

**ANDRÉ BASGAL**

**PREVALÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES  
NEUROPSIQUIÁTRICAS EM PACIENTES COM LÚPUS  
ERITEMATOSO SISTÊMICO**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para a conclusão  
do Curso de Graduação em Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2006**

**ANDRÉ BASGAL**

**PREVALÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES  
NEUROPSIQUIÁTRICAS EM PACIENTES COM LÚPUS  
ERITEMATOSO SISTÊMICO**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para a conclusão  
do Curso de Graduação em Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima**

**Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Adriana Fontes Zimmermann**

**Co-Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Liana Mirian Miranda Heinisch**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2006**

## DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, pelo amor incondicional  
e por me proporcionarem possibilidades  
de escolha.*

## AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Stelamaris Wolf, que através de seu exemplo, me ensinou que Deus não nos deu um espírito de timidez, mas de força, de amor e poder.

Ao meu pai, Nelson Basgal, pelo apoio, preocupação, cuidado e dedicação para me prover o melhor possível.

À minha irmã, Carolina Basgal, e meu sobrinho, Diego, pelos momentos de alegria e ternura.

A Paulo Wolf, pelo amor e carinho.

A Roberto Zacharias, por estar sempre disponível a ajudar.

À Denise Basgal, pelo interesse e apoio constantes.

À Dra Adriana Fontes Zimmermman, pela orientação deste estudo e por acreditar em minha capacidade de desenvolver o tema proposto.

À Dra Maria Letícia Furlanetto, por sempre me atender com gentileza e respeito.

À Dra Liana Heinisch, por me possibilitar a realização deste trabalho no departamento de clínica médica e por ser um exemplo de profissional.

À Dra Thelma L. Skare pelos conselhos e materiais incríveis disponibilizados.

Meu muito obrigado a Jennifer Caroline Soares, pela paciência e carinho.

À Julianna Moura Castro da Silveira por me emprestar um pouco de sua perfeição e generosidade, sem você, este trabalho não seria possível.

À Izabela Guimarães, pela amizade e companheirismo demonstrados, pelos conselhos e pelo cuidado. Você tornou meu caminho mais fácil.

À Jamyla Macedo Silva, por escutar, por escutar, por escutar...Agradeço pelo ombro amigo.

Aos amigos de faculdade, que compartilharam comigo os anos mais modificadores de minha vida.

Meu agradecimento especial a Pedro Henrique Guimarães e Patrícia Buzatto, pela generosidade em compartilharem seus conhecimentos.

Aos meus primos e amigos distantes, pelos quais sofro com a saudade.

Enfim, aos pacientes que foram estudados, o meu sentimento mais forte de saúde, sempre.

## RESUMO

**Objetivos:** Verificar a prevalência das manifestações neuropsiquiátricas em pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (MNPLES) no HU-UFSC, internados entre Janeiro de 1996 e dezembro de 2004, avaliando dados clínicos e demográficos da amostra.

**Métodos:** Por meio de revisão de prontuários, estudou-se retrospectivamente 90 pacientes que internaram com o diagnóstico de LES. Aqueles que apresentaram envolvimento neurológico, segundo a classificação do Colégio Americano de Reumatologia, foram avaliados de acordo com as manifestações neuropsiquiátricas, seu diagnóstico por imagem e evolução, dados demográficos e comorbidades associadas.

**Resultados:** Encontrou-se 32 pacientes (36%) com MNPLES. As síndromes mais frequentes foram os transtornos do humor com 16 casos (18%), cefaléia com 13 casos (14%) e distúrbios cognitivos com 8 casos (9%). Outras manifestações relatadas foram: AVC, psicose e convulsões, todos com quatro casos e o transtorno de ansiedade com um caso. Os pacientes com MNPLES apresentaram média de idade de 35 anos, 96% mulheres e 90% caucasianos. A comorbidade mais frequente foi a HAS em 53% dos pacientes. A RNM de crânio foi o método de imagem mais solicitado para investigação. Apenas dois pacientes apresentaram curso auto-limitado da manifestação.

**Conclusões:** Em concordância com o observado recentemente na literatura mundial, as síndromes mais prevalentes encontradas nos pacientes com MNPLES foram os transtornos do humor, distúrbios cognitivos e cefaléia. Entretanto, estudos utilizando uma metodologia uniforme e testes diagnósticos sensíveis e específicos são necessários para estimar mais corretamente a prevalência do envolvimento neurológico na doença, promovendo um melhor entendimento de sua pato-fisiologia e uma melhora prognóstica e terapêutica desta importante situação clínica.

## ABSTRACT

**Objectives:** To describe the prevalence of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus (NPSLE) patients at the Federal University of Santa Catarina Hospital (HU-UFSC), hospitalized from January 1996 to December 2004 considering clinical and demographical sample data.

**Methods:** Ninety hospitalized NPSLE patients had their medical records verified retrospectively. Those presenting neurological involvement, according to the classification of the American College of Rheumatology, were evaluated regarding their neuropsychiatric manifestations, image diagnosis, demographic data and associated diseases.

**Results:** NPSLE manifestations developed in 36% of patients. The most frequent syndromes were mood disorders with 16 cases (18%), common headache with 13 cases (14%) and cognitive dysfunction with eight cases (9%). In the remainder were found evidence of: cerebrovascular disease, psychosis and seizures, four cases each and a single case of anxiety disorder. The average age of NPSLE patients was 35 years, being 96% of those women and 90% caucasians. The most frequently associated disease was SAH, accounting for 53%. The most requested diagnostic method for investigation was brain magnetic resonance imaging. Only two patients presented self-limited course of manifestation.

**Conclusions:** In agreement to the recent findings published worldwide, the most common syndromes related to NPSLE were mood disorders, cognitive dysfunction and headache. Nevertheless, studies using standardized definitions with more sensitive and specific diagnostic tools are required to estimate more accurately the prevalence of neurological involvement in SLE patients, in order to enlighten our knowledge of this important clinical event, thus enhancing the understanding of its pathophysiology and improving the prognostic and treatment of the disease.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Dados demográficos dos pacientes com MNPLES segundo média de idade na época da primeira manifestação, sexo e etnia no HU-UFSC de janeiro/96 a dezembro/04.....	14
<b>Tabela 2:</b> Distribuição dos pacientes com MNPLES segundo número de tipos de manifestações, no HU-UFSC no período de janeiro/96 a dezembro/04.....	14
<b>Tabela 3:</b> Prevalência dos tipos de comorbidades observadas entre os pacientes com MNPLES no HU-UFSC no período de janeiro/96 a dezembro/04.....	15
<b>Tabela 4:</b> Prevalência dos tipos de manifestações melhor documentadas em prontuário em pacientes com MNPLES no HU-UFSC no período de janeiro/96 a dezembro/04....	16
<b>Tabela 5:</b> Resultados de exames de imagem solicitados para os tipos de manifestações melhor documentadas em prontuário em pacientes com MNPLES no HU-UFSC no período de janeiro/96 a dezembro/04.....	17
<b>Tabela 6:</b> Tipos de manifestações melhor documentadas em prontuário correlacionadas com exames de imagem e resultados no HU-UFSC no período de janeiro/96 a dezembro/04.....	18
<b>Tabela 7:</b> Distribuição dos pacientes quanto à forma de evolução das MNPLES no HU-UFSC no período de janeiro/96 a dezembro/04.....	19
<b>Tabela 8:</b> Distribuição dos pacientes conforme o tipos de MNPLES melhor documentadas em prontuário e a sua evolução, no HU-UFSC no período de janeiro/96 a dezembro/04.....	20

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AcAC	Anticorpo anti-cardiolipina
AcAP	Anticorpos Anti-fosfolípidos
ACR	American College of Rheumatology
AL	Anticoagulante lúpico
AngioRM	Angioressonância nuclear magnética
AVC	Acidente vascular cerebral
DM	Diabete melito
DSM-IV	Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais
EEG	Eletroencefalograma
ENMG	Eletroneuromiografia
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HU	Hospital Universitário
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
MNPLES	Manifestações neuropsiquiátricas no LES
PET-SCAN	Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons
RNM	Ressonância nuclear magnética
SAF	Síndrome anti-fosfolipídica
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatístico
SNP	Sistema nervoso periférico
TC	Tomografia computadorizada
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina



## SUMÁRIO

<b>DEDICATÓRIA</b> .....	iii
<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	iv
<b>RESUMO</b> .....	v
<b>ABSTRACT</b> .....	vi
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	vii
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b> .....	viii
<b>SUMÁRIO</b> .....	ix
1 <b>INTRODUÇÃO</b> .....	1
2 <b>OBJETIVOS</b> .....	7
3 <b>MÉTODOS</b> .....	8
3.1 <b>Delineamento do estudo</b> .....	8
3.2 <b>Local</b> .....	8
3.3 <b>Amostra</b> .....	8
3.3.1 <b>Primeira etapa</b> .....	8
3.3.2 <b>Segunda etapa</b> .....	8
3.4 <b>Procedimentos</b> .....	9
3.5 <b>Instrumentos</b> .....	10
3.6 <b>Aspectos éticos</b> .....	10
4 <b>RESULTADOS</b> .....	11
4.1 <b>Prevalência de MNPLES</b> .....	11
4.2 <b>Dados demográficos</b> .....	14
4.3 <b>Número de MNPLES por paciente</b> .....	14
4.4 <b>Comorbidades</b> .....	15
4.5 <b>Prevalência dos tipos de MNPLES melhor documentadas em prontuário</b> .....	16
4.6 <b>Exames de imagem</b> .....	17
4.7 <b>Evolução</b> .....	19
5 <b>DISCUSSÃO</b> .....	21
5.1 <b>Prevalência das MNPLES</b> .....	21
5.2 <b>Prevalência dos tipos de MNPLES</b> .....	22

5.2.1	<b>Manifestações psiquiátricas do SNC</b> .....	22
5.2.2	<b>Manifestações neurológicas do SNC</b> .....	25
5.2.3	<b>Manifestações do SNP</b> .....	28
5.3	<b>Freqüência de MNPLES por paciente</b> .....	28
5.4	<b>Dados demográficos</b> .....	29
5.5	<b>Comorbidades</b> .....	30
5.6	<b>Exames de imagem</b> .....	31
5.7	<b>Evolução</b> .....	33
5.8	<b>Conclusão da discussão</b> .....	34
6	<b>CONCLUSÕES</b> .....	35
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	36
	<b>NORMAS ADOTADAS</b> .....	39
	<b>ANEXOS</b> .....	40
	<b>APÊNDICE</b> .....	42

## 1 INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória e crônica de etiologia ainda desconhecida, na qual os tecidos são lesados por auto-anticorpos patogênicos e por imuno-complexos que se depositam nos mesmos<sup>1</sup>. Hoje se sabe que sua fisiopatologia envolve um complexo desequilíbrio do sistema imune, incluindo distúrbios na apoptose e na rede de citocinas, deficiências de proteínas do sistema complemento e alterações na imunotolerância, levando a uma doença multi-sistêmica que pode afetar articulações, pele, membranas serosas, rins, sistema hematológico e sistema nervoso<sup>2,3</sup>. A evolução clínica do LES caracteriza-se por exacerbações e remissões que se alternam, estendendo-se por períodos de anos ou décadas com evolução variável e imprevisível, o que determina grandes diferenças em termos prognósticos<sup>4</sup>. Sua prevalência varia de 15 a 50 por 100.000 habitantes e acomete predominantemente o sexo feminino em uma proporção de 9:1 em relação ao sexo masculino. Incide com maior frequência em uma população jovem, em idade reprodutiva<sup>1,5</sup>.

A doença é reconhecida pela característica de poder mimetizar qualquer outra patologia, sendo a causa muitas vezes de confusão diagnóstica. Esta condição multi-variada mostra-se claramente nos danos causados ao sistema nervoso pelo LES. Alterações desde as mais benignas até as mais graves podem ser encontrada<sup>6</sup>. Atualmente, denomina-se manifestação neuropsiquiátrica no LES (MNPLES) (Anexo 1) a apresentação de anormalidades psicológicas, do sistema nervoso central ou do sistema nervoso periférico<sup>7</sup>.

Determinar com precisão a imunopatologia neurológica no LES torna-se extremamente difícil pela maior complexidade em executar biópsia no sistema nervoso central (SNC) se comparado com a relativa facilidade de se realizar tal procedimento em outros órgãos acometidos pela doença, dentre eles: o rim, pele, linfonodos e medula óssea<sup>6</sup>. Estudos recentes direcionam seus esforços no intuito de elucidar a fisiopatologia dessa gama de manifestações. Pesquisas sugerem vários mecanismos envolvidos na imunopatogênese das mesmas, incluindo isquemia mediada por anticorpos antifosfolípidios (AcAP), microtromboses e vasculopatia não inflamatória, produção local de citocinas levando a toxicidade neuronal e a interação direta de anticorpos com auto-antígenos nas membranas dos neurônios, levando a interferência com neurotransmissores, perda de plasticidade e morte neuronal<sup>8</sup>. Outros mecanismos que levam a destruição do tecido neuronal são conhecidos, como infartos devidos a fenômenos trombo-embólicos ou inflamação do tecido nervoso adjacente a vasos sanguíneos, que podem abalar a função cerebral normal. Regiões no

hipocampo estão associadas com o aprendizado e desconfia-se que pacientes com LES apresentem anormalidades nesta região, tentando-se explicar os déficits cognitivos frequentes em pacientes lúpicos, entre várias outras manifestações. Anormalidades metabólicas, como consequência da disfunção de outros órgãos, podem alterar a capacidade metabólica dos neurônios e seus componentes como axônios, dendritos e sinapses<sup>9</sup>.

Independentemente dos mecanismos envolvidos na gênese dessas manifestações, é reconhecido que um grande número de pacientes apresentará MNPLES durante algum período de sua vida. A etiologia sugere múltiplos fatores, refletindo as diversas variedades clínicas. Apesar de várias teorias abordarem a patogênese do comprometimento neurológico, percebe-se haver ainda um extenso caminho a percorrer na elucidação dessa importante situação clínica.

O *American College of Rheumatology* (ACR) (Colégio Americano de Reumatologia) desenvolveu em 1999 uma normatização e classificou síndromes neuropsiquiátricas que ocorrem na doença, baseadas em definições de caso. O estudo inclui critérios diagnósticos, motivos de exclusão e métodos diagnósticos para cada manifestação, marcando um grande avanço no entendimento de uma das afecções menos compreendidas da doença<sup>7</sup>. Essa classificação visa facilitar e padronizar pesquisas sobre o assunto, sem ter no entanto a intenção de substituir os critérios neuropsiquiátricos derivados da avaliação clínica dos pacientes. Na época foi sugerido que essas dezenove manifestações neuropsiquiátricas fossem usadas como critérios de classificação de envolvimento neurológico no LES em substituição àqueles aceitos atualmente (convulsões e psicose)<sup>7,9-11</sup>. Esta retificação não foi formalmente aceita, mas é seriamente considerada<sup>7</sup>.

A partir desta publicação do ACR em 1999, várias pesquisas enfatizaram a ampla variação na prevalência das MNPLES. Segundo Brey e cols.<sup>12</sup> essas manifestações ocorrem em 50 a 90% dos pacientes com LES, refletindo a enorme diferença metodológica, critérios diagnósticos e a relação da amostra utilizada em cada estudo. Já para Jonsen e cols.<sup>13</sup> a prevalência variou de 14 a 75% em diversas pesquisas.

A cefaléia é uma das mais inespecíficas e comuns MNPLES. Estudos têm questionado a maior prevalência da mesma no LES com relação à população em geral, como muitos sugerem<sup>14</sup>. Para ser caracterizada como manifestação da doença devem ser excluídas causas metabólicas, efeitos adversos de drogas e infecções, tendo como característica uma dor crônica e intensa<sup>7</sup>. Muitas vezes é difícil a exclusão completa de outras causas para a origem da cefaléia, pois não há uma explicação imuno-patofisiológica para tal, porém é recomendado que esse sintoma seja considerado como parte do complexo neuropsiquiátrico do LES<sup>7</sup>. Por

consequente, a etiologia dos transtornos de humor e ansiedade também não é esclarecida, porém são considerados no contexto da doença, mesmo sendo difícil inferir uma relação causal com o LES. Como dito anteriormente, o equilíbrio de neurotransmissores, como a serotonina, pode estar alterado pelo efeito do LES ou seu tratamento, agindo de alguma forma na etiologia da depressão<sup>9</sup>. Menos comuns, mas também presentes freqüentemente o bastante para causar preocupação, essas manifestações devem ser consideradas quando se afasta um transtorno reacional à condição médica geral, como os efeitos da doença de base e o seu tratamento<sup>7</sup>.

Os transtornos cognitivos são reconhecidos como uma das condições neuropsiquiátricas mais freqüentes no paciente lúpico e têm sido descritos em mais de 80% em alguns estudos<sup>12,15</sup>. Assim como nas outras manifestações citadas, deve-se afastar outras causas, mostrando que permanece um componente causal específico do LES. Para estabelecer o diagnóstico desses distúrbios, são utilizados testes psicológicos na forma de questionários que incluem atenção, inteligência, memória, linguagem, capacidade psico-motora e habilidades sensoriais<sup>3,7</sup>.

Psicose e convulsões são aceitas como critério de envolvimento neurológico, completando os 11 critérios de classificação atuais do LES (anexo 2)<sup>10,11</sup>. São manifestações menos comuns da doença, porém com repercussões preocupantes na vida social do paciente. Causas secundárias devem ser investigadas com rigor. Uma situação de difícil abordagem na psicose é aquela na qual o paciente utiliza altas doses de corticoesteróides, pois gera a dúvida se a relação causal da manifestação é fármaco-induzida ou decorrente da própria doença<sup>16</sup>. É intrigante notar o paradoxo de se ter apenas dois tipos de manifestações neurológicas para critério de classificação, sendo que 19 Síndromes reconhecidas pelo ACR foram classificadas.

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma das manifestações mais temidas e preocupantes do SNC, pelo seu importante impacto na morbi-mortalidade. A evolução do quadro pode transcorrer com seqüelas importantes ou mesmo levar a óbito. O diagnóstico diferencial é essencial nestes casos para uma terapia efetiva e rápida, devendo ser afastados os casos de infecção, hipoglicemia, tumor, trauma ou malformação vascular. Essas manifestações estão fortemente associadas aos anticorpos anti-fosfolípidos (AcAP)<sup>6,18-20</sup>.

A Síndrome anti-fosfolipídica (SAF) pode ocorrer tanto como uma desordem primária como secundária às doenças do tecido conectivo, sendo dentre estas o LES a patologia mais freqüentemente associada. O envolvimento do SNC é uma das manifestações clínicas mais proeminentes da SAF e inclui eventos trombóticos arteriais e venosos, eventos psiquiátricos e uma variedade de outros eventos neurológicos não trombóticos. O AVC é a MNPLES mais

comumente relacionada a SAF e os AcAP, que incluem o anticorpo anti-cardiolipina (AcAC) e anticoagulante lúpico (AL), os quais estão implicados na patogenia de infartos cerebrais.<sup>20</sup> Harris e cols.<sup>21</sup> realizaram uma pesquisa em 1984 por uma técnica de radioimunoensaio mostrando a associação do AcAC e do AL em infartos cerebrais em pacientes com LES, implicando a presença desses anticorpos na causa de injúria vascular e trombose resultando em isquemia cerebral. Porém, a SAF não está associada apenas com o AVC no LES e muitas outras manifestações neurológicas parecem ter relação com os AcAP. Porém, estas condições não podem ser explicadas somente por estados de hipercoagulabilidade e devem estar associadas com eventos mais complexos. Estudos correlacionam desordens psiquiátricas como a depressão e a psicose, distúrbios cognitivos, cefaléia, mielite transversa, entre outras como possíveis associações com a síndrome<sup>28</sup>. A despeito dos inúmeros estudos realizados para comprovar uma correlação positiva entre a etiopatogenia dos AcAP e as MNPLES, nada foi confirmado e ainda não se afastou a possibilidade de serem apenas epifenômenos<sup>19</sup>.

O sistema nervoso periférico (SNP) é acometido pelo LES de várias maneiras, podendo ocorrer em inervação motora, sensorial ou autonômica, apresentando sintomas individualmente ou mistos. Os nervos cranianos também podem ser afetados. Sua epidemiologia e etiologia são limitadas, visto que são manifestações incomuns<sup>7</sup>. Estudos multicêntricos e de coorte são necessários para resultar em dados relevantes, visto que são condições raras no contexto de uma doença infreqüente. Ainda, podem ocorrer outras síndromes raras do SNC devidas ao LES, como a meningite asséptica, síndrome desmielinizante, coréia, mielopatia e estado confusional agudo.

Um grande desafio no LES é desenvolver métodos diagnósticos sensíveis e específicos e definir qual o manejo mais adequado das inúmeras formas de envolvimento neuropsiquiátrico, visto que essas manifestações são as mais obscuras e mal compreendidas da doença<sup>15</sup>. A complexidade das condições neurológicas e psiquiátricas no intuito de diagnosticar as MNPLES levou ao desafio de desenvolver marcadores laboratoriais e técnicas não invasivas de imagem para corroborar ao diagnóstico. Problemas significativos são evidentes na interpretação das mais sofisticadas formas de exames de imagem do SNC. Igualmente desafiadores são os esforços em correlacionar certas manifestações neurológicas com auto-anticorpos específicos<sup>6</sup>.

A grande variedade de técnicas de imagem que vêm sendo aplicadas as MNPLES são evidências de que instrumentos diagnósticos satisfatórios ainda não foram desenvolvidos para o envolvimento neurológico<sup>6</sup>. Na prática clínica, a Ressonância Nuclear Magnética (RNM) e a Tomografia Computadorizada (TC) se mostraram úteis em detectar déficits neurológicos

focais agudos, porém mostraram limitações nas manifestações difusas do SNC<sup>18</sup>. É importante salientar que a TC foi superada ao longo do tempo pela maior sensibilidade da RNM, apesar de ter utilidade na exclusão emergencial em casos de hemorragia cerebral. A RNM permanece como método diagnóstico de escolha entre os exames de imagem na avaliação de pacientes com MNPLES na prática clínica. Sua indicação na fase aguda da doença é recomendada, assim como no início da ativação do LES. Porém, pela etiopatogenia da própria doença, que envolve a micro-vasculatura, não é inesperado que a RNM tenha sensibilidade e especificidade em torno de 30 e 40%, respectivamente. Portanto, anormalidades cerebrais na RNM em pacientes assintomáticos são freqüentes. Por outro lado, pacientes com envolvimento neurológico podem não apresentar alteração alguma no exame<sup>22</sup>. Um estudo mostrou que apenas 19% dos pacientes com envolvimento neurológico difuso do SNC, incluindo psicose e convulsões, mostraram alterações na RNM<sup>23</sup>. Apesar das dificuldades, o papel principal dos exames de imagem nas MNPLES atualmente, é detectar déficits neurológicos focais agudos<sup>18</sup>. Estudos com técnicas funcionais de imagem, como a TC com emissão de pósitrons (PET-SCAN), têm se revelado mais sensíveis que os exames morfológicos como a RNM e a TC. Os exames de imagem funcionais prometem, no futuro, fornecer instrumentos diagnósticos mais precisos e nos viabilizar um entendimento maior acerca das mudanças metabólicas e estruturais que ocorrem nas diversas síndromes neurológicas associadas ao LES<sup>22</sup>.

Evidências indicam que uma das causas mais comuns de morte precoce no LES são as doenças difusas do SNC, atrás apenas da insuficiência renal e infecções intercorrentes<sup>4</sup>. As terapias disponíveis, na maioria das vezes, são empíricas e o curso clínico e prognóstico para um paciente que apresenta uma MNPLES é nebuloso. Assim, a ocorrência de envolvimento do sistema nervoso no LES implica em maior gravidade da doença e necessidade de modalidades mais agressivas de tratamento<sup>24</sup>. No entanto, de modo geral os quadros neurológicos costumam melhorar com a terapia imunossupressora e com o tempo de evolução, sendo que em um terço dos pacientes observam-se recidivas<sup>1</sup>. Tem-se demonstrado uma alta correlação entre morbidade e incapacidade para o trabalho em indivíduos que apresentaram envolvimento neurológico, o que bem exemplifica o importante impacto deste tipo de acometimento no LES<sup>25</sup>.

O presente estudo visa estimar a prevalência das MNPLES na população de pacientes internados com o diagnóstico de LES, no Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), no período entre janeiro de 1996 e dezembro de 2004, verificando esta sub-população de pacientes com MNPLES acerca de comorbidades

associadas, seu perfil demográfico, implicações prognósticas e métodos diagnósticos de imagem utilizados para investigação.

O estudo da prevalência das MNPLES visa promover avanços no seu diagnóstico e tratamento. Pesquisas em andamento sobre o tema, envolvendo um expressivo número de pacientes e executados dentro de padrões metodológicos adequados, focados na elucidação de aspectos fisiopatológicos e clínicos envolvidos nessas manifestações, certamente virão a contribuir para uma melhor abordagem terapêutica. Isso deverá representar uma melhoria na qualidade de vida para o paciente lúpico, com importantes implicações em relação ao prognóstico global do LES<sup>7,25</sup>.



## 2 OBJETIVOS

1. Verificar a prevalência das MNPLES, de acordo com as síndromes propostas para o envolvimento neurológico no LES, segundo o ACR<sup>7</sup>, em pacientes internados com este diagnóstico, no período de janeiro de 1996 até dezembro de 2004 no HU-UFSC;
2. Traçar um perfil demográfico dos pacientes com MNPLES à época do aparecimento da primeira manifestação;
3. Verificar as comorbidades associadas nesta sub-população de pacientes com envolvimento neurológico no LES;
4. Verificar a utilização de métodos diagnósticos de imagem na avaliação das MNPLES;
5. Verificar a evolução das manifestações nesta população de pacientes.

## 3 MÉTODOS

### 3.1 Delineamento do estudo

Realizou-se um estudo retrospectivo, transversal e observacional por meio de revisão de prontuários.

### 3.2 Local

O estudo foi realizado no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do HU-UFSC na cidade de Florianópolis, no período compreendido entre Março e Agosto de 2005.

### 3.3 Amostra

Para alcançar a casuística de interesse, a pesquisa passou por duas etapas que seguem:

#### 3.3.1 Primeira etapa:

Foram selecionados 102 prontuários de pacientes internados no HU-UFSC com o diagnóstico de LES (M-32), segundo o Consenso Internacional de Doenças em sua 10ª edição<sup>26</sup>, na base de dados computadorizada do SAME, no período compreendido entre janeiro de 1996 e dezembro de 2004.

Após revisão dos prontuários, foram incluídos 90 pacientes que preencheram quatro ou mais critérios de classificação para o LES, de acordo com os critérios revisados do ACR de 1982 (Anexo 2)<sup>10,11</sup>.

#### 3.3.2 Segunda etapa:

Foi realizada revisão criteriosa dos prontuários desses 90 pacientes, avaliando sua história pregressa tanto em consultas ambulatoriais como em internações. Foram incluídos todos os pacientes que apresentavam registro de síndromes neuropsiquiátricas, nos quais haviam sido afastadas causas secundárias como infecções, distúrbios metabólicos ou efeitos adversos de fármacos. Foram selecionados os pacientes que apresentaram registro de uma ou mais manifestações, classificando as mesmas de acordo com os critérios de classificação e definições de caso das MNPLES do ACR de 1999<sup>7</sup>.

### 3.4 Procedimentos

Foi elaborado um protocolo de pesquisa (Apêndice 1), para análise dos seguintes dados, nos pacientes que apresentaram MNPLES:

1. Dados demográficos incluindo o sexo, etnia e idade do mesmo quando ocorreu a primeira MNPLES registrada em prontuário;
2. Número (quantidade) dos tipos de MNPLES encontradas no paciente;
3. Tipos de MNPLES observadas em cada paciente;
4. Presença de comorbidade(s) associada(s);
5. A MNPLES melhor documentada em prontuário:

A melhor MNPLES documentada significa a manifestação que conteve o maior número de informações satisfatórias em prontuário, de modo a permitir melhor avaliação dos itens que seguem (itens 6 ao 8). Se o paciente apresentou mais de uma MNPLES e todas preencheram satisfatoriamente os itens de interesse, foi selecionado para avaliação o evento do SNC de maior gravidade, ou seja, as manifestações do SNC denominadas “maiores”. Porém, se o paciente apresentou apenas um tipo de MNPLES, a mesma foi considerada como aquela melhor documentada em prontuário.

Assim, os itens 6 ao 8 do protocolo referem-se à MNPLES melhor documentadas em prontuário à época de seu aparecimento.

6. Solicitação ou não, de testes diagnósticos (exames de imagem) na investigação da MNPLES e, se sim, quais foram: RNM de crânio, TC de crânio, eletroneuromiografia (ENMG), eletroencefalograma (EEG) e angiorressonância magnética de crânio (angioRM);
7. Presença ou não, de alterações no(s) exame(s) de imagem, se solicitados;
8. Evolução do evento registrado em prontuário após a primeira ocorrência do mesmo:
  - Cura sem seqüelas;
  - Cura com seqüelas;
  - Óbito;
  - Cronificação: considerou-se crônica a manifestação que evoluiu continuamente ao longo do tempo, melhorando após seu surgimento, porém sem remissão, vindo a apresentar ou não reagudizações;
  - Recorrência: considerou-se recorrente o evento que ocorreu num primeiro momento, apresentou remissão e foi registrada posteriormente sua recidiva.

### **3.5 Instrumentos**

Todos os dados colhidos no protocolo foram registrados e esquematizados com o auxílio dos programas Epidata<sup>®</sup> 3.0, Microsoft Excel<sup>®</sup> e Microsoft Word<sup>®</sup> 98.

### **3.6 Aspectos éticos**

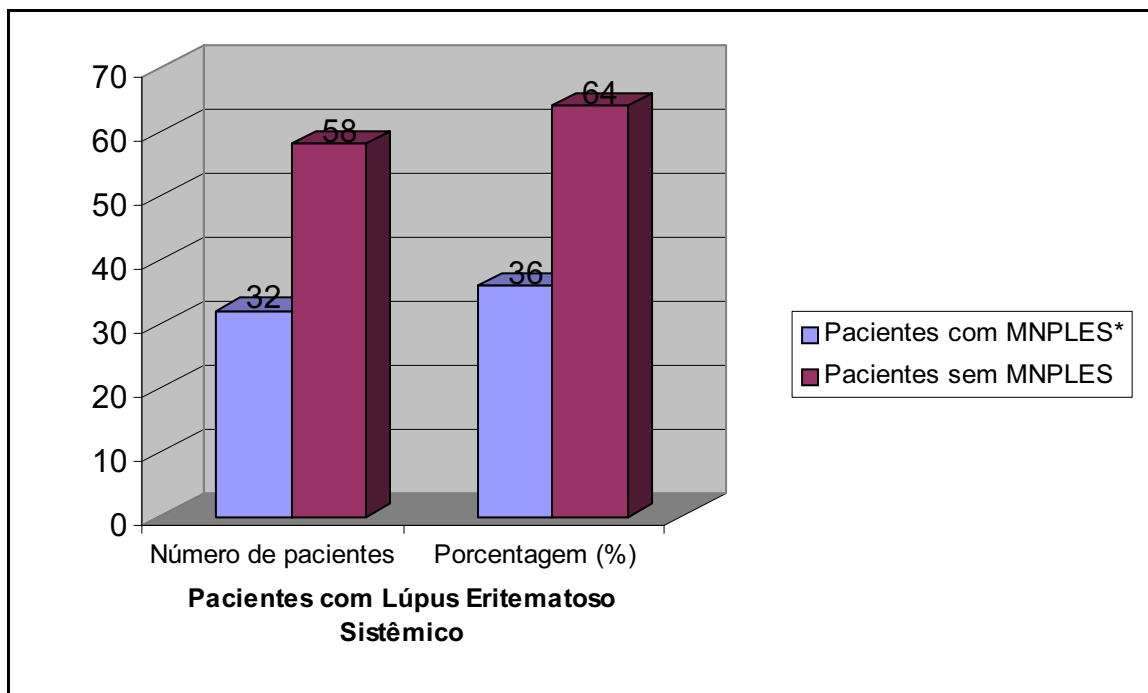
O projeto desta pesquisa foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética para Pesquisa com Seres Humanos da UFSC.

## 4 RESULTADOS

Foram selecionados os prontuários de 90 pacientes com o diagnóstico de LES, no HU-UFSC, no período compreendido entre janeiro de 1996 e dezembro de 2004.

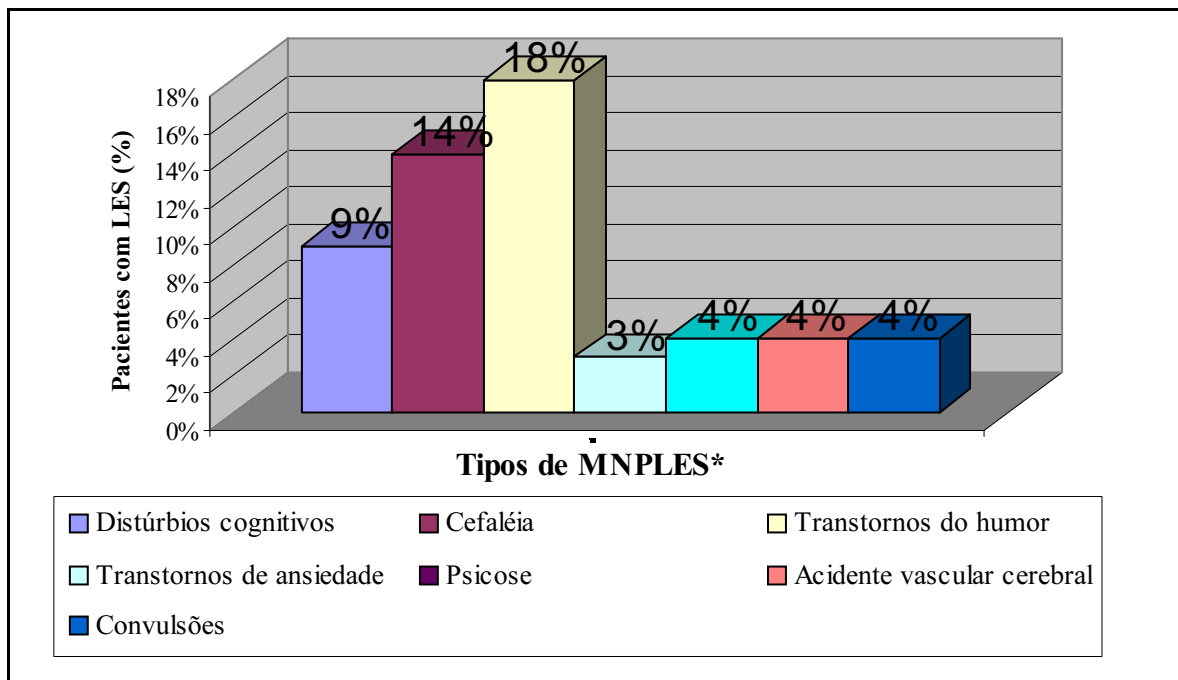
### 4.1 Prevalência das MNPLES

Em 90 pacientes com LES, 32 destes (36%) apresentaram registros de uma ou mais MNPLES (figura 1).



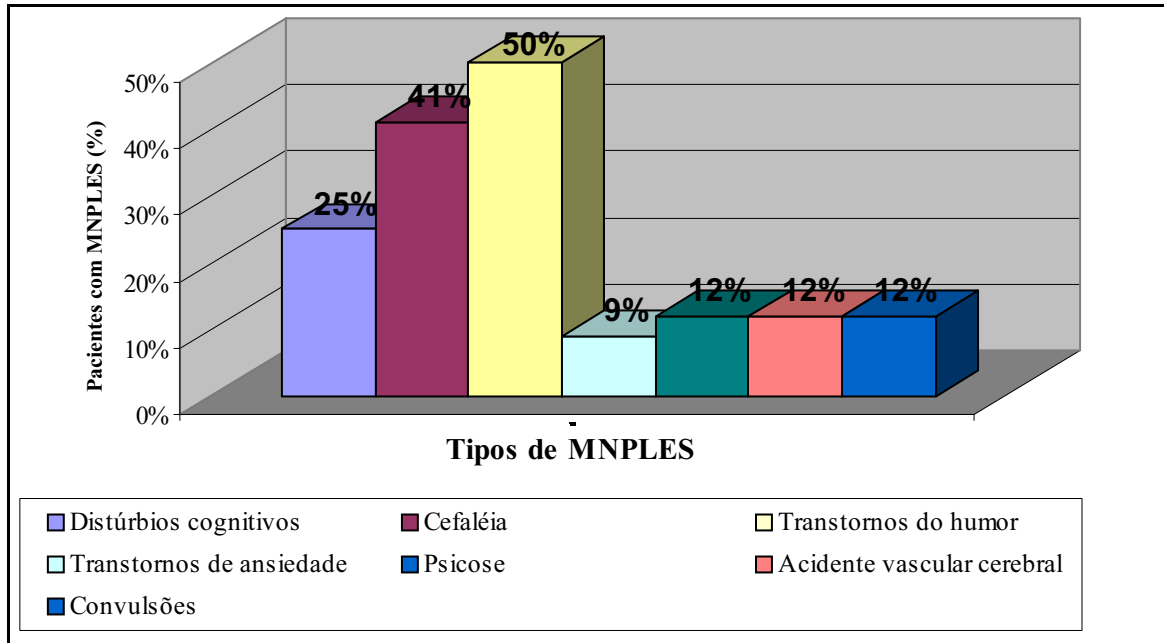
**Figura 1-** Prevalência de MNPLES entre os pacientes com LES no HU-UFSC no período de janeiro/96 a dezembro/04.

A manifestação mais prevalente encontrada nos 90 pacientes com LES foi o transtorno do humor, verificado em 16 pacientes (18%), seguido pela cefaléia com 13 pacientes acometidos (14%) e os distúrbios cognitivos em oito pacientes verificados (9%). As outras manifestações observadas foram: psicose, AVC e convulsões, todas com quatro casos. Apenas um paciente apresentou transtorno de ansiedade (figura 2). Ao todo, sete síndromes foram verificadas, sendo todas do SNC. Em nenhum paciente foram verificadas manifestações do SNP, oriundas do LES.



**Figura 2-** Prevalência dos tipos de manifestações neuropsiquiátricas em relação aos pacientes com LES no HU-UFSC no período de janeiro/96 a dezembro/04.

Avaliando somente o grupo de pacientes com acometimento neurológico, verificamos que as MNPLES mais prevalentes entre os 32 pacientes foram os transtornos do humor (50%), cefaléia (41%) e os distúrbios cognitivos com 25% (figura 3).



**Figura 3-** Prevalência dos tipos de manifestações neuropsiquiátricas em relação aos pacientes com acometimento neurológico no LES no HU-UFSC no período de janeiro/96 a dezembro/04.

Os resultados apresentados a seguir foram avaliados em relação ao subgrupo dos pacientes que apresentaram acometimento neurológico no LES.

#### 4.2 Dados demográficos

Os pacientes com MNPLES apresentaram idades entre 10 e 62 anos, quando do aparecimento da primeira manifestação registrada em prontuário, evidenciando uma população com média de idade de 34 anos (tabela 1).

No que diz respeito ao gênero, apenas um paciente do sexo masculino apresentou MNPLES contra 31 pacientes do sexo feminino (tabela 1).

Em relação à etnia, a maioria da população em questão era branca, contando com 29 pacientes caucasianos e apenas três pacientes negros (tabela 1).

**Tabela 1-** Dados demográficos dos pacientes com MNPLES segundo média de idade na época da primeira manifestação, sexo e etnia no HU-UFSC de janeiro/96 a dezembro/04.

<b>DADOS DEMOGRÁFICOS</b>		
Idade (anos) (Média ± DP)*	Sexo (Feminino/Masculino)	Etnia (Branco/Negros/Outros)
34,56 ± 12,08	31:1	29:3:0

\*Média de idade em anos + ou – desvio padrão.

#### 4.3 Número de MNPLES por paciente

Como visualizado na tabela 2, aproximadamente a metade dos pacientes (56,3%) apresentou somente um tipo de MNPLES. Os pacientes que tiveram dois tipos de manifestações representaram cerca de um terço da amostra (31,3%). Uma minoria de pacientes apresentou três ou quatro tipos de manifestações (12,6%). Nenhum paciente apresentou mais de quatro manifestações.

**Tabela 2-** Distribuição dos pacientes com MNPLES segundo o número de tipos de manifestações, no HU-UFSC durante o período de janeiro/96 a dezembro/04.

Número de MNPLES	Número de pacientes	
	(n)	(%)
Um	18	56
Dois	10	32
Três	02	6
Quatro	02	6
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100</b>



#### 4.4 Comorbidades

A comorbidade mais prevalente nos pacientes com acometimento neurológico, foi a hipertensão arterial sistêmica (HAS), presente em 17 pacientes, seguida pelo hipotireoidismo auto-imune presente em seis pacientes. Epilepsia primária esteve presente em cinco casos, assim como a fibromialgia. As outras comorbidades observadas foram o diabetes melito (DM), outras doenças do tecido conectivo, asma e obesidade. Sete pacientes não apresentaram comorbidades associadas (tabela 3).

**Tabela 3-** Prevalência dos tipos de comorbidades observadas entre os pacientes com MNPLES no HU-UFSC durante o período de janeiro/96 a dezembro/04.

<b>COMORBIDADES</b>		
<b>Tipos</b>	<b>(n)</b>	<b>(%)</b>
HAS	17	53
Hipotireoidismo auto-imune	6	19
Epilepsia	5	16
Fibromialgia	5	16
Dislipidemia	4	12
DM	3	9
Doenças do tecido conectivo	3	9
Asma	3	9
Obesidade	1	3
Sem comorbidades	7	22

#### 4.5 Prevalência dos tipos de MNPLES melhor documentadas em prontuário

A cefaléia em 11 pacientes foi a MNPLES considerada como melhor documentada em prontuário, seguida pelos transtornos do humor com oito casos. As convulsões estiveram presentes em 4 pacientes, para os quais foram melhor documentadas. Os casos de AVC e psicose apresentaram, igualmente, quatro registros melhor documentados (Tabela 4).

**Tabela 4-** Prevalência dos tipos de manifestações melhor documentadas em prontuário em pacientes com MNPLES no HU-UFSC durante o período de janeiro/96 a dezembro/04.

<b>Tipos de MNPLES</b>	<b>Número de casos</b>	
	<b>(n)</b>	<b>(%)</b>
Cefaléia	11	35
Transtorno do humor	8	25
Convulsões	4	12
Psicose	3	10
Acidente vascular cerebral	3	10
Distúrbios cognitivos	2	5
Transtorno de ansiedade	1	3
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100,0</b>

#### 4.6 Exames de imagem

Foram solicitados, no total, 17 exames de RNM de crânio para os 32 tipos de MNPLES, melhor documentadas em prontuário, dos quais 14 não mostraram alterações e três exames observados estavam alterados para determinada manifestação (tabela 5).

Como esquematizado na tabela 6, das três RNM alteradas, duas foram solicitadas para casos de AVC e uma para distúrbio cognitivo. As 14 RNM sem alterações foram solicitadas para vários tipos de manifestações, dentre elas, cefaléia (sete casos), convulsões (quatro casos), psicose (dois casos) e transtornos do humor (um caso).

As três TC de crânio foram solicitadas para casos de AVC e todos os exames apresentavam alterações (tabela 5 e tabela 6).

Houve uma única solicitação de EEG para um caso de convulsão, o qual não mostrou alterações (tabela 5 e tabela 6).

Em 14 ocasiões não foram solicitados exames de imagem quando do surgimento de uma MNPLES, das quais sete casos por transtornos do humor, quatro casos de cefaléia e o restante de casos de distúrbios cognitivos, psicose e transtorno de ansiedade (tabela 6)

Não foi observada a solicitação de ENMG e ANGIORM.

**Tabela 5-** Resultados de exames de imagem solicitados para os tipos de manifestações melhor documentadas em prontuário em pacientes com MNPLES, no HU-UFSC no período de janeiro/96 a dezembro/04.

<b>EXAMES DE IMAGEM</b>			
<b>Resultados</b>	<b>RNM</b>	<b>TC</b>	<b>EEG</b>
Alterados	3	3	-
Normais	14	-	1
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>3</b>	<b>1</b>

-: igual a zero.

**Tabela 6-** Tipos de manifestações melhor documentadas em prontuário correlacionadas com exames de imagem e resultados, no HU-UFSC no período de janeiro/96 a dezembro/04.

Tipos de MNPLES	(n) <sup>†</sup>	EXAMES DE IMAGEM						Não solicitado
		RNM <sup>‡</sup>		TC <sup>§</sup>		EEG <sup>  </sup>		
		A <sup>¶</sup>	SA <sup>**</sup>	A	SA	A	SA	
Psicose	3	-	2	-	-	-	-	1
Convulsões	4	-	4	-	-	-	1	-
Cefaléia	11	-	7	-	-	-	-	4
Transtorno do humor	8	-	1	-	-	-	-	7
Transtorno de ansiedade	1	-	-	-	-	-	-	1
Distúrbios cognitivos	2	1	-	-	-	-	-	1
Acidente vascular cerebral	3	2	-	3	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>3</b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>14</b>

<sup>†</sup>(n)=Número absoluto dos tipos de MNPLES. <sup>‡</sup>RNM=Ressonância Nuclear Magnética de crânio.

<sup>§</sup>TC=Tomografia Computadorizada de crânio. <sup>||</sup>EEG=Eletroencefalograma.

<sup>¶</sup>A=alterado. <sup>\*\*</sup>SA=sem alterações.

-: igual a zero.

#### 4.7 Evolução

De 32 tipos de MNPLES melhor documentadas em prontuário, cinco pacientes apresentaram recorrência da manifestação, 22 apresentaram cronificação da mesma e em três pacientes foi observada cura com seqüelas. Apenas dois pacientes evoluíram com cura sem seqüelas. Não foram observados óbitos decorrentes das MNPLES (tabela 7).

**Tabela 7-** Distribuição dos pacientes quanto à forma de evolução das MNPLES no HU-UFSC durante o período de janeiro de 1996 a dezembro de 2004.

<b>EVOLUÇÃO</b>	<b>Número de pacientes</b>
Recorrência	5
Cronificação	22
Cura com seqüelas	3
Cura sem seqüelas	2
Óbito	0
<b>Total</b>	<b>32</b>

A maioria das 22 evoluções que cursaram com cronificação, ocorreram em 11 casos de cefaléia, oito casos de transtornos do humor, dois casos de distúrbios cognitivos e em um caso de transtorno de ansiedade. Os pacientes que cursaram com recorrência, incluíram casos de convulsões (três) e psicose (dois). Três pacientes com AVC observados evoluíram com seqüelas. Houve cura sem seqüelas em apenas um paciente com psicose e em outro que apresentou convulsão (tabela 8).

**Tabela 8-** Distribuição dos pacientes conforme os tipos de MNPLES melhor documentadas em prontuário e a sua evolução, no HU-UFSC no período de janeiro/96 a dezembro/04.

Tipos de MNPLES	EVOLUÇÃO					
	(n)	Recorrência	Cronificação	Cura com seqüelas	Cura sem seqüelas	Óbito
Acidente vascular cerebral	3	-	-	3	-	-
Cefaléia	11	-	11	-	-	-
Transtorno do humor	8	-	8	-	-	-
Psicose	3	2	-	-	1	-
Distúrbios cognitivos	2	-	2	-	-	-
Convulsões	4	3	-	-	1	-
Transtorno de Ansiedade	1	-	1	-	-	-
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>5</b>	<b>22</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>-</b>

-: igual a zero.

## 5 DISCUSSÃO

A prevalência do envolvimento neurológico no LES demonstrou grande disparidade de acordo com a literatura ao longo do tempo. Diversos estudos assinalam uma variação em torno de 15 a 80% entre as casuísticas já levantadas sobre o tema<sup>6,12,13,15,20,24,25,27</sup>. Existem muitas considerações no intuito de justificar este fato, porém a mais significativa talvez seja o grande número de síndromes neuropsiquiátricas descritas e seus subtipos observados, as quais não possuíam critérios padronizados de reconhecimento e classificação<sup>13</sup>.

Após o desenvolvimento dos critérios que as classificaram em 1999, pelo ACR, percebe-se uma relativa semelhança na prevalência das MNPLES entre os estudos realizados com a citada normatização<sup>7,12,15,28</sup>, refletindo a importância de uma metodologia uniforme e racional que defina clinicamente esta população de pacientes com MNPLES. Porém, muitos outros obstáculos persistem até os dias atuais na dificuldade em estudar o envolvimento neurológico, entre os quais estão a diferença metodológica, a ausência de *gold standard* (padrão ouro) para auxiliar no diagnóstico e a raridade de certas manifestações<sup>24</sup>. A amostra utilizada também torna-se importante nas discrepâncias observadas na prevalência das MNPLES, pois os estudos incluem indivíduos com diferenças étnicas e culturais marcantes e tendem a analisar pacientes oriundos de grandes centros de referência para tratamento do LES<sup>29</sup>.

### 5.1 Prevalência das MNPLES

No presente estudo de 90 pacientes com LES, foi observada uma prevalência de 36% de acometimento neurológico, apresentando-se na média de estudos anteriores, que compreendem variações entre 15 e 80%, como já citado anteriormente<sup>6,12,13,15,20,24,25,27</sup>.

Dois estudos recentes longitudinais foram realizados para estimar a prevalência das MNPLES, sendo que pacientes lúpicos foram selecionados de sua população de origem e também, avaliados retrospectivamente utilizando os critérios de classificação e definições de caso para essas manifestações, desenvolvidas pelo ACR.<sup>7,12,15</sup> Os resultados mostraram mais de 80% de envolvimento neurológico nos pacientes analisados, sugerindo que os critérios de classificação citados possuem uma alta sensibilidade em detectar alterações neurológicas, outrora subestimadas. Outro evento interessante observado nessas coortes foi a maior frequência dos distúrbios psiquiátricos, cefaléia e distúrbios cognitivos quando comparados

aos outros tipos de MNPLES. Afecções estas, que mostram evolução crônica e repercutem na qualidade de vida dos pacientes.<sup>30</sup>

Jonsen e cols.<sup>13</sup> realizaram um estudo conduzido com o mesmo delineamento e critérios de classificação descritos nos estudos acima e observou-se uma prevalência de 38% de pacientes com acometimento neurológico no LES, semelhante aos nossos achados. A menor prevalência do estudo de Jonsen pode ter ocorrido principalmente devido ao fato da pesquisa ter restringido os testes neuropsicológicos e exames de imagem aos pacientes clinicamente indicados, ao contrário dos dois estudos citados, em que todos os pacientes acompanhados foram investigados e submetidos a questionários e métodos diagnósticos propostos pelo ACR, independente da apresentação clínica.

O presente estudo não reflete o atual aumento na sensibilidade observada em estudos recentes de detectar o acometimento neurológico no LES. Contudo, corrobora a maior frequência verificada dos transtornos psiquiátricos, cefaléia e distúrbios cognitivos entre a subpopulação de pacientes com envolvimento neurológico na doença.

Dado o exposto, uma pergunta se faz necessária: a recente publicação do ACR, que padroniza as MNPLES, seria tão específica quanto sensível para o envolvimento neurológico nesta complexa doença auto-imune?

## **5.2 Prevalência dos tipos de MNPLES**

### **5.2.1 Manifestações psiquiátricas do SNC**

Os **transtornos do humor** talvez sejam as manifestações mais questionadas da classificação das 19 síndromes neuropsiquiátricas no LES.<sup>7</sup> Tornou-se um desafio para os estudiosos na área correlacionar esses distúrbios como consequência direta da doença e de inferir mecanismos imuno-fisiopatológicos no intuito de provar uma relação causal verdadeira.<sup>9</sup> Porém todos os esforços mostram apenas hipóteses que, infelizmente, estão longe de prover respostas definitivas a estes questionamentos. Os vários subtipos dos transtornos de humor e a utilização de elementos diagnósticos subjetivos tornam o desafio ainda maior. Sintomas como perda do prazer, tristeza e sentimento de culpa são alguns dos critérios diagnósticos utilizados pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV)<sup>31</sup> para esses distúrbios. Dado o exposto, nos deparamos com uma problemática ainda maior, que consiste na diferenciação entre uma entidade primária ou a um transtorno de humor como consequência fisiológica direta de uma condição médica geral.



Um estudo de prevalência das MNPLES feito no Brasil com 40 pacientes lúpicos que foram submetidos a testes neuropsicológicos, de acordo com a classificação e definições de caso proposta pelo ACR, demonstrou que as desordens do humor ocorreram em 75% dos casos citados, afastadas as causas secundárias.<sup>32</sup> Dois estudos recentes, internacionais e de coorte, de acordo com as normas do ACR, também apresentaram alta prevalência, entre 40 e 50% de alterações do humor em pacientes lúpicos.<sup>12,15</sup> Essas casuísticas evidenciam a alta prevalência desses distúrbios em pacientes com LES. Nossos resultados mostraram que os transtornos do humor foram o tipo mais prevalente de MNPLES, presente em 50% dos 32 pacientes com envolvimento neurológico. Porém, verificou-se apenas 18% do total de pacientes lúpicos acometidos, sugerindo que talvez estejamos subdiagnosticando nossos pacientes ou não valorizando de forma adequada suas queixas. Além disso, o tempo de observação dos tipos de transtornos de humor é essencial para definir o diagnóstico,<sup>31</sup> sendo que é necessário a verificação de seu curso e sua evolução para se descartar um transtorno devido a uma condição médica geral e outras causas secundárias. Em nosso estudo observacional, os transtornos de humor foram abordados de forma estática e incluídos como decorrentes do LES aqueles que se mostraram crônicos ou com diagnóstico específico registrado. Causas secundárias foram consideradas e os transtornos do humor registrados como devido à condição médica geral foram excluídos. Portanto, por termos verificado que as alterações do humor decorrentes do LES estavam presentes em metade dos nossos pacientes com MNPLES, sugere-se que o paciente lúpico seja constantemente abordado quanto aos sintomas depressivos em consultas de rotina.

A alta prevalência dos transtornos do humor atribuídos ao LES levanta a dúvida se muitos dos pacientes não apresentariam atividade da doença decorrente do estresse causado por uma doença crônica e multi-sistêmica. A literatura não comprovou a associação do estresse psicológico no aumento da atividade da doença, mas relacionou a condição estressante da mesma com a alta prevalência de sintomas ansiosos e depressivos reacionais<sup>30</sup>. Um estudo com pacientes lúpicos, após o diagnóstico de depressão, mostrou cinco vezes mais riscos para suicídio que na população em geral.<sup>33</sup> Portanto, o acompanhamento e realização de testes específicos para detectar e tratar sintomas depressivos é fundamental nesses pacientes. Por conseguinte, devemos considerar as hipóteses sobre a etiopatogênese do envolvimento neurológico resultando em transtornos do humor no LES, mas também considerar uma etiologia multifatorial, incluindo fatores psicossociais como colaboradores neste processo.

Os **transtornos de ansiedade** apresentam problemática semelhante ao exposto em relação aos transtornos do humor. Pesquisas que aplicaram testes psicológicos em pacientes

lúpicos para rastrear sintomas ansiosos mostraram uma prevalência aumentada desse transtorno decorrente do LES. Estudos recentes retrospectivos, de coorte, utilizando estes métodos de rastreio propostos pelo ACR,<sup>7</sup> encontraram essa manifestação entre 7 e 24% de pacientes com a doença.<sup>12,15,20</sup> No presente estudo, esse distúrbio contou com apenas um caso registrado, validando a importância do rastreio destes pacientes para que não passem despercebidos. O estudo recente de Hanly e cols.<sup>25</sup> de coorte, em que os pacientes não foram submetidos a testes psicológicos, apresentou apenas um caso em 41 pacientes com LES estudados, ratificando nossos achados e reafirmando a importância do rastreamento para os distúrbios psiquiátricos leves e moderados.

A literatura mostra uma baixa prevalência dos eventos de **psicose lúpica**.<sup>15</sup> Estudos recentes corroboram com esta estimativa, em torno de 5 a 8% dos pacientes com LES, apresentando pouca variância na prevalência desta manifestação súbita ao longo do tempo.<sup>12,20,25</sup> Em nosso estudo, foram registrados 4% de pacientes lúpicos que apresentaram esta preocupante manifestação. A concordância em relação à literatura pode se dar pelo fato da psicose lúpica, ao contrário das outras síndromes psiquiátricas, ser um evento neurológico que dificilmente passa despercebido e necessita de hospitalização, sendo adequadamente documentado nos registros médicos.

Este distúrbio raro e grave é um dos critérios neurológicos de classificação do LES (Anexo 2),<sup>10</sup> por ser uma manifestação muito específica, entretanto mostra-se pouco sensível. Contudo, nos casos em que a mesma se manifesta, torna-se obrigatória a exclusão rigorosa de outras causas. A psicose induzida pelo uso de corticoesteróides torna o diagnóstico diferencial desta manifestação decorrente do LES um desafio ao médico. A exclusão de psicose fármaco-induzida é feita na maioria dos casos por testes terapêuticos, visto que não há um marcador laboratorial ou de imagem que comprove a psicose lúpica. Um grande número de pacientes com LES necessita de doses cumulativas de corticoesteróides para controle da doença em seu curso, porém, felizmente, os distúrbios psiquiátricos decorrentes dos esteróides ocorrem em apenas 3 a 6% dos pacientes.<sup>16</sup>

O **estado confusional agudo**, cujos termos equivalentes são *delirium* e encefalopatia, é considerado um distúrbio neurológico difuso, que consiste em alterações na consciência, atenção, comportamento, afeto ou cognição. Esta síndrome geralmente ocorre em curtos períodos de tempo e mostra flutuações no decorrer do dia. Pode manifestar-se com alterações discretas da consciência ou cursar com formas mais agressivas, levando ao coma.<sup>7</sup> É uma manifestação infreqüente da doença quando considerada consequência direta do LES. Seu diagnóstico diferencial é importante, sendo que anormalidades metabólicas, drogas, infecções,

tumores e outras MNPLES devem ser rigorosamente investigadas. Esta manifestação não foi observada em nossos pacientes e sugerimos como limitadores a amostra pequena, apesar da raridade do evento, e os sintomas muitas vezes inespecíficos e passageiros desta síndrome.

### 5.2.2 Manifestações Neurológicas do SNC

A **cefaléia** surge no cenário do envolvimento neurológico no LES como o exemplo mais contundente de indefinições acerca do assunto no meio científico. Várias hipóteses têm sido sugeridas ao relacionar esta síndrome com aspectos clínicos, laboratoriais e imagenológicos na tentativa de colaborar na elucidação de uma provável patogênese lúpica e considerar a cefaléia como um possível sintoma clínico precoce de atividade da doença no SNC. Possíveis associações desta manifestação com envolvimento do SNC, atividade da doença, fenômeno de Raynauld, AcAP, entre outros, foram pesquisadas no LES.<sup>14</sup> Publicações recentes têm questionado se a cefaléia em pacientes lúpicos é realmente mais prevalente que na população em geral como se acredita,<sup>34</sup> visto que ainda não foi possível uma evidência clara da patogênese desta manifestação como secundária ao LES. Outros autores acreditam que não há uma causa específica do LES causando a cefaléia pois consideram os fatores psicossociais no contexto de uma doença crônica como possíveis responsáveis pela alta prevalência notada em alguns estudos.<sup>17,30,35</sup> Um estudo recente veio contra essa hipótese ao analisar a prevalência da cefaléia em pacientes lúpicos e em pacientes com Artrite Reumatóide. Foi significativa a maior prevalência da mesma nos pacientes com LES, sugerindo que esta manifestação não ocorre devido apenas a fatores associados a uma doença crônica e sistêmica, sendo a cefaléia precipitada em indivíduos susceptíveis.<sup>14</sup>

Apesar de grande discussão e questionamentos, o ACR,<sup>7</sup> de acordo com a normatização das MNPLES incluiu a cefaléia como parte do espectro clínico da doença, excluindo as causas secundárias, no intuito de estimular pesquisas padronizadas que fossem mais facilmente comparáveis e esclarecedoras.<sup>7</sup>

Um estudo de meta-análise recente, muito bem conduzido, contando com uma vasta revisão da literatura, concluiu que não há evidências suficientemente comprovadas para o conceito de ‘cefaléia lúpica’, assim como possíveis mecanismos para sua patogênese. Não foi estabelecida associação entre envolvimento neurológico, atividade da doença, presença de AcAC e fenômeno de Raynauld com esta MNPLES e sugere-se que a cefaléia não seja atribuída a doença, sendo manejada clinicamente como cefaléia primária. E finalmente, afirma a necessidade de estudos prospectivos com casos controle em larga escala e utilização de métodos de imagem para corroborar aos achados na citada revisão.<sup>36</sup>

No cenário apresentado, nossos estudos acharam uma prevalência da cefaléia em 40% das MNPLES e em apenas 14% de nossos 90 pacientes lúpicos, contando com dificuldades em caracterizá-las nos registros como crônicas, refratárias ao tratamento e intensas e o possível efeito adverso de fármacos. Portanto, é facilmente compreensível, a maior prevalência da mesma, entre 55 e 70%, encontrada nos estudos recentes retrospectivos, de coorte, conduzidos com a classificação das MNPLES do ACR<sup>12,15</sup> e reafirmando a necessidade de uma amostra mais significativa para avaliar esta intrigante manifestação e seus reais fatores de risco associados.

Os **distúrbios cognitivos** são reconhecidos como um achado consistente e comum no LES. O mesmo reconhecimento não ocorre em inferir esta manifestação como causa isolada da doença. Fatores concomitantes como idade avançada, baixa escolaridade, estresse psicossocial, dose cumulativa de fármacos, diferenças culturais e comorbidades associadas tornam a abordagem dos distúrbios cognitivos extremamente prejudicada e controversa.

Esses distúrbios são talvez responsáveis, em grande parte, pelo aumento relativo percebido atualmente na prevalência do envolvimento neurológico do SNC no LES. Os estudos recentes que aplicaram testes de função cognitiva aos pacientes lúpicos, têm revelado uma prevalência maior que 80% nesta população.<sup>12,15,29</sup> Os pacientes verificados em nosso estudo apresentaram baixa prevalência de distúrbios cognitivos (9%) e que certamente estão subestimadas. Os registros de prontuário valorizaram apenas os distúrbios cognitivos graves e já facilmente observados como limitadores na vida do paciente. Além disso, acreditamos que o médico geral não valorize ou não reconheça as queixas do indivíduo acometido como possível e freqüente conseqüência do LES. Mais uma vez enfatizamos a importância em abordar o paciente com testes cognitivos que possam detectar precocemente algum déficit não referido. Porém, a aplicabilidade prática em detectar principalmente distúrbios cognitivos leves e moderados é controversa e nenhum tipo de tratamento revelou-se efetivo na prevenção desse evento clínico no LES.<sup>29</sup>

Pouco se sabe sobre o prognóstico desses distúrbios, assim como possíveis fatores de risco não foram comprovados. Métodos diagnósticos também não mostram utilidade prática nesses eventos. Portanto a clínica é soberana, sendo preciso abordar o indivíduo quanto a dificuldades em realizar tarefas cotidianas. Queixas freqüentes relatadas pelos pacientes acometidos como a perda de memória ou dificuldades na concentração, que também podem cursar com sintomas depressivos, devem ser valorizadas e investigadas. Apesar dos distúrbios cognitivos serem considerados um fator importante de morbidade e decréscimo na qualidade de vida, o curso dessas manifestações pode ser passageiro e não, necessariamente,

cumulativo.<sup>29</sup> A literatura sugere vários fatores associados com o declínio da função cognitiva, entre eles, presença de AcAF, uso prolongado de prednisona, depressão maior e baixo nível sócio-econômico, porém nada comprovado.<sup>37</sup>

Um estudo realizado na Noruega em pacientes com LES, onde os mesmos foram submetidos a testes cognitivos seqüenciais e padronizados, num período de cinco anos, demonstrou que a grande maioria destes pacientes não apresentou declínio quanto à função cognitiva e nenhuma associação prognóstica como auto-anticorpos e dados demográficos foi verificada.<sup>37</sup> O estudo tem limitações importantes, dentre elas a amostra pequena.

Pelo fato, principalmente, dos distúrbios cognitivos serem um evento tão prevalente nos pacientes lúpicos, estes merecem pesquisas mais individualizadas para torná-las mais efetivas e esclarecedoras acerca de sua origem, características clínicas e abordagem terapêutica.

A prevalência do **AVC** mostra uma variação de 3 a 15% de acordo com a literatura.<sup>9,12,15,25</sup> Segundo os registros médicos, nossos pacientes lúpicos apresentaram 4% desta manifestação, estando no limite inferior do reportado. Esses eventos considerados graves são geralmente bem documentados em prontuário, porém podemos ponderar a relativa baixa freqüência quanto ao fato dessas manifestações apresentarem risco ao paciente que tende a procurar centros de tratamento mais próximos de sua localidade. Além disso, existem os acidentes isquêmicos transitórios, em que os sintomas desaparecem em até 24 horas e não se percebe alterações na RNM.

A doença cerebrovascular cursa com déficits neurológicos causados por insuficiência arterial, doença veno-oclusiva e hemorragia cerebral, podendo levar a seqüelas graves. A exclusão das causas secundárias é essencial e fatores associados incluem os fatores de risco cardiovascular como HAS, DM e dislipidemia, e a forte concomitância com os AcAP. Os danos cerebrais são geralmente focais, mas podem afetar áreas maiores em recidivas do evento.<sup>7</sup>

A **convulsão**, um dos critérios neurológicos de classificação para o LES, é relativamente incomum quando comparada aos distúrbios cognitivos, cefaléia e transtornos do humor. A confirmação desta manifestação deve ser feita com segurança e cautela, pois repercute profundamente na vida do paciente. A anamnese deve conter riqueza de detalhes para se caracterizar a convulsão lúpica e não incorrer em falha diagnóstica e terapêutica. O EEG mostra ser de grande valia associado à história clínica, porém um resultado normal não afasta o diagnóstico. Podem ocorrer crises generalizadas ou parciais e os sintomas apresentados podem ser motores, sensoriais, afásicos, cognitivos, afetivos, psicológicos, entre

outros. A presença de um neurologista para identificar ou caracterizar a crise eventualmente é necessária. Causas secundárias capazes de precipitar um distúrbio paroxístico anormal nos neurônios devem ser investigadas, como o uso de drogas ilícitas, infecções, transtornos conversivos, entre vários outros. Apesar de a convulsão ser considerada uma afecção secundária ao LES, a sensibilidade diagnóstica é um desafio aos médicos. Estudos mostram uma prevalência em torno de 2 a 16% nesta manifestação.<sup>12,15,25</sup> Em nosso estudo foram observados 4% de pacientes lúpicos acometidos, estando dentro da média encontrada na literatura.

**Outras manifestações do SNC** como meningite asséptica, síndrome desmielinizante, desordens do movimento e miastenia grave são MNPLES raríssimas. Costumam ser estudadas através de relatos de caso e estudos multicêntricos são necessários para uma melhor abordagem e avanços no entendimento dessas síndromes.

### **5.2.3 Manifestações do sistema nervoso periférico**

Os diversos tipos de afecções do SNP são eventos raros. Muitos são passageiros e inespecíficos. Nosso estudo não evidenciou nenhum caso. Segundo a normatização do ACR para esses distúrbios, não é necessária a confirmação diagnóstica por ENMG, o que torna essas manifestações pouco específicas.<sup>7</sup> Sugerimos que devam ser investigadas, assim como outras síndromes infrequentes da doença, com uma amostra significativa e testes diagnósticos confirmatórios. Contudo, observou-se que a forma mais comum de manifestação do SNP é uma neuropatia sensitiva distal simétrica leve.<sup>15</sup>

### **5.3 Frequência de MNPLES por paciente**

Nossos 32 pacientes com envolvimento neurológico apresentaram no máximo quatro MNPLES concomitantes. Na maioria deles, apenas uma manifestação foi observada (56%), porém o número de pacientes que apresentaram duas ou mais manifestações concomitantes foi expressivo (44%). No estudo de Hanly e cols.<sup>25</sup> e Jonsen e cols.<sup>13</sup> já comentados previamente, observou-se dados semelhantes, 44% e 48% dos pacientes, respectivamente, apresentaram apenas uma MNPLES. Nos estudos recentes em que os testes neuropsicológicos e métodos diagnósticos, de acordo com o ACR,<sup>7</sup> foram aplicados em todos os pacientes lúpicos selecionados e percebida uma prevalência maior de MNPLES, principalmente em relação aos distúrbios cognitivos, psiquiátricos e cefaléia, a proporção de pacientes com mais de um evento neurológico detectado foi maior que 85%.<sup>12,15</sup> Os estudos de Hanly e Jonsen, aplicaram questionários e métodos diagnósticos apenas aos pacientes clinicamente indicados

e, por conseguinte, apresentaram menor prevalência de MNPLES, aproximando-os de nossos achados. Entretanto, podemos sugerir que ao termos subestimado a população com envolvimento neurológico, assim como o fizeram Hanly e Jonsen, principalmente quanto aos distúrbios cognitivos e psiquiátricos, leves e moderados, o número de pacientes que apresentam concomitância de manifestações neurológicas deve ser bem mais alto que em nossos achados.

O impacto do acometimento neurológico no LES ainda não é bem esclarecido, porém a literatura geralmente considera estas manifestações associadas como indicativo de mau prognóstico para a patologia. Não se sabe as repercussões exatas na mortalidade e morbidade da concomitância desses eventos no paciente.

A respeito da alta prevalência e provável severidade do acometimento neurológico no paciente com LES, estas síndromes continuam sendo subdiagnosticadas e pouco entendidas. Portanto, podemos perceber as dificuldades inerentes de estudar aspectos psicológicos, ambientais e imunológicos em uma condição complexa como o envolvimento neurológico no LES.

#### **5.4 Dados demográficos**

A amostra estudada quanto ao sexo, idade e etnia representa a sub-população de pacientes com LES que apresentaram envolvimento neurológico e que foram internados ao menos uma vez no período compreendido entre janeiro de 1996 e dezembro de 2004, no HU-UFSC na cidade de Florianópolis, cujas características demográficas encontram-se dentro do esperado para a patologia: 96% são pacientes do sexo feminino, com idades entre 10 e 62 anos e média de 34 anos do aparecimento da primeira MNPLES. Quanto ao grupo étnico, a maioria é caucasiana (90%), com certo grau de miscigenação, praticamente impossível de ser determinada. Os pacientes negros constituíram apenas 9%, exemplificando a distribuição populacional da Região Sul brasileira. Outra etnia não foi observada e uma abordagem mais detalhada dos grupos étnicos não foi possível pela limitação imposta dos registros de prontuário que não especifica os subgrupos étnicos.

Quanto à idade de início do LES, seu pico ocorre entre os 15 e 25 anos, observando-se no entanto casos na infância e na velhice. Acredita-se que o envolvimento neurológico na maioria das vezes ocorre logo no início da doença e tem fator de mau prognóstico, porém com as várias síndromes observadas e variações sub-clínicas isto torna-se difícil de ser avaliado. A literatura refere que o envolvimento neurológico seja mais freqüente em negros, resultando,

em geral, em maior gravidade da doença. Porém, em nosso meio a verificação deste fato torna-se dificultada devido a grande maioria de brancos e vários graus de miscigenação.

Um estudo realizado na Região Sul do Brasil traçou um perfil demográfico de 90 pacientes com LES, mostrando 93% de mulheres, 88% de brancos e idade média a ocasião do diagnóstico da doença em torno de 31 anos.<sup>38</sup> Nossos pacientes neuropsiquiátricos apresentaram dados demográficos semelhantes. Porém, não podemos sugerir que as manifestações neurológicas desses indivíduos surgiram precocemente na doença, mesmo que a idade média observada entre os dois estudos tenha sido semelhante. Entretanto percebemos em geral, que a nossa amostra foi acometida em idade relativamente jovem. Por termos avaliado a idade do paciente por ocasião da primeira manifestação neuropsiquiátrica registrada em prontuário, podemos sugerir que talvez algumas dessas manifestações ocorreram em idade ainda mais precoce, principalmente as manifestações que apresentam formas mais brandas como os transtornos do humor e os distúrbios cognitivos, não tendo sido registrados quando do seu aparecimento.

## 5.5 Comorbidades

Em nosso subgrupo de pacientes a alta frequência dos principais fatores de risco cardiovascular é similar ao encontrado na doença.<sup>1,2,9,12,39</sup> As comorbidades de risco observadas foram a HAS (50%), dislipidemia (12%), diabetes melito (9%) e obesidade (3%). A associação dessas doenças é devido em grande parte, pelo uso de corticoesteróides, visto que este fármaco, comumente utilizado pelos pacientes lúpicos, contribui para o aumento de peso, provocando resistência insulínica periférica, aumentando os níveis séricos de colesterol e colaborando na elevação da pressão arterial. O acometimento renal presente na maioria dos pacientes nesta patologia também é considerado neste processo.

A segunda comorbidade mais freqüente verificada foi o hipotireoidismo auto-imune, em 19% dos nossos pacientes com MNPLES. Sabe-se que esta doença pode cursar com o LES, tendo semelhanças quanto ao gênero, em que se percebe marcante predomínio do sexo feminino, apresentar sintomas depressivos e cognitivos freqüentes e representar, igualmente, um desequilíbrio no sistema auto-imune. Porém, é uma patologia bem mais freqüente (quatro mulheres:1000 habitantes).<sup>1</sup>

A Fibromialgia pode cursar com doenças do tecido conectivo e outras doenças crônicas. Em nossos pacientes com acometimento neurológico a mesma representou 16% de frequência. Essa doença de etiologia ainda desconhecida, também não dispõe de métodos diagnósticos confirmatórios como as MNPLES e comumente cursa com sintomas depressivos



e ansiosos, tendo igualmente, marcante predomínio no sexo feminino. Sua presença pode refletir negativamente, em particular nos pacientes com acometimento neurológico. Estudos têm implicado sua etiologia devido a um desequilíbrio nos neurotransmissores, principalmente a serotonina, assim como já foi aventado um possível desequilíbrio imune mediado na gênese da depressão secundária ao LES.<sup>1,9</sup>

A epilepsia primária foi encontrada em cinco pacientes com MNPLES (16%). Devemos ressaltar que esta patologia é encontrada em torno de 3% da população e a diferenciação com eventos convulsivos esporádicos secundários ao LES é mandatória. Sabe-se que a epilepsia pode estar associada com AcAP, mesmo em pacientes sem LES, porém essa associação ocorre mais comumente em pacientes lúpicos.<sup>20</sup> Estudos relatam a presença de altos títulos de AcAC em pacientes com LES em associação com epilepsia primária, o que não ocorre na ausência desta associação, sugerindo um mecanismo patogênico para a epilepsia associada a esta patologia.<sup>8,20</sup> Os AcAP representam um papel importante nas MNPLES, e talvez a presença marcante dessa comorbidade em nossos pacientes não seja apenas uma coincidência.

Outras doenças do tecido conectivo podem cursar com o LES, o que não é incomum. Em nossa sub-população de pacientes observamos três casos. Quando isso ocorre, chama-se de síndrome de sobreposição.

## **5.6 Exames de imagem**

As MNPLES melhor documentadas em prontuário foram propostas na tentativa de avaliar com maior objetividade e qualidade de informações a solicitação dos métodos de imagem e evolução dos pacientes com acometimento neurológico. Como esses dados muitas vezes são escassos e mal registrados em prontuário, se o paciente apresentou mais de um tipo de MNPLES, optou-se por escolher a manifestação com registros mais efetivos e completos sobre esses dois importantes aspectos que serão abordados a seguir.

A patogênese incerta da enorme variedade das MNPLES dificulta o desenvolvimento de um protocolo uniforme para utilização dos métodos diagnósticos de imagem.<sup>40</sup> O surgimento de técnicas de imagem cada vez mais avançadas que possibilitam estudar a estrutura e função cerebral é reconhecido pelo ACR como possivelmente responsável pela evolução no entendimento do lúpus neuropsiquiátrico.<sup>7</sup> Entretanto, a maior sensibilidade apresentada pelos métodos de imagem mais sofisticados atualmente, torna-se também sua maior fragilidade, pelo fato de súbitas e inesperadas anormalidades muitas vezes não

representarem correspondência com os achados clínicos e utilidade nas implicações prognósticas.

Na realidade atual, os exames de imagem disponíveis na prática clínica para corroborar ao diagnóstico são principalmente a RNM e a TC. Nosso estudo evidencia esta tendência, sendo que na maioria das 32 MNPLES em que foi solicitada investigação, utilizou-se os métodos de imagem citados.

Algumas observações na abordagem imagenológica de nossos pacientes foram interessantes e merecem ser discutidas. Dos 11 casos de cefaléia verificados, a metade mereceu a solicitação de RNM. A discordância quanto à origem da cefaléia no contexto do LES, leva a diferentes condutas diagnósticas e terapêuticas. Como já abordado, muitos médicos acreditam que a cefaléia tenha uma causa primária e deva ser manejada como tal. Porém, esta manifestação para ser considerada no espectro da doença deve mostrar sintomas preocupantes que mereçam uma investigação imagenológica para exclusão de causas secundárias importantes quando de seu aparecimento. Por conseguinte, para se firmar a cefaléia como sendo uma MNPLES, não devemos esperar seu curso clínico. O fato de muitos pacientes não terem realizado investigação por imagem com queixas tão exuberantes, talvez se dê pela grande morosidade e alto custo implicados, refletindo a precariedade da saúde pública brasileira que, ironicamente, é denominada de Sistema Único de Saúde. A observação de nenhuma anormalidade ter sido encontrada nas RNMs solicitadas para casos de cefaléia mostra a baixa sensibilidade deste exame quanto às manifestações difusas do SNC relatadas na literatura, principalmente em relação as MNPLES mais freqüentemente observadas (transtornos do humor, distúrbios cognitivos e cefaléia).<sup>6,22,23,40</sup> Foram solicitados exames de imagem nos três pacientes acometidos por doenças cerebrovasculares verificados, tanto os exames de RNM como as TC, evidenciaram alterações. Isto reflete a alta sensibilidade alcançada por esses exames em detectar déficits neurológicos focais, sendo considerados padrão ouro, para essas manifestações.<sup>7,18</sup>

Das 32 manifestações selecionadas para verificação da solicitação de métodos de imagem, por 14 vezes esses não foram requeridos, sendo que na maioria das vezes isto ocorreu em pacientes com acometimento psiquiátrico. Podemos sugerir que estas solicitações não foram realizadas nestes casos, pela falta de evidências na aplicabilidade prática efetiva que justifiquem essa investigação por meio dos métodos disponíveis atualmente, além da baixa sensibilidade já referida, considerando também o alto custo e a dificuldade de obtenção dos mesmos em nosso meio, principalmente a nível ambulatorial.

Neste cenário em que os distúrbios neurológicos mais prevalentes no LES são paradoxalmente os menos beneficiados com a tecnologia de imagem, surgem novas técnicas ainda experimentais que prometem clarear muitos questionamentos etiopatogênicos das MNPLES. A tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-SCAN) é um método recente de imagem que mostra avanços na sensibilidade de detecção de anormalidades, principalmente das manifestações referidas “menores”, como a cefaléia, depressão e distúrbios cognitivos moderados. Este exame funcional, mais barato e acessível que seus similares recentes, mede a perfusão cerebral através de um contraste radiosensível que é injetado na corrente sanguínea. Apresenta alta sensibilidade para detectar anormalidades cerebrais porém menor especificidade, detectando alterações em pacientes lúpicos sem evidência de MNPLES. Em um estudo recente foram avaliados 15 pacientes com MNPLES em que não mostraram anormalidades na RNM mas sim na PET-SCAN, mostrando posterior resolução após tratamento imunossupressor.<sup>6</sup> Apesar dos avanços alcançados por esta técnica, sua utilidade prática é limitada tanto por se tratar de um método invasivo, como por apresentar pouca especificidade frente ao enorme espectro das MNPLES.<sup>18</sup> Porém a atual experimentação de métodos de imagem não invasivos, que permitem quantificar metabólitos cerebrais específicos, são promissores na elucidação das manifestações mais mal compreendidas do LES e nos prover de maior quantidade de respostas do que atualmente nos são propostos sérios questionamentos.

## 5.7 Evolução

A literatura é praticamente unânime quanto ao impacto negativo causado pelo envolvimento neurológico no LES, sendo que o mesmo repercute seriamente na vida social e nas atividades laborais do indivíduo. Porém, a importância dos aspectos psicossociais de uma doença crônica e multissistêmica como deflagradores de atividade da doença ainda é incerto.<sup>17,30,35</sup> O acometimento neurológico é considerado importante causa de morbidade, porém existem dúvidas quanto às causas de mortalidade decorrentes dessas manifestações no meio científico.<sup>1,9,12,13,24,41</sup>

A evolução das MNPLES observadas em nosso subgrupo de 32 pacientes com acometimento neurológico, mostrou que em apenas dois indivíduos foi verificado cura sem demais repercussões. Portanto, podemos inferir um prognóstico sombrio quando do surgimento de uma manifestação neurológica no espectro da doença. Quase a totalidade dos distúrbios psiquiátricos verificados cursaram com cronificação ou recorrência, ratificando os achados da literatura.<sup>12,13</sup> Todos os casos de cefaléia atribuídos ao LES cursaram com

cronificação, o que demonstra sua caracterização como prolongada, refratária ao tratamento e incapacitante, proposta pelo ACR.<sup>7</sup> Quase todas as manifestações neurológicas consideradas graves e com repercussões importantes na vida social do paciente, como o AVC, convulsões e psicose, verificadas em nossos pacientes, mostraram evolução desfavorável. Por conseguinte, no que diz respeito aos distúrbios cognitivos, cefaléia e os transtornos do humor verificados e que constituíram os tipos mais prevalentes entre os nossos pacientes com MNPLES, todos cronificaram. Porém, nenhuma manifestação verificada evoluiu como causa de óbito. Dado o exposto, não temos o intuito de analisar o prognóstico dessas manifestações ao longo do tempo, sendo que as limitações para tal objetivo em nosso trabalho são evidentes. Porém, devemos chamar a atenção para a importância de se identificar possíveis fatores causais e predisponentes para o surgimento do acometimento neurológico no LES. Esses fatores poderiam auxiliar em uma abordagem terapêutica e preventiva mais específicas e efetivas.

## **5.8 Conclusão da discussão**

Reconhecidamente, nosso estudo mostra limitações metodológicas importantes no intuito de alcançar uma maior sensibilidade quanto ao acometimento neurológico de nossos 90 pacientes lúpicos, como observado em casuísticas de grandes centros de referência e nem o pretendemos. Esperamos, contudo, auxiliar no reconhecimento das síndromes mais comumente associadas ao envolvimento neurológico no contexto do LES e introduzir a discussão quanto ao impacto causado pelo ACR ao ter proporcionado subsídios para o desenvolvimento de uma metodologia mais racional e uniforme das MNPLES, possibilitando que futuras pesquisas possam definir clinicamente esta população de pacientes e promover instrumentos diagnósticos e terapêuticos mais efetivos.

## 6 CONCLUSÕES

1. Dentre 90 pacientes internados com o diagnóstico de LES no HU-UFSC, no período compreendido entre janeiro de 1996 e dezembro de 2004, trinta e dois (36%) apresentaram uma ou mais MNPLES registradas em prontuário, de acordo com a classificação e definições de caso das MNPLES do ACR propostas em 1999. As síndromes mais freqüentes observadas entre os pacientes com LES foram o transtorno do humor (18%), cefaléia (14%) e distúrbios cognitivos (9%). As outras manifestações encontradas foram convulsões, AVC e psicose, todas com quatro casos e um caso de transtorno de ansiedade.

2. A idade média dos pacientes com MNPLES à época do registro da primeira manifestação foi de 34 anos. No que diz respeito ao gênero, 96% dos pacientes eram mulheres. Em relação à etnia, 91% dos pacientes eram brancos e o restante de etnia negra.

3. As comorbidades mais encontradas entre os pacientes com MNPLES foram a HAS (53%), hipotireoidismo auto-imune (19%), fibromialgia e epilepsia, ambas com 16% de freqüência. Outras doenças encontradas foram a dislipidemia (12%), diabetes melito (9%), outras doenças do tecido conectivo (9%), asma (9%) e obesidade (3%). Não foram registradas comorbidades em 22% desses pacientes.

4. O exame de imagem mais solicitado para investigação de pacientes com MNPLES foi a RNM de crânio. Outros exames solicitados foram a TC de crânio e o EEG. Entre as 32 MNPLES selecionadas, em 14 delas não foram solicitados métodos diagnósticos de imagem à época de seu aparecimento.

5. Nas 32 MNPLES selecionadas para se verificar a evolução das mesmas, em 22 pacientes verificou-se cronificação. Cinco pacientes cursaram com recorrência. Três pacientes evoluíram para cura com seqüelas e apenas dois apresentaram cura sem demais repercussões. Nenhum óbito foi registrado decorrente das MNPLES selecionadas para avaliação.

## REFERÊNCIAS

1. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison Medicina Interna. 15th ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2002.
2. Skare TL. Reumatologia Princípios e Prática. 1th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.
3. Kazora E, Ellison MC, West S. Reliability and Validity of the Proposed American College of Rheumatology Neuropsychological Battery for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004 October 15; 51(5):810-18.
4. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Patologia Estrutural e Funcional. 6th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
5. Sato EI, Bonfá ED, Costallat LT, Silva NA, Brenol JC, Santiago MB, et al. Consenso Brasileiro para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES). *Rev Bras Reumatol.* 2002 Nov/Dez; 42: 362-370.
6. Peterson PL, Axford JS, Isenberg D. Imaging in CNS lupus. *Best practice & research clinical rheumatology.* 2005; 19(5):727-739.
7. ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndrome. *Arthritis Rheum.* 1999 April;42:599-608.
8. Senécal JL, Raymond Y. The pathogenesis of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: a disease in search of autoantibodies or autoantibodies in search of a disease? *The Journal of Rheumatology.* 2004; 31(11):2093-2098.
9. Harris ED, Budd RS, Firestein GS. Kelley's textbook of rheumatology. 7<sup>a</sup> ed Florida: Elsevier; 2005. p.1201-1224.
10. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
11. Hochberg MC. Updating the american college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis rheum.* 1997; 40:1725.
12. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus. *Neurology* 2002; 58:1214-1220.
13. Jonsen A, Bengtsson AA, Nived O, Ryberg B, Sturfelt G. Outcome of neuropsychiatric system lupus erythematosus within a defined Swedish population: increased morbidity but low mortality. *Rheumatology.* 2002; 41: 1308-1312.
14. Weder-Cisneros ND, Téllez-Zentero JF, Cardiel MH, Guibert-Toledano M, Cabiedes J, Velásquez-Paz AL, et al. Prevalence and factors associated with headache in patients with systemic lupus erythematosus. *Cephalalgia.* 2004; 24: 1031-1044.
15. Ainala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2001; 57: 496-500.
16. López-Medrano F, Cervera R. Steroid induced psychosis in systemic lupus erythematosus: a possible role of serum albumin level. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 562-3.
17. Karassa FB, Ioannidis JPA, Touloumi G. Risk factors for central nervous system involvement in SLE. *Q J Med.* 2000; 93:169-174.
18. Weiner SM, Otte A, Schumacher M. Diagnosis and monitoring of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: value of F-18 fluorodeoxyglucose PET. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59:377-85.

19. Santiago M. Anticorpos antifosfolípides em doenças auto-imunes e infecciosas: participação da  $\beta$ -2-glicoproteína I. *Rev Bras Rheumatol*. 1997 Set/Out; 37 (5): 282-86.
20. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hughes GRV. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatol*. 2003; 42: 200-213.
21. Harris EN, Gharavi AE. Cerebral infarction in systemic lupus: association with anticardiolipin antibody. *Clin Exp Rheumatol*. 1984; 2:4751.
22. Jennings JE, Sundgren PC. Value of MRI of the brain in patients with SLE and neurologic disturbance. *Neuroradiology*. 2004; 46: 15-21
23. Cauli A, Montaldo C. Abnormalities of MRI of the central nervous system in patients with SLE correlate with diseases severity. *Clin Rheumatol*. 1994; 13 (4):615-18.
24. Sang-Cheol BAE. The ACR classification of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: how this help in diagnosis and treatment. *APLAR Journal of Rheumatology* 2003; 6: 188-191.
25. Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA, Tompson K. Neuropsychiatric events in SLE: attribution and clinical significance. *The journal of rheumatology*. 2004; 31(11): 2156-62.
26. Organização Mundial da Saúde. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde: CID-10. São Paulo. EDUSP, 1994.
27. Brey LR. NPSLE: miles to go before we sleep. *Neurology*. 2003; 61:9-10.
28. Sibbitt WL, Brandt JR. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset SLE. *J Rheumatol*. 2000; 29:1536-42.
29. McLaurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey RL. Predictors of cognitive dysfunction in patients with SLE. 2005; *Neurology* 64(2): 297-303.
30. Ward MM, Marx AS, Barry NN. Psychological distress and changes in the activity of systemic lupus erythematosus. 2002; 41:184-188.
31. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4<sup>th</sup> ed Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
32. Costallat LT, Appenzeller S, Bértolo MB. Lúpus neuropsiquiátrico de acordo com a nova nomenclatura e definições de casos do colégio americano de reumatologia: análise de 527 pacientes. 2001; *Rev Bras Reumatol* 41(3):133-141.
33. Harris EC, Barraclough BM. Suicide as an outcome for medical disorders. *Medicine* 1994; 73:281-96.
34. Omdal R, Waterloo K. Somatic and psychological features of headache in SLE. *J Rheumatol* 2001; 28:772-9.
35. Nery FG, Borba EF, Neto FL. Influência do estresse psicossocial no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Rheumatol* 2004; set/out 44(5):355-61.
36. Mitsikostas DD, Stikakis PP, Goadsby PJ. A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth. *Brain* 2004; 127(5):1200-1209.
37. Waterloo K, Omdal R, Husby G, Mellgren SI. Neuropsychological function in SLE: a five-year longitudinal study. *Rheumatol* 2002; 41:411-15.
38. Zimmermann AF, Messias IJ, Utiyama SR, Chiu YY, Nisihara RM, Moura ML et al. Clinical, autoimmune and demographic profile in systemic lupus erythematosus patients from southern Brazil. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1997 jan-feb;7(1):24-31.
39. Klippel JH, Crofford LJ, Stone JH, Weyland CM. Primer on the rheumatic diseases. 12<sup>th</sup> ed Atlanta, Georgia: Arthritis Foundation; 2001.

40. Bosma GP, Middelkoop AM, Rood MJ, Bollen EL, Huizinga WJ, Buchem MA. Association of global brain damage and clinical functioning in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis rheum* 2002; 46:2665-2672.
41. Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatol* 2004; 43:1555-1560.



## **NORMAS ADOTADAS**

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para Trabalhos de Conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de novembro de dois mil e cinco.

## ANEXO 1

### AS MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

#### **SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

Distúrbios cognitivos  
Cefaléia  
Transtornos do humor  
Transtornos de ansiedade  
Psicose  
Estado confusional agudo  
Convulsões  
Acidente vascular cerebral  
Meningite asséptica  
Síndrome desmielinizante  
Desordens do movimento (Coréia)  
Mielopatia

#### **SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO**

Neuropatia craniana  
Polineuropatia (sensitiva/motora)  
Plexopatia  
Mononeuropatia (simples/múltipla)  
Polirradiculoneuropatia inflamatória aguda (Síndrome de Guillain-Barré)  
Desordens autonômicas  
Miastenia grave

FONTE: ACR AD HOC COMMITTEE ON NEUROPSYCHIATRIC LUPUS NOMENCLATURE. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndrome. Arthritis Rheum 1999;42:599-608.

## ANEXO 2

## CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO\*

Critérios	Definições
1. Eritema malar	Eritema fixo, plano ou elevado sobre as proeminências malares, tendendo a preservar o sulco nasolabial.
2. Lúpus discóide	Placas eritematosas com escamas ceratóticas aderentes e espículas foliculares; pode ocorrer cicatriz atrófica em lesões antigas.
3. Fotossensibilidade	Exantema cutâneo, como reação não-usual à exposição solar, referido na história do paciente ou observado pelo médico
4. Úlceras nasais e/ou orais	Úlceras orais ou nasofaríngeas, geralmente indolores, observadas pelo médico.
5. Artrite	Artrite não-erosiva que afeta duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor, tumefação ou derrame.
6. Serosites	- Pleurite: história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural; ou - Pericardite: documentada por eletrocardiograma ou atrito pericárdico ou evidência de derrame pericárdico.
7. Alterações renais	- Proteinúria persistente maior que 0,5 g/dia ou maior que 3+, se a quantificação não foi feita; ou - Sedimentos com hemácias, hemoglobina, cilindros granulares, tubulares ou mistos.
8. Alterações neurológicas	- Convulsões: na ausência de fármacos convulsivantes ou alterações metabólicas, como uremia, cetoacidose ou desequilíbrio eletrolítico; ou - Psicose: na ausência de fármacos ou alterações metabólicas que induzam à psicose, como uremia, cetoacidose ou desequilíbrio eletrolítico.
9. Alterações hematológicas	- Anemia hemolítica: com reticulose; ou - Leucopenia: menor que 4000/mm <sup>3</sup> em duas ou mais ocasiões; ou - Linfocitopenia: menor que 1500/mm <sup>3</sup> em duas ou mais ocasiões; ou - Trombocitopenia: menor que 150000/mm <sup>3</sup> na ausência de fármacos trombocitopênicos.
10. Alterações imunológicas <sup>†</sup>	- Anti-DNA: anticorpo anti-DNA nativo em títulos anormais; ou - Anti-Sm: anticorpo contra o antígeno nuclear Sm; ou - Presença de anticorpos antifosfolípidos por meio de: níveis anormais da anticorpos anticardiolipina IgG ou IgM; teste do anticoagulante lúpico positivo; ou teste sorológico (VDRL) falso-positivo para Lues durante pelo menos seis meses e confirmado pelo teste de imobilização do <i>Treponema pallidum</i> ou fluorescência.
11. Fator antinuclear	Um título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência ou um método equivalente, em qualquer momento da doença, na ausência de fármacos associados à síndrome de lúpus relacionada a drogas.

FONTE: Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mc Shane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277.

Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.

\*Esta classificação é baseada em 11 critérios. Pela proposta de identificação dos pacientes segundo estudos clínicos, a pessoa deve ter Lúpus Eritematoso Sistêmico se ao menos quatro ou mais dos 11 critérios estiverem presentes, apresentados em períodos diferentes ou simultaneamente, durante qualquer intervalo de observação.

†As modificações no critério de número 10 foram feitas em 1997.

## APÊNDICE 1

### Protocolo de Pesquisa

1. Dados demográficos:

Nome: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_

Sexo: M ( ) F ( )

Idade da MNP: \_\_\_\_\_

Etnia: B ( ) P ( ) Outros ( )

2. Quantos tipos de manifestações foram observadas no paciente?

- ( ) Uma  
 ( ) Duas  
 ( ) Três  
 ( ) Quatro  
 ( ) Cinco ou mais

3. Qual (is) manifestação foi observada?

- |  |   |
|--|---|
| <p>( ) Sistema Nervoso Central:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>( ) Distúrbios cognitivos</li> <li>( ) Cefaléia</li> <li>( ) Transtorno do humor</li> <li>( ) Transtorno de ansiedade</li> <li>( ) Psicose</li> <li>( ) Estado confusional agudo</li> <li>( ) Acidente vascular cerebral</li> <li>( ) Convulsões</li> <li>( ) Meningite asséptica</li> <li>( ) Síndrome desmielinizante</li> <li>( ) Desordens do movimento (coréia)</li> <li>( ) Mielopatia</li> </ul> | <p>( ) Sistema Nervoso Periférico</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>( ) Neuropatia craniana</li> <li>( ) Polineuropatia (sensitiva/motora)</li> <li>( ) Plexopatia</li> <li>( ) Mononeuropatia (simples/múltipla)</li> <li>( ) Polirradiculoneuropatia inflamatória aguda (Guillain- Barré)</li> <li>( ) Desordens autonômicas</li> <li>( ) Miastenia grave</li> </ul> |
|--|---|

4. Presença de comorbidades?

- ( ) Não  
 ( ) HAS  
 ( ) DM  
 ( ) Dislipidemia  
 ( ) Obesidade  
 ( ) Hipotireoidismo  
 ( ) Outra doença do tecido conectivo  
 ( ) Epilepsia  
 ( ) Asma  
 ( ) Fibromialgia  
 ( ) Outros. Qual (is)

6. Foram realizados exames de imagem?

- ( ) Não  
 ( ) ENMG  
 ( ) RNM crânio  
 ( ) TC crânio  
 ( ) EEG  
 ( ) Angio RNM crânio

5. Qual a manifestação melhor documentada em prontuário?

7. Exames de imagem alterados?

- ( ) Não  
 ( ) ENMG  
 ( ) RNM crânio  
 ( ) TC crânio  
 ( ) EEG  
 ( ) Angio RNM crânio

8. Qual a evolução da manifestação?

- ( ) Cura da manifestação sem seqüelas  
 ( ) Cura da manifestação com seqüelas  
 ( ) Recorrência  
 ( ) Cronificação  
 ( ) Óbito