ano de Nascimento: 1970

Primeiro evento índice: neurite óptica (1), aos 10 anos.

Primeira gestação, aborto precoce: 22 anos. Nega eventos.

Segunda gestação, a termo: aos 30 anos. Nega eventos.

Sem eventos por 23 anos, dos 11 aos 33 anos.

Eventos freqüentes a partir do segundo evento índice, isto é, dos 34 anos.

Segundo evento índice: mielite (2), aos 34 anos.

Intervalo entre eventos índices: vinte e quatro anos

Evento	Gesta	Idade
		10
		11
		12
		13
		14
		15
		16
		17
		18
		19
		20
		21
	GI	22
		23
		24
		25
		26
		27
		28
		29
	GII	30
		31
		32
		33
2		34
X		35
X		36

Quadro 5.6: caso #6. Registro de eventos neurológicos e dos ciclos grávido-puerperais

Legenda: eventos índices: 1- neurite óptica; 2 – mielite – X - outros eventos - mielites ou neurites; gestações: GI – primeira gravidez, GII – segunda gravidez.

Caso 7: # – Branca – Ano do Nascimento - 1957

Primeiro evento índice: mielite (2), aos 27 anos.

Primeira gestação aborto precoce: 25 anos.

Segunda gestação a termo: aos 25 anos.

Terceira gestação a termo: aos 27 anos. Primeiro evento no puerpério.

Novo evento medular somente aos 31 anos.

Sem eventos até o 2º evento índice.

Eventos aos 39, 41 e 45 anos.

Segundo evento índice: neurite óptica (1) aos 35 anos.

Intervalo entre eventos índices: oito anos.

Evento	Gesta	Idade
	GI	25
	GII	26
2	GIII	27
		28
		29
		30
X		31
		32
		33
		34
1		35
		36
		37
		38
		39
X		40
		41
X		42
		43
		44
		45
X		46
		47
		48
		49

Quadro 5.7: caso #7. Registro de eventos neurológicos e dos ciclos grávido-puerperais

Legenda: eventos índices: 1- neurite óptica; 2 – mielite – X - outros eventos - mielites ou neurites; gestações: GI – primeira gravidez, GII – segunda gravidez, GIII – terceira gravidez.

Caso 8: # – Branca – Ano do Nascimento - 1980

Primeiro evento índice: neurite óptica (**1**), aos 21 anos.

Primeira gestação a termo: 16 anos.

Segunda gestação a termo: aos 26 anos. Evento no puerpério.

Eventos aos 22 anos. Sem eventos aos 23 anos

Eventos freqüentes a partir dos 24 anos.

Segundo evento índice: mielite (**2**) aos 21 anos.

Intervalo entre eventos índices: um mês.

Idade	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Gesta	GI										GII	
Evento						1 2	X		X	X	X	X

Quadro 5.8: caso #8. Registro de eventos neurológicos e dos ciclos grávido-puerperais

Legenda: eventos índices: **1**- neurite óptica; **2** – mielite – **X** - outros eventos - mielites ou neurites; gestações: GI – primeira gravidez, GII – segunda gravidez.

Caso 9: # – Negra – Ano do Nascimento - 1960

Primeiro evento índice: neurite óptica (**1**), aos 32 anos.

Primeira gestação a termo: 19 anos.

Segunda gestação a termo: aos 22 anos.

Terceira gestação a termo: aos 25 anos.

Quarta gestação a termo: aos 30 anos.

Quinta gestação a termo: aos 40 anos. Segundo evento na gestação.

Sem eventos dos 33 aos 38 anos.

Eventos freqüentes a partir dos 39 anos.

Segundo evento índice: mielite (**2**) aos 40 anos, durante a gestação.

Intervalo entre eventos índices: oito anos.

Idade	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46
Gesta	GI			GII			GIII					GIV										GV						
Evento																	1				X	2	X	X	X	X	X	X

Quadro 5.9: caso #9. Registro de eventos neurológicos e dos ciclos grávido-puerperais

Legenda: eventos índices: **1**- neurite óptica; **2** – mielite – **X** - outros eventos - mielites ou neurites; gestações: GI – primeira gravidez, GII – segunda gravidez, GIII – terceira gravidez, GIV – quarta gravidez, GV – quinta gravidez.

Caso 10: # – Parda – Ano do Nascimento - 1974

Primeiro evento índice: neurite óptica (**1**), aos 20 anos, no puerpério.

Primeira gestação a termo: 20 anos.

Segunda gestação a termo: aos 24 anos. Evento no puerpério.

Terceira gestação a termo: aos 26 anos. Evento no puerpério.

Evento aos 24 anos, após o parto.

Eventos frequentes a partir dos 26 anos.

Segundo evento índice: mielite (**2**) aos 21 anos.

Intervalo entre eventos índices: um ano.

Idade	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Gesta	G I				G II		G II I						
Evento	1	2			X		X	X	X	X	X	X	X

Quadro 5.10: caso #10. Registro de eventos neurológicos e dos ciclos grávido-puerperais

Legenda: eventos índices: **1**- neurite óptica; **2** – mielite – **X** - outros eventos - mielites ou neurites; gestações: GI – primeira gravidez, GII – segunda gravidez, GIII – terceira gravidez.

Caso 11: # – Parda – Ano de Nascimento: 1960

Primeiro evento índice: neurite óptica (**1**), aos 24 anos.

Primeira gestação, aborto precoce: aos 28 anos. Evento na gestação.

Segunda gestação a termo: 29 anos. Evento no puerpério.

Eventos frequentes, dos 25 aos 29 anos.

Sem eventos por 8 anos, dos 30 aos 37 anos.

Evento aos 38 anos

Eventos frequentes a partir dos 40 anos.

Segundo evento índice: mielite (**2**) aos 24 anos.

Intervalo entre eventos índices: dois meses.

Idade	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46
Gesta					I	II																	
Evento	1	X	X	X	X	X									X		X	X	X	X	X	X	X
	2																						

Quadro 5.11: caso #11. Registro de eventos neurológicos e dos ciclos grávido-puerperais

Legenda: eventos índices: **1**- neurite óptica; **2** – mielite – **X** - outros eventos - mielites ou neurites; gestações: GI – primeira gravidez, GII – segunda gravidez.

A figura 5.11 mostra a idade das pacientes nos eventos índices e na primeira gestação em relação ao evento neurológico, permitindo uma visualização da primeira gravidez em relação aos eventos índices.

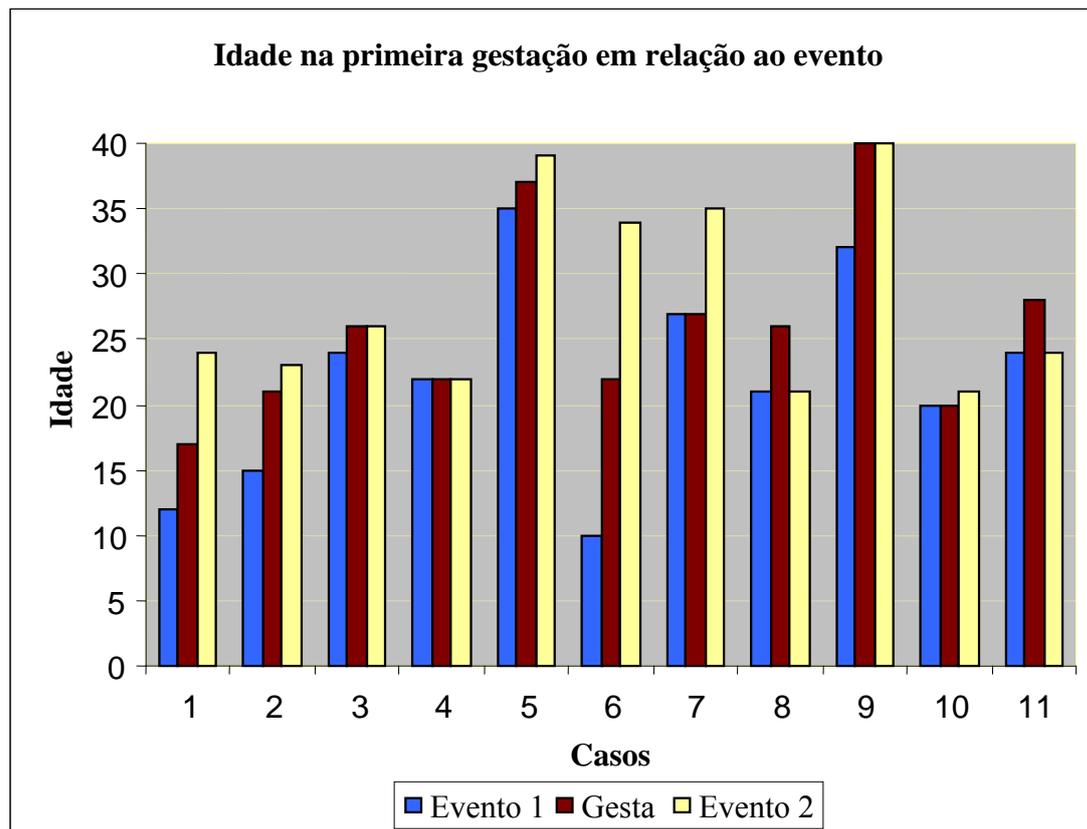


Figura 5.11: Idade das pacientes nos eventos índices e na primeira gestação relacionada à doença neurológica.

Legenda: evento 1: evento índice inicial; evento 2: segundo evento índice, gesta: gestação.

6 – DISCUSSÃO

O reconhecimento da neuro óptico mielite recorrente como doença desmielinizante inflamatória diferente de EM só ocorreu na última década, após estudos de série publicados em diferentes países. A série aqui analisada, está em acordo com a literatura ao apresentar pacientes predominantemente de sexo feminino (91,58%), com a forma recorrente da doença (80%) de prognóstico grave. Até a última avaliação em fevereiro de 2007, a grande maioria apresentava incapacidade moderada ou grave.

Foram selecionadas para o estudo onze, entre 25 pacientes com NOMR nas quais foi possível estabelecer uma relação temporal de eventos da doença (neurite óptica ou mielite transversa) com o ciclo grávido-puerperal. Algumas pacientes apresentaram o primeiro evento índice no ciclo grávido-puerperal, outras a gravidez ocorreu com o diagnóstico de NOM já estabelecido e por fim um terceiro grupo engravidou já tendo apresentado um dos eventos índices isolados. Nove destas mulheres apresentaram eventos relacionados ao ciclo grávido-puerperal sendo eles relatados, com maior frequência, no puerpério (67%). Os demais eventos ficaram distribuídos pelos três trimestres da gravidez. Algumas pacientes, mesmo após o evento índice, engravidaram mais de uma vez. Temos como exemplo a paciente #10, que apresentou em três gestações sucessivas, a termo, eventos de neurite ou de mielite no puerpério. Considerando a totalidade das gestações nas onze pacientes foram contabilizadas 17. É importante assinalar que algumas destas pacientes já haviam engravidado previamente ao primeiro evento neurológico e estas gestações não foram aqui analisadas.

Na população geral, aproximadamente 15% das gestações, clinicamente reconhecíveis, terminam em abortamento (GODOY, 2005). Nas 17 gestações encontradas ocorreram três abortos (dois precoces e um tardio) correspondendo a aproximadamente 17,65%, valor em acordo com a literatura.

Ao serem consideradas condições mórbidas afetando a mãe durante a gestação existem evidências que comprovam interferência no bem estar fetal. A mortalidade neonatal seria uma delas. A hipertensão arterial é a maior causa de sofrimento fetal podendo determinar morte perinatal. A maternidade do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), que é referência para hipertensão arterial, pacientes com HIV / AIDS, atendendo também pacientes diabéticas tem registrado no período de janeiro 2000 até dezembro de 2006, onze neomortos em 3647 partos. A taxa de neomortalidade é, portanto, de aproximadamente 30/10.000, ou seja, um neomorto para 331,54 partos. Estudando as gestações das pacientes com diagnóstico de neuro óptico mielite, tivemos uma neomortalidade em quatorze partos, o que significa taxa de neomortalidade de aproximadamente 714/10.000. Comparando com os números da maternidade do HUGG isto significa que houve um risco de 23,68 vezes maior de ocorrer neomortalidade no grupo estudado.

O tratamento recomendado para prevenção de eventos em NOM não está estabelecido ainda faltam estudos randomizados considerando a raridade da doença. São utilizadas drogas indicadas para pacientes com diagnóstico de EM. Corticosteróide parenteral é usado empiricamente na fase aguda dos eventos e parece surtir efeito (WINGERCHUK, 2004). Essa medicação está classificada na categoria C de gestantes pela *Food and Drug Administration* (FDA) (Anexo 3), dos Estados Unidos, que corresponde à classe de medicamentos onde ainda não existem estudos controlados em humanos e o uso de corticosteróide no primeiro trimestre apresenta o risco de fenda palatina e ou lábio leporino.

Acetato de glatiramer (Copaxone[®]) é droga aprovada para uso em EM, está classificada na Categoria B de gestantes pelo FDA sendo utilizada empiricamente, na NOMR. Na série de 11 pacientes, duas engravidaram após diagnóstico da doença. A primeira paciente ao engravidar tinha quatro anos de doença e não apresentava seqüelas motoras apenas perda de visão unilateral. Durante a gravidez, que resultou em aborto apresentou paraplegia, com

remissão espontânea e retorno às condições prévias antes da gestação, se mantendo amaurótica. A segunda paciente, que teve a oportunidade de acompanhar, quando engravidou tinha uma filha com 10 anos e cinco anos de doença. Do ponto de vista neurológico apresentava amaurose unilateral e estava restrita à cadeira de rodas, paraplégica, com distúrbios sensitivos em membros inferiores e bexiga neurogênica. Por essa ocasião fazia uso de acetato de glatiramer que manteve durante o ciclo grávido-puerperal. Durante a gestação não apresentou evento agudo, porém pelas seqüelas neurológicas motoras e sensitivas referia desconforto, que se tornou progressivo. Foi indicada ressonância magnética que realizou com seis meses de gravidez, não sendo identificada nenhuma lesão nova. Pelo quadro de retenção urinária fazia uso de sonda vesical para esvaziamento da bexiga mais de uma vez ao dia, tendo apresentado alguns episódios de infecção urinária que foram prontamente tratados. No início do nono mês da gestação a paciente foi internada na maternidade do HUGG para tratamento de mais um episódio de infecção urinária e quadro de candidíase vaginal intensa. Após uma semana de internação iniciou trabalho de parto evoluindo para parto via vaginal, com anestesia local, e nascimento de recém-nato do sexo feminino em boas condições de vitalidade. Após três dias houve alta hospitalar de mãe e filha. Dois meses após o parto a paciente, que já tinha seqüela de neurite óptica à direita com amaurose, foi internada no Hospital da Lagoa com neurite em olho esquerdo, perda total da visão e dificuldade para movimentar membros superiores indicando, mielite cervical. Até o momento não houve melhora.

Não foi possível realizar estudos comparativos pelo fato de não encontrarmos na base de dados PubMed e Medline estudos de série focalizando o ciclo grávido-puerperal em pacientes com NOM recorrente. Apenas três relatos de casos com formas monofásicas da doença foram encontrados. Duas pacientes com diagnóstico de LES desenvolveram eventos isolados: mielite durante a gravidez e neurite óptica no puerpério. Um terceiro artigo relata caso de

uma jovem com evento prévio isolado de neurite óptica que no segundo trimestre da gravidez apresentou mielite, sendo submetida a cesariana.

Na mais estudada doença desmielinizante, a EM, já foi demonstrada a influência do ciclo grávido-puerperal sobre aquela doença, onde ocorre redução na frequência de surtos no terceiro trimestre da gravidez e aumento do número de surtos no puerpério. Do ponto de vista imunológico, a EM é doença de imunidade celular mediada por Th1 e na gestação ocorre desequilíbrio da balança Th1/Th2 com aumento de Th2. Existem cada vez mais evidências de ser a NOM doença de imunidade humoral mediada por Th2. Entre estas evidências estão os modelos experimentais e a identificação recente de um marcador biológico, o IgG NOM, com grande especificidade para essa doença. Outras doenças mediadas por imunidade humoral, como o lupus, agravam durante a gravidez. No presente estudo, 82% das 11 pacientes apresentaram eventos neurológicos no ciclo grávido-puerperal e destes, pouco mais da metade ocorreu no puerpério.

As limitações desse estudo decorrem do fato de ser a NOM uma doença rara e a amostragem utilizada nesta investigação com pequeno número de casos. Serão necessários novas pesquisas epidemiológicas, clínicas e experimentais para compreender a real influência do ciclo grávido-puerperal na história natural da NOMR. Este trabalho está tendo continuidade com o acompanhamento evolutivo de pacientes que, no momento, têm menos de 30 anos de idade e ainda não engravidaram, além das demais que continuam sendo encaminhadas ao HL, centro de referência em doenças desmielinizantes.

7 CONCLUSÕES

1. Neuro óptico mielite recorrente não se mostrou relacionada com a interrupção espontânea da gravidez ou parto prematuro.
2. Um caso de sofrimento fetal evoluindo para neomortalidade alerta para a possibilidade da NOMR aumentar a taxa de neomortalidade.
3. Houve agravamento da incapacidade em uma das duas pacientes que engravidaram após diagnóstico de NOMR e apresentaram eventos novos no ciclo grávido- puerperal.
4. Não houve agravamento entre as pacientes que engravidaram após, apenas, o evento índice inicial, apesar de terem ocorrido novos eventos neurológicos durante o ciclo grávido-puerperal.
5. Foi constatado maior número de eventos no puerpério.
6. A série de conveniência (n=11) é representativa das características demográficas e clínicas do grupo de pacientes.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, AK; MURPHY, KM; SHER, A. Functional diversity of helper T lymphocytes. **Nature**. 1996, 383: 787 - 793.
- AMADORI, A; ZAMARCHI, R; SILVESTRO, G; FORZA, G; CAVATTON, G; DANIELI, GA; CLEMENTI, M; CHIECO-BIANCHI, L. Genetic control of the CD4/CD8 T-cell ratio in humans. **Nature Medicine**. 1995, 1: 1279 - 1283.
- BERGHELLA, V; SPECTOR, T; TRAUFFER, P; JOHNSON, A. Pregnancy in patients with preexisting transverse myelitis. **Obstet Gynecol**. 1996; 87(5), part 2, 809-812.
- BONNET, F; MERCIÉ, P; HOCKE, C; VERGNES, C; ELLIE, E; VIALARD, J-F; FAURE, I; PELLEGRIN, J-L; BEYLOT, J; LENG, B. Devic's neuromyelitis optica during pregnancy in a patient with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, 1999, 8(3): 244-247.
- CALLEGARO, D; GOLDBAUM, M; MORAIS, L; TILBERY, CP; MOREIRA, MA; GABBAI, AA; SCAFF, M. The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. **Acta Neurologica Scandinavica**. 2001, 104 (4), 208–213.
- CONFAVREUX, C; HUTCHINSON, M; HOURS, MM; TOURNIAIRE, PC; MOREAU, T. Rate of Pregnancy Related Relapse In Multiple Sclerosis. **New Engl J Med**. 1998; 5: 285-91.
- CORREALE, J; MARCELA, F. Activation of humoral immunity and eosinophils in neuromyelitis optica. **Neurol**. 2004, 63(12): 2363-2370.
- CREE, BAC; GOODIN, DS; HAUSER, SL. Neuromyelitis Optica. **Semin Neurol**. 2002, 22(2):105-122.
- CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA BRASIL. Disponível em http://www.abep.org/codigosguias/ABEP_CCEB.pdf. Acesso em 07 ago 2007.

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

De SEZE, J; LEBRUN, C; STOJKOVIC, T; FERRIBY, D; CHATEL, M; VERMERSCH, P. Is Devic's neuromyelitis optica a separate disease? A comparative study with multiple sclerosis. **Mult Scler**. 2003, 9:521–525.

DEVIC, E. Myelite subaigue compliquee de nevrite optique. **Bull Med**. 1894; 8:1033-4.

EL-ETR, M; VUKUSIC, S; GIGNOUX, L; DURAND-DUBIEF, F; ACHITI, I; BAULIEU, EE; CONFAVREUX, C. Steroid Hormones in Multiple Sclerosis, **J Neurol Sci**, 2005; 233: 49-54.

ELENKOV, IJ; WILDER, RL; BAKALOV, VK; LINK, AA; DIMITROV, MA; FISHER, S; CRANE, M; KANIK, KS; CHROUSOS, GP. IL-12, TNF- α , and Hormonal Changes during Late Pregnancy and Early Postpartum: Implications for Autoimmune Disease Activity during These Times. **J Clin Endocrinol Metab**. 2001, 86, (10): 4933-4938.

FILIPPI, M; ROCCA, MA; MOIOLA, L; MARTINELLI, V; GHEZZI, A; CAPRA, R; SALVI, F; COMI, G. MRI and magnetization transfer imaging changes in the brain and cervical cord of patients with Devic's neuromyelitis optica. **Neurology**. 1999, 53(8): 1705-1710.

GAULT, F. **De la neuromyéélite optique aiguë**. 1894. 102 p. Thèse de médecine de Lyon n° 981, Novembre. Disponível em <http://web2.bium.univ-paris5.fr/livanc/?cote=epo1112&do=livre> . Acesso em 26 fev 2006.

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. 2004, 251(1): 47-52.

GUNAYDIN, B; AKCALI, D; ALKAN, M. Epidural anaesthesia for Caesarean section in a patient with Devic's Syndrome. **Anaesthesia** 2001, 56 (6), 565-567.

GODOY, CAC; CORDEIRO, MRA; SERRANO, R; COSTA, HLFF. Prevalência de aderências intra-uterinas após aspiração manual a vácuo para tratamento de abortamento.

Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2005, 27(10):588-93.

HENDERSON, TA; SAUNDERS, PTK; MOFFETT-KING, A; GROOME, NP;

CRITCHLEY, HOD. Steroid Receptor Expression in Uterine Natural Killer Cells. . **J Clin**

Endocrinol Metab. 2003, 88(1): 440-9.

INSLICH, DV; STEIN, AB; POMERANTZ, F; RAGNARSSON, KT. Three women with lupus transverse myelitis: case reports and differential diagnosis. **Arch Phys Med**

Rehabil. 1998, 79(4): 456-9.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Anuário**

Estatístico do Brasil. Brasília, Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. 2006,

65:1.1-8.39.

KIRA, J-I. Multiple sclerosis in the Japanese population. **The Lancet Neurology**, 2003,

2(2): 117-127.

KITAYA, K; YASUDA, J; YAGI, I; TADA, Y; FUSHIKI, S; HONJO, H. IL-15

Expression at Human Endometrium and Decidua. **Biol of Reprod.** 2000, 68(3): 683-7.

KURTZKE, JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). **Neurol.** 1983, 33:1444-52.

KURTZKE, JF; PAGE, WF. Epidemiology of Multiple Sclerosis in US Veterans: VII. Risk Factors for MS. **Neurology.** 1997, 48(1):204-213.

LEIBA, H; GLASER, JS; SCHATZ, NJ; SIATKOWSKI, RM. Postpartum optic neuritis: Etiologic and pathophysiologic considerations. **Journal of Neuro-Ophthalmology.** 2000, 20(2): 85-88.

LENNON, VA; WINGERCHUK, DM; KRYZER, TJ; PITTOCK, SJ; LUCCHINETTI, CF; FUJIHARA, K; NAKASHIMA, I; WEINSHENKER, BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. **Lancet**, 2004, 364 (9451):2106-12.

LENNON, VA; KRYZER, TJ; PITTOCK, SJ; VERKMAN, AS; HINSON, SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. **JEM**, 2005, 202 (4): 473-7.

LOBO, SC; HUANG, STJ; GERMEYER, A; DOSIOU, C; VO, KC; TULAC, S; NAYAK, NR; GIUDICE, LC. The Immune Environment in Human Endometrium during the Window of Implantation. **Am J Reprod Immunol.** 2004, 52 (4): 244-251.

LUCCHINETTI, CF; MANDLER, RN; MCGAVERN, D; BRUCK, W; GLEICH, G; RANSOHOFF, RM; TREBST, C; WEINSHENKER, B; WINGERCHUK, DM; PARISI, JE; LASSMANN, H. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. **Brain**, 2002, 125 (7): 1450-61.

MANDLER, RN; DAVIS, LE; JEFFERY, DR; KORNFIELD, M. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. **Ann Neurol** 1993; 34(2):162-8.

MISU, T; FUJIHARA, K; NAKASHIMA, I; MIYAZAWA, I; OKITA, N; TAKASE, S; ITOYAMA, Y. Pure optic-spinal form of multiple sclerosis in Japan . **Brain**, 2002, 125(11): 2460-8.

NOSEWORTHY, JH; LUCCHINETTI, C; RODRIGUEZ, M; WEINSHENKER, BG. Multiple Sclerosis. **N Engl J Med**, 2000, 343:938-951.

O'RIORDAN, JI; GALLAGHER, HL; THOMPSON, AJ; HOWARD, RS; MILLER, DH. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**. 1996, 60(4): 382-7.

PAPAI-ALVARENGA, RM; SANTOS, CMM; ABREU, JS; SIQUEIRA, H; CAMARGO, SMGG; ALMEIDA, AMV; OLIVEIRA, S; KLAJNBERG, M. Esclerose Múltipla: Perfil Clínico e Evolutivo no Município do Rio de Janeiro: análise das manifestações neurológicas prevalentes em 291 eventos de 88 pacientes. **Rev Bras Neurol**. 1995, 31(2):75-87.

PAPAI-ALVARENGA, RM; MIRANDA-SANTOS, CM; PUCCIONI-SOHLER, M; de ALMEIDA, AMV; OLIVEIRA, S; BASILIO DE OLIVEIRA, CA; ALVARENGA, H; POSER, CM. Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**. 2002, 73(4):429-435.

POSER, CM. The epidemiology of Multiple Sclerosis: A general overview. **Ann Neurol** 1994; 36 Suppl 2:S180-93.

RETZLOFF, MG; KOBYLARZ, EJ; EATON, C. Optic Neuritis with Transient Total Blindness During Lactation. **Obstet Gynecol.** 2001; 98(5): 902-904.

SACKS, G; SARGENT, I; REDMAN, C. An innate view of human pregnancy. **Immunol Today**, 1999, 20(3): 114-8.

SHAH, AK; TSELIS, A; MASON, B. Acute disseminated encephalomyelitis in a pregnant woman treated with plasmapheresis. **J Neurol Sci.** 2000, 174: 147-151.

SURAIYA, MS; NORAZLINA, B; CARMEN, C; MUHAYA, M. Bilateral optic neuritis in pregnancy. **Med J Malaysia.** 2003, 58(5):771-3.

VUKUSIC, S; HUTCHINSON, M; HOURS, M; MOREAU, T; CORTINOVIS-TOURNIAIRE, P; ADELEINE, P; CONFAVREUX, C. The Pregnancy in Multiple Sclerosis Group; Pregnancy and Multiple Sclerosis (the PRIMS Study): Clinical Predictors of post-partum relapse. **Brain.** 2004, 127: 1353-60.

WHITACRE, CC; REINGOLD, SC; O'LOONEY, PA. A Gender Gap in Autoimmunity. **Science.** 1999, 283(5406):1277-8.

WHITACRE, CC. Sex differences in autoimmune disease. **Nature Immunology.** 2001, 2:777-80.

WINGERCHUK, DM; HOGANCAMP, WF; O'BRIEN, PC; WEINSHENKER, BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). **Neurol.** 1999, 53(5): 1107-14.

WINGERCHUK, DM. Devic's Disease (Neuromyelitis Optica). Disponível em http://www.myelitis.org/baltimore2001/Wingerchuk_handout.pdf . Acesso em 09 Jan 2006.

WINGERCHUK, DM. Neuromyelitis Optica: Currents concepts. **Front Biosci**, 2004, 9:834-40.

WINGERCHUK, DM; LENNON, VA; PITTOCK, SJ; LUCCHINETTI, CF;
WEINSHENKER, BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. **Neurol**, 2006, 66: 1485-9.

ZENCLUSSEN, AC; FEST, S; BUSSE, P; JOACHIM, R; KLAPP, BF; ARCK, PC.
Questioning the Th1/Th2 Paradigm in Reproduction: Peripheral Levels of IL-12 are Down-Regulated in Miscarriage Patients. **AJ RI**, 2002, 48: 245-51

Página consultada na Internet: Enciclopédia Wikipedia. Disponível em <http://en.wikipedia.org/wiki/NMO>. Acesso em 25 Mar 2006.

Página consultada na Internet: Enciclopédia Wikipedia. Disponível em http://em.wikipedia.org/wiki/Peter_Medawar. Acesso em 23 Set 2006.

9 – ANEXOS

ANEXO 1: Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale-EDSS*)

Uma vez classificados todos os Sistemas Funcionais (FS – vide abaixo), utilizamos estes índices para o cálculo da EDSS, que reflete o estado atual da deficiência do paciente com Esclerose Múltipla mostrando até que ponto as seqüelas da doença afetaram suas funções.

0.0 - Exame neurológico normal (FS grau 0).

1.0 - Nenhuma deficiência, sinais mínimos em 1 FS (1 FS 1)

1.5 - Nenhuma deficiência, sinais mínimos em 1 FS, excluindo função cerebral grau 1 (mais de 1 FS 1)

2.0 - Deficiência mínima em 1 FS (1 FS 2, outros 0 ou 1)

2.5 - Deficiência mínima em 2 FS (2 FS 2, outros 0 ou 1).

3.0 - Deficiência moderada em 1 FS (1 FS 3, outros 0 ou 1) ou deficiência leve em 3 ou 4 FS (3 ou 4 FS 2, outros 0 ou 1), embora com marcha livre.

3.5 - Marcha livre mas com deficiência moderada em 1 FS (1 FS 3) e 1 ou 2 FS 2, ou 2 FS 3, ou 5 FS 2 (outros 0 ou 1).

4.0 - Marcha livre sem órtese, independente, por 12 h/dia apesar de deficiência relativamente severa de 1 FS 4 (outros 0 ou 1) ou combinações de graus menores excedendo os limites dos passos anteriores, capaz de andar sem auxílio e sem descanso por 500 metros.

4.5 - Marcha livre sem auxílio durante grande parte do dia, capaz de trabalhar o dia todo, pode no entanto ter alguma limitação para atividade livre ou requerer mínima assistência; caracterizado por deficiência relativamente severa consistindo de 1 FS 4 (outros 0 ou 1) ou combinações de graus menores e marcha livre por 300 metros.

5.0 - Marcha livre por 200 metros; deficiência severa atrapalhando as atividades diárias; geralmente 1 FS 5 (outros 0 ou 1) ou combinações de graus menores.

5.5 - Marcha livre por 100 metros; deficiência severa para impedir as Atividades de Vida Diária (AVD), (1 FS 5, outros 0 ou 1)

6.0 - Auxílio intermitente ou unilateral (bengala, muleta, aparelho tutor, órtese) necessário para andar 100 metros com ou sem descansar (+ de 2 FS 3)

6.5 - Auxílio bilateral constante para andar 20 metros (+ de 2 FS 3)

7.0 - Incapaz de andar 5 metros mesmo com auxílio, necessita de cadeira-de-rodas (CR) comum e faz transferência sozinho, toca a CR por 12 h/dia (= de 1 FS 4; muito raramente só 1 FS 5).

7.5 - Incapaz de andar mais que poucos passos, restrito à CR, pode precisar de auxílio para transferência, toca a CR, mas não pode se manter na CR comum o dia todo. Pode necessitar de CR motorizada (+ de 1 FS 4+).

8.0 - Essencialmente restrito ao leito ou CR, pode ficar na CR boa parte do dia, mantém muitos cuidados pessoais, geralmente tem o uso efetivo dos membros superiores (FS 4 em muitos sistemas)

8.5 - Restrito ao leito boa parte do dia, tem alguma função de membros superiores; mantém alguns cuidados pessoais (FS 4 em vários sistemas).

9.0 - Dependente no leito; pode se comunicar e se alimentar (FS 4 na maioria)

9.5 - Totalmente dependente no leito, incapaz de deglutir ou se alimentar (todos os FS 4 ou 5).

10 - Morte por Esclerose Múltipla.

Sistemas Funcionais (*Functional Systems*) -FS (Kurtzke, 1983).

1 - Funções Piramidais:

0 - Normal

1 - Sinais anormais sem déficit funcional

2 - Déficit mínimo

3 - Leve a moderada paraparesia ou hemiparesia, com fadiga ou monoparesia severa (quase nenhuma função)

4 - Importante paraparesia ou hemiparesia (a função é difícil); ou moderada quadriparesia; ou monoplegia

5 - Paraplegia, hemiplegia ou grave quadriparesia

6 - Quadriplegia

9 - Desconhecido

2 - Funções Cerebelares:

0 - Normal

1 - Sinais anormais sem dificuldades

2 - Ataxia leve

3 - Ataxia de tronco ou membros moderada

4 - Ataxia moderada nos 4 membros

- 5 - Incapaz de realizar movimentos coordenados devido à ataxia
- 9 - Desconhecido

3 - **Funções do Tronco Cerebral:**

- 0 - Normal
- 1 - Apenas sinais
- 2 - Nistagmo moderado ou leve deficiência
- 3 - Nistagmo severo, marcada fraqueza extraocular ou moderada deficiência de outro nervo craniano
- 4 - Disartria marcada ou outra deficiência
- 5 - Incapacidade de deglutir ou falar
- 9 - Desconhecido

4 - **Funções sensitivas:**

- 0 - Normal
- 1 - Vibratória ou grafestesia diminuída apenas em 1 ou 2 membros
- 2 - Leve hipoestesia tátil ou dolorosa ou posição segmentar e/ou moderada diminuição da vibratória em 1 ou 2 membros
- 3 - Moderada diminuição da tátil ou dolorosa ou posição segmentar e/ou anestesia vibratória em 1 ou 2 membros; hipoestesia tátil ou dolorosa leve e/ou moderada hipoestesia em todos os testes da proprioceptiva em 3 ou 4 membros
- 4 - Marcada hipoestesia tátil ou dolorosa ou proprioceptiva, sozinha ou combinada em 1 ou 2 membros; e/ou severa perda da propriocepção em mais de 2 membros
- 5 - Anestesia em 1 ou 2 membros; ou moderada perda da dolorosa ou tátil e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça
- 9 - Desconhecido

5 - **Funções Vesicais e Intestinais:**

- 0 - Normal
- 1 - Urgência ou retenção urinária leve
- 2 - Alterações moderadas (auto-cateterismo intermitente, compressão manual para evacuar a bexiga ou retirada manual de fezes)
- 3 - Incontinência urinária freqüente
- 4 - Necessidade quase constante de cateterismo ou auxílio constante para evacuar
- 5 - Perda da função vesical
- 6 - Perda da função vesical e intestinal
- 9 - Desconhecido

6 - **Função Visual (ou Óptica)**

- 0 - Normal
- 1 - Escotoma com acuidade visual corrigida melhor que 20\30
- 2 - Pior olho com escotoma com máxima acuidade visual entre 20\30 e 20\59
- 3 - Olho pior com grande escotoma, ou moderada diminuição do campo visual mas com acuidade visual de 20\60 a 20\99
- 4 - Olho pior com grande diminuição do campo visual e acuidade visual máxima de 20\100 a 20\200; ou item 3 + acuidade visual do melhor olho de 20\60 ou menos
- 5 - Pior olho com acuidade visual mínima e melhor olho de 20\60 ou menos
- 6 - Grau 5 + acuidade visual do melhor olho de 20\60 ou menos
- 9 - Desconhecido

7 - **Função Mental:**

- 0 - Normal
- 1 - Alteração do humor apenas, não afeta o DSS
- 2 - Leve decréscimo das funções mentais
- 3 - Marcado decréscimo das funções mentais
- 4 - Síndrome mental crônica moderada
- 5 - Demência ou Síndrome Mental severa e incompetência
- 9 - Desconhecido

8 - **Outras Funções:**

Qualquer outro achado atribuído a Esclerose Múltipla

ANEXO 2: CONSENTIMENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR NO ESTUDO

1. Este estudo está sendo realizado numa parceria do Hospital da Lagoa e do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. O objetivo é estudar a influência do ciclo grávido-puerperal na história natural da neuro óptico mielite recorrente, uma vez que já está estabelecida a influência da gestação nas pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla.

2. A sua participação nesse estudo é voluntária. Caso você decida não participar, tem plena liberdade para tal, sem incorrer em nenhum prejuízo. Você continuará tendo direito ao atendimento médico mesmo se você decidir não participar do estudo.

3. Você poderá fazer todas as perguntas que julgar serem necessárias antes de concordar em participar do estudo, ou a qualquer momento, e receberá de seu médico os esclarecimentos adequados sobre seus benefícios em participar do estudo.

4. A sua identidade será mantida como informação confidencial. Os resultados do estudo podem ser publicados, mas sua identidade não será revelada sem seu consentimento por escrito. Os registros médicos, porém, poderão ser consultados pelos participantes monitores do estudo, pelo Comitê de Ética e pelas autoridades de saúde.

Paciente: _____,
 e/ou _____ seu responsável,
 li/(lemos) e entendi (entendemos) todas as informações sobre esse estudo e todas as minhas
 (nossas) perguntas foram respondidas a contento. Portanto, concordo (concordamos)
 voluntariamente em participar deste estudo.

Local e data:

_____ Assinatura do paciente ou seu responsável

 Identidade
 _____ Assinatura e carimbo do médico

ANEXO 3: Categorias dos fármacos, para uso durante a gestação, estabelecidas pela Food and Drug Administration (FDA) – disponível em <http://www.4woman.gov/faq/pregmed.htm>

Para estabelecer padrões de segurança para o uso de fármacos durante a gestação e fornecer aos clínicos referências para a prescrição, o FDA divide os fármacos em cinco categorias, apresentadas a seguir:

1. **Categoria A:** Estudos controlados conduzidos em mulheres não demonstraram risco para o feto no primeiro trimestre de gestação (também não há risco durante os trimestres subsequentes) e a possibilidade de dano ao feto parece remota;

2. **Categoria B:** Estudos de reprodução animal não demonstraram riscos de malformações fetais. Não existem estudos controlados em gestantes ou em animais que demonstraram algum efeito adverso e não foram confirmados em estudos controlados conduzidos em humanos;

3. **Categoria C:** Estudos conduzidos em animais têm demonstrado efeitos adversos nos fetos, como malformações ou embriotoxicidade ou não há estudos controlados em humanos;

4. **Categoria D:** Existe forte evidência de risco fetal, porém os benefícios do uso na gestante podem superar o risco para o feto;

5. **Categoria X:** Forte evidência de risco fetal. Estudos em animais e humanos têm demonstrado anormalidades fetais. O risco do uso desses fármacos durante a gestação supera qualquer possível benefício