



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina I

Função do Sistema Nervoso Autónomo em Doentes com Lúpus Eritematoso Sistémico

Catarina Castro Alves dos Santos Costa

Agosto'2017



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina I

Função do Sistema Nervoso Autónomo em Doentes com Lúpus Eritematoso Sistémico

Catarina Castro Alves dos Santos Costa

Orientado por:

Dra. Lígia Peixoto

Agosto'2017

RESUMO

A afecção do Sistema Nervoso Autónomo é cada vez mais reconhecida como parte integral das doenças reumatológicas devido às interacções entre os sistemas nervoso e imunitário. Os mecanismos pelos quais as doenças auto-imunes como o Lúpus Eritematoso Sistémico causam disautonomia são ainda obscuros, sendo incerto o papel da auto-imunidade ou de outros eventuais processos indirectos. Esta revisão bibliográfica evidencia que o conhecimento nesta área é ainda incipiente e merece exploração. Neste momento, impera a necessidade de reconhecer a evolução da disfunção autonómica no Lúpus Eritematoso Sistémico, se esta tem relação com outras manifestações clínicas ou laboratoriais da doença, o papel preditivo destas mesmas manifestações e a influência da terapêutica imunossupressora. O objectivo final do protocolo proposto deve ser estabelecer o valor prognóstico da disautonomia, de forma a enquadrar o papel dos testes de função autonómica nos doentes com o diagnóstico de lúpus.

PALAVRAS-CHAVE

Lúpus Eritematoso Sistémico, Sistema Nervoso Autónomo, Disfunção Autonómica, Variabilidade da Frequência Cardíaca

ABSTRACT

The disorders of the Autonomic Nervous System are increasingly recognized as an integral part of the rheumatologic diseases due to the interactions between the nervous and immune systems. The mechanisms by which diseases like Systemic Lupus Erythematosus cause dysautonomia are still obscure, with the uncertain role of autoimmunity or other indirect processes. This bibliographic revision highlights that the knowledge in this area is still incipient and deserves further exploration. At this time, the importance lies in recognizing the evolution of the autonomic dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus, if it has any correlation with other clinical or analytical manifestations of the disease, their predictive role and the influence of the immunosuppressive treatment. The final objective of the proposed protocol must be the establishment of the predictive value of the dysautonomia, so that the role of the autonomic function tests in lupic patients can be found.

KEYWORDS

Systemic Lupus Erythematosus, Autonomic Nervous System, Autonomic Dysfunction, Heart Rate Variability

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

ÍNDICE

Introdução	5
Interacções neuro-imunes e Sistema Nervoso Autónomo	6
LES, auto-imunidade e disfunção autonómica	8
Proposta de protocolo	12
Conclusão	20
Agradecimentos	22
Bibliografia	23

INTRODUÇÃO

Mais do que nunca, o fenómeno inflamatório tem sido alvo da atenção e investigação da comunidade científica na procura de respostas a perguntas clássicas sobre problemas clássicos. A doença cardiovascular é um exemplo de como a inflamação merece o seu lugar de destaque na fisiopatologia dos processos mórbidos que determinam tão importante morbidade e mortalidade. A imunidade, então, pode ser encarada como receptora e emissora de informação de e para os vários sistemas.

Com o crescente interesse sobre o Sistema Nervoso Autónomo (SNA) e a sua avaliação, tem aumentado também o investimento na procura de ligações entre o mesmo e as doenças de carácter imunológico, nomeadamente as doenças auto-imunes. De facto, é cada vez mais vasto o conhecimento que demonstra que as informações neurológicas e imunes não se isolam em sistemas estanques, mas que se integram numa rede cooperativa.

Várias doenças de carácter auto-imune e não auto-imune têm sido estudadas à luz da disfunção autonómica. Contudo, uma das patologias menos exploradas nesse campo, apesar da sua importância, é o Lúpus Eritematoso Sistémico (LES).

Esta revisão tem como objectivo reunir a bibliografia existente sobre a avaliação do SNA no contexto do LES e o seu papel no seguimento destes doentes, comparar esta informação com os achados já publicados sobre outras doenças paradigmáticas da auto-imunidade e propor um protocolo para um estudo prospectivo sobre disfunção autonómica no LES.

INTERACÇÕES NEURO-IMUNES E SISTEMA NERVOSO AUTÓNOMO

A tarefa de encontrar o maestro das interacções neuro-imunes tem-se mostrado difícil ou até impossível, devido principalmente à sua complexidade e à sua interdependência. A própria inflamação tem um efeito estimulador do SNS com libertação de catecolaminas e outros co-transmissores nos órgãos linfóides e locais periféricos de inflamação ¹. Vários mediadores têm sido implicados nesta troca de informações, de entre os quais se destacam a IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- α , *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* (GCSF) e Prostaglandina E2 ².

O equilíbrio imune depende de várias influências, que podem existir na forma de estímulos hormonais, citocinas ou neurotransmissores, demonstrando o potencial imunomodulador do Sistema Nervoso ³. Existem estudos que demonstram, por exemplo, o papel de fibras nervosas vagais eferentes no controlo da inflamação ao estimulá-las electricamente, sendo que se observa uma diminuição dos níveis séricos de TNF- α - efeito anti-inflamatório ⁴. A evidência aponta no sentido de que o Sistema Nervoso Simpático (SNS) se trata de um centro integrador entre o Sistema Nervoso Central (SNC) e os componentes do Sistema Imune, tendo influência em vários processos como a regulação do fluxo sanguíneo, a hematopoiese e a promoção da diferenciação de células T *helper* ⁵.

Esta dualidade entre os efeitos pró e anti-inflamatórios do SNS é interessante e depende do contexto da activação da inflamação, bem como do antigénio em causa e do microambiente em que a interacção acontece ⁵. Assim, este fenómeno é de interesse em várias circunstâncias, tendo sido estudado na infecção, choque, *stress*, crescimento tumoral e doenças auto-imunes ⁶.

As células imunes possuem receptores para a detecção e processamento de sinais do SNS, com uma resposta que varia de acordo com o contexto da interacção entre o ligando e o receptor ¹.

Sistemicamente, na fase inicial da inflamação, os sinais do SNS são pró-inflamatórios. Na fase crónica, predominam os efeitos anti-inflamatórios. Desta forma, cronicamente desenvolve-se uma abolição de fibras do SNS dos locais

inflamados de forma a criar zonas permissivas de inflamação e a desconectar a resposta imune local da modulação central ¹.

Estes mecanismos asseguram a resposta máxima na luta contra um antígeno ameaça, mas tornam-se uma resposta maladaptativa nas doenças auto-imunes e potenciam morbilidades como a hipertensão arterial, resistência à insulina e mortalidade cardiovascular.

Nesta resposta maladaptativa e suas possíveis consequências reside a relevância de estudar a função do SNA no LES.

LES, AUTO-IMUNIDADE E DISFUNÇÃO AUTONÓMICA

O LES é uma doença inflamatória crónica de causa desconhecida, que afecta maioritariamente indivíduos do sexo feminino em idade reprodutiva. A fisiopatologia desta doença assenta essencialmente em mecanismos auto-ímmunes com *triggers* multifactoriais, podendo atingir todos os sistemas. Os envolvimentos sistémicos mais frequentes são dermatológico, musculo-esquelético, renal, hematológico e nervoso. As suas manifestações são variáveis entre doentes, bem como o seu curso, o qual pode ser pautado por evolução progressiva e por agudizações.

Tendo em conta que esta patologia é considerada um protótipo de doença auto-ímmune, as suas manifestações têm sido extensamente estudadas, nomeadamente no que concerne ao envolvimento do Sistema Nervoso, subdividindo-se em disfunção do SNC, Sistema Nervoso Periférico (SNP) e SNA. De acordo com uma revisão sistemática, as complicações do SNC têm uma prevalência de 13-92%, com as complicações do SNP na ordem dos 8-56% ⁷. Estes valores são sobreponíveis à prevalência destas mesmas manifestações noutras doenças auto-ímmunes como a Artrite Reumatóide (AR) e Síndrome de Sjögren Primário (SSp).

O atingimento destes sistemas tem várias manifestações, destacando-se a doença cerebrovascular, disfunção cognitiva, mononeuropatia simples ou múltipla, polineuropatia, cefaleias, neuropatia dos pares cranianos, mielopatia, alterações do humor, comportamentais e mnésicas, entre outras.

Vários sintomas podem ser atribuíveis à disfunção do SNA e a sua frequência é variável, estando entre os 37% e os 90% ^{8,9}. Tudo aponta para que estes sintomas não sejam totalmente ou de todo de base autonómica, devido à sua baixa especificidade ⁸, podendo ser atribuídos a vários sistemas. Esta observação é corroborada pela discordância entre sintomas e evidência objectiva de disautonomia ⁹.

A influência sobre o SNA, apesar de reconhecida, continua a ser alvo de menos estudo e por isso ainda é mal compreendida. A prevalência de disautonomia em vários estudos é muito variável, estando reportada entre os 15 e os 83% ^{9,10,11-13}. Também noutras doenças de carácter inflamatório está descrito o aumento de incidência da disfunção autonómica, estando a ser investigada no contexto da AR, SSp, Esclerose

Sistémica (ES), Espondilite Anquilosante (EA), Fibromialgia (FM) e Polimialgia Reumática (PMR) ^{10,12,14-17}.

A patologia inflamatória na qual a disautonomia está melhor caracterizada é a AR, em que a prevalência é de 61-75% ¹⁰, sendo que as prevalências na bibliografia apontam para que a neuropatia autonómica seja mais frequente na AR que no LES ¹³. As alterações documentadas são uma hiperactividade do SNS e uma hipoactividade do Sistema Nervoso Parassimpático (SNPs) ¹⁴, sendo que estas alterações podem até preceder o desenvolvimento das manifestações clássicas da AR e participar na sua etiopatogénese ¹⁸.

Nos estudos efectuados até ao momento, a alteração mais frequente relacionada com a disfunção do SNA no LES foi a diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (FC) decorrente de uma hiperactividade do SNS ^{13,19}. Contrariamente ao encontrado na AR, em que a disfunção é predominantemente parassimpática ¹³, no LES vemos uma afecção mista, mas sobretudo ao nível simpático. Experiências em doentes com LES detectaram uma influência posicional na modulação do SNA, encontrando uma maior variabilidade da FC e modulação vagal em decúbito lateral direito ¹⁹.

A maioria dos estudos não demonstra qualquer relação entre a disfunção autonómica e a actividade ou duração da doença ^{9,11,12,14,20}, envolvimento de órgão-alvo ⁹ ou presença de neuropatia periférica ^{9,11,14}. Num estudo, foi encontrada correlação entre a presença de doença cerebrovascular e a existência de disautonomia, mas não se correlacionando com outros tipos de envolvimento do SNC e suas manifestações neuropsiquiátricas ¹⁴.

Estes achados são contrastantes com os documentados no contexto de outras doenças reumatológicas. Na EA, existe inicialmente uma disfunção simpática e mais tardiamente parassimpática, existindo correlação entre disfunção do SNA e actividade e duração da doença, bem como manifestações extra-articulares ¹⁶. Temos o SSp como outro exemplo em que existe correlação entre disautonomia, neste caso disfunção predominantemente parassimpática, e manifestações clínicas como o fenómeno de Raynaud ¹⁷.

Este é, portanto, um tópico a esclarecer, de forma a clarificar o papel dos testes de avaliação da função do SNA na predição da actividade e progressão do LES.

Uma outra esfera que importa analisar são os achados analíticos e a sua possível ligação com a clínica e a disautonomia objectivável.

Um estudo de 2016 em doentes de LES encontrou correlação entre a diminuição da variabilidade da FC e a actividade da doença, nomeadamente durante os períodos de agudização, e com citocinas relacionadas com estes períodos como a *Monokine Induced by Gamma Interferon* (MIG) ²¹. É, portanto, imperativo perceber se outras citocinas relacionadas com *flares* da doença podem ser preditoras da presença de disautonomia.

Outros parâmetros laboratoriais, nomeadamente anticorpos antifosfolípidos, não demonstraram correlação com o envolvimento autonómico ¹⁴. Contudo, um estudo encontrou correlação entre o nível de albuminemia e a actividade vagal, sendo que menores valores de albumina sérica estariam relacionados com menos modulação vagal ¹⁹. A albuminemia é, por si só, uma medida indirecta da actividade de doenças inflamatórias, tanto por esta ser um marcador negativo da inflamação, como pela diminuição do *intake* de proteínas e calorias na doença crónica ²². No entanto, seria de interesse esclarecer se este pode ser um marcador directo de disfunção autonómica.

Um estudo relacionou a disautonomia com a presença de auto-anticorpos contra o SNA, com uma prevalência reportada de 18% ¹⁰. A presença destes anticorpos não se correlacionaria com a duração da doença, a idade do doente ou a terapêutica em curso, nem com a presença de outros anticorpos relevantes neste contexto (ANAs, ENAs, anticardiolipina e anti-DNAs). O papel destes auto-anticorpos permanece ainda assim misterioso, faltando esclarecer se estes anticorpos são mediadores directos de lesão ou indicadores de um processo destrutivo subjacente ¹⁰.

Esclarecer o papel das alterações do SNA no LES e encontrar possíveis factores preditores clínicos ou analíticos pode abrir novas portas na avaliação destes doentes.

À semelhança da Diabetes Mellitus, a doença com maior documentação de disfunção autonómica, estas alterações podem estar relacionadas com maior mortalidade e por isso pior prognóstico ²³.

Com o advento de técnicas cada vez mais sofisticadas no tratamento da doença renal lúpica, esta tem diminuído enquanto causa de mortalidade. Por outro lado, a doença cardiovascular tem emergido enquanto morbidade cada vez mais frequente e alcançou o lugar cimeiro nas causas de morte em doentes com LES ²⁴. Esta parece ser

mais precoce e fruto de várias condicionantes, uma das quais é a doença auto-imune e o seu estado inflamatório sistémico subjacente.

Para além disso, o aumento da esperança de vida consequente da evolução na terapêutica coloca os doentes sob a influência dos factores de risco tradicionais que afectam a população em geral e que são potenciados neste contexto.

O contributo da disfunção do SNA na doença cardiovascular não deve ser desprezado. Apesar de alterações electrocardiográficas associadas com arritmogénese como o QTc prolongado terem sido encontradas em doentes com LES, não se conseguiu provar correlação entre LES e arritmias ventriculares e supra-ventriculares ¹³. No entanto, a hiperactividade do SNS pode ser preponderante com maior risco de morte cardíaca, nomeadamente morte súbita. ¹³.

Estes componentes unem-se para tornar clara o possível impacto da disautonomia na avaliação e prognóstico dos doentes lúpicos, sendo premente esclarecer factores preditores da mesma e a sua evolução.

PROPOSTA DE PROTOCOLO

Na tentativa de esclarecer questões levantadas por estudos já existentes ou ainda não levantadas no contexto do LES, propõe-se um protocolo para um estudo longitudinal.

A maioria dos estudos levados a cabo até ao momento são estudos retrospectivos, os quais limitam a análise da história natural da doença e a evolução da disfunção autonómica ao longo da mesma, avaliando parâmetros clínicos, analíticos e os testes autonómicos. Outra questão muito negligenciada é a possível influência da terapêutica imunossupressora sobre a neuropatia autonómica e que se propõe a observação.

Assim, considera-se que os objectivos do estudo serão os seguintes:

1. Avaliar a história natural/evolução longitudinal da função autonómica ao longo do curso do LES;
2. Avaliar a correlação entre a disfunção do SNA e as características clínicas, laboratoriais e imunológicas da doença;
3. Avaliar a correlação entre disfunção autonómica e resposta à terapêutica com ciclofosfamida ou rituximab ou micofenolato de mofetil, tentando estabelecer um eventual valor preditivo entre a função do SNA e a resposta a esta terapêutica;
4. Avaliar a evolução da função autonómica sob terapêutica com ciclofosfamida ou rituximab ou micofenolato de mofetil

MATERIAL E MÉTODOS

Seleccção da coorte 1: Seleccção de 30 doentes com LES para avaliação longitudinal (coorte 1) e grupo controlo.

Critérios de inclusão:

1. Diagnóstico de LES, preenchendo pelo menos quatro dos critérios de diagnóstico do Colégio Americano de Reumatologia de 1997^{25,26}, há menos de um ano.

Será ainda efectuada a selecção de um grupo controlo, constituído por 30 pessoas saudáveis e com idade e sexo semelhantes aos do grupo formado pelos doentes acima referidos.

Critérios de exclusão:

1. Disautonomia primária (atrofia multissistémica ou falência autonómica pura);
2. Doença de Parkinson;
3. Diabetes Mellitus;
4. Amiloidose;
5. Alcoolismo;
6. Doença hepática crónica;
7. Porfíria;
8. Gravidez;
9. Insuficiência renal não relacionável com LES;
10. Doenças respiratórias ou cardíacas descompensadas;
11. Hipertensão arterial não controlada;
12. Fibrilhação auricular crónica;
13. Síndrome de Sjögren (primário ou secundário);
14. Terapêutica com: beta-bloqueantes, antidepressivos tricíclicos, antidepressivos inibidores selectivos da recaptação da serotonina, anti-histamínicos ou diuréticos.

Esta tarefa terá a duração de 6 meses, desde o início do estudo, podendo o seu prazo ter de ser alargado caso não se consigam recrutar, neste período de tempo, o número de doentes previsto.

Seleccção da coorte 2: Seleccção de doentes com LES candidatos à terapêutica com ciclofosfamida ou rituximab ou micofenolato de modetil. Será seleccionada uma população de 10 doentes com o diagnóstico de LES preenchendo pelo menos quatro dos critérios do ACR de 1997^{25,26} candidatos a iniciar a terapêutica referida..

Definem-se as seguintes indicações para o doente iniciar esta terapêutica:

- Hemorragia alveolar;
- Nefrite lúpica (fase de indução);
- Vasculite do SNC;
- Vasculite mesentérica;
- Anemia hemolítica auto-imune e trombocitopenia auto-imune refractárias à terapêutica convencional.

Será ainda efectuada a selecção de um grupo controlo, constituído por 10 pessoas saudáveis e com idade e sexo semelhantes aos do grupo formado pelos doentes acima referidos.

Os critérios de exclusão serão os mesmos aplicados à coorte 1.

Esta tarefa terá a duração de 24 meses, desde o início do estudo, podendo o seu prazo ter de ser alargado caso se não consigam recrutar, neste período de tempo, o número de doentes previsto.

Avaliação clínica da coorte 1: A avaliação da coorte trata-se de um estudo longitudinal ao longo de um período de dois anos, sendo os doentes avaliados semestralmente (aos 0, 6, 12, 18 e 24 meses).

Esta tarefa terá a duração entre 24 e 30 meses, de acordo com a selecção e entrada dos pacientes no estudo.

Para cada doente, em cada uma das fases da avaliação serão equacionadas diversas variáveis clínicas:

1. Demográficas: idade e sexo do doente;
2. Tempo decorrido desde o diagnóstico;
3. Envolvimento específico de cada sistema orgânico de acordo com as manifestações mais comuns associadas a cada um destes, nomeadamente:
 - Mucocutâneo: fotossensibilidade, eritema malar, lúpus discóide, lúpus cutâneo subagudo, lúpus tumidos, lúpus profundos (paniculite lúpica) ou úlceras orais;
 - Músculo-articular: artrite não erosiva de duas ou mais articulações periféricas, artropatia de Jaccoud ou miosite;
 - Renal: proteinúria persistente >500 mg/24horas, cilindros celulares ou nefrite lúpica definida pelos critérios anatomo-patológicos vigentes ²⁷;

- Gastrointestinal: hepatite lúpica, pancreatite ou vasculite mesentérica;
- Cardíaco: pericardite, miocardite ou endocardite de Liebman-Sacks;
- Pulmonar: derrame pleural/pleurisia, pneumonite, doença pulmonar do interstício, hipertensão pulmonar ou hemorragia alveolar;
- Neurológico: convulsões ou psicose não explicáveis por outra doença, vasculite do SNC e neuropatia periférica;
- Hematológico: anemia hemolítica, leucopénia ($<4000 \times 10^6/L$ em duas determinações), linfopénia ($<1500 \times 10^6/L$ em duas determinações), trombocitopénia ($<100.000 \times 10^6/L$ não iatrogénica), esplenomegália ou linfadenopatia.

4. Índices de actividade e gravidade da doença:

- SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*), o principal índice de actividade usado actualmente no LES ²⁸;
- SLICC/ACR (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*), que avalia as lesões irreversíveis/sequelas da doença ^{29,30}.

O grupo de controlo será determinado de acordo com a correspondência das variáveis demográficas (sexo e idade) em relação ao grupo em estudo e não será sujeito à avaliação clínica previamente descrita.

Avaliação imunológica: A actividade do LES é estabelecida com base na história clínica, exame objectivo e marcadores serológicos, sendo extremamente úteis a identificação de marcadores laboratoriais indicativos/preditivos de actividade lúpica. Assim, neste estudo a avaliação laboratorial da actividade da doença consistirá nos seguintes dados:

- Velocidade de sedimentação (VS): frequentemente elevada quando a doença está activa, não se relacionando com a actividade da doença em nenhum órgão específico;
- Proteína C reactiva (PCR): diversos estudos revelam resultados controversos, discutindo-se o valor diagnóstico da sua elevação num *flare* do lúpus e também a sua distinção entre actividade da doença vs infecção ^{31,32};

- Fracções C3 e C4 do complemento: o seu consumo está associado a actividade lúpica, especialmente na nefrite lúpica;
- Anticorpo anti-DNA *double stranded* (anti-DNAs): é um marcador específico de actividade da doença e títulos elevados frequentemente se encontram associados a nefrite lúpica ³³;
- Albumina sérica: alguns estudos apontam níveis séricos diminuídos de albumina como marcador de actividade lúpica ³⁴;
- Níveis séricos de IL-6, IL-10 e TNF- α : alguns estudos evidenciaram um aumento dos níveis séricos de várias citocinas como potencial marcador de actividade do LES. Esta é uma doença com alterações na regulação do sistema imune, com aumento das células Th (CD4+) auto-reactivas, que parecem ser secundárias à perda de *self tolerance*, promovendo o desenvolvimento de uma resposta auto-imune, com produção de auto-anticorpos e de complexos imunes (CI). A fagocitose e a depuração dos CI são deficientes nesta doença, permitindo a persistência dos mesmos e de antigénios ³⁵. Por outro lado, a formação e activação constantes das células T CD4+ auto-reactivas conduz à libertação de citocinas, como a IL-6 e IL-10 que, por sua vez, causam reactivação das células B, que proliferam e se diferenciam em plasmócitos produtores de auto-anticorpos. Alguns dos CI activam o sistema inato, o que leva a libertação, pelas células dendríticas e células T, de TNF- α , IL-6 e IL-10, entre outras ³⁶. Estas citocinas favorecem a formação e sobrevivência das células B de memória e conseqüentemente a produção posterior de auto-anticorpos. Alguns estudos têm demonstrado que a IL-6 ^{37,38} e IL-10 ^{39,40}, assim como o TNF- α ³⁹, são potenciais biomarcadores da actividade lúpica e alvos terapêuticos na prevenção de determinadas manifestações clínicas da doença.

Dada a elevada prevalência se Síndrome Antifosfolípidos secundário em doentes com LES, na avaliação imunológica incluir-se-á ainda a determinação dos anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico e anti-B2glicoproteína 1. Embora estes não se correlacionem com a actividade da doença, um estudo tentou demonstrar a correlação entre os mesmos e disfunção autonómica, sem que tivesse sido estabelecida qualquer relação ⁴¹.

Contudo, nem todos os doentes com estes marcadores serológicos presentes terão necessariamente a doença activa, sendo importante nestes casos uma maior vigilância clínica.

A avaliação imunológica não será efectuada no grupo controlo.

Avaliação autonómica: A avaliação autonómica será efectuada em cada um dos momentos de avaliação clínica ao longo do período previamente descrito. O grupo controlo apenas efectuará esta avaliação no momento inicial (0 meses), e esta será definida como padrão de comparação de normalidade para todos os momentos de avaliação autonómica dos doentes com LES. Esta avaliação será efectuada num laboratório especializado, num ambiente silencioso, com humidade e temperatura constantes, durante a manhã, duas horas após a ingestão de uma refeição ligeira sem a ingestão de cafeína, teína ou outras xantinas. Álcool e tabaco não serão permitidos na véspera e dia do exame.

Esta avaliação consistirá na aplicação de um questionário padronizado de caracterização de sintomas de disfunção autonómica: COMPASS (*Composite Autonomic Symptom Scale*), que permite obter uma pontuação que se correlaciona com o grau de disfunção autonómica ⁴².

Após a avaliação clínica, proceder-se-á à avaliação laboratorial dos reflexos cardiovasculares autonómicos e da função sudomotora. A pressão arterial (PA) e a FC serão monitorizadas continuamente utilizando o *Task Force Monitor* (CNSystems, Reininghaustrasse, Graz, Áustria), que permite o registo contínuo e não invasivo da FC e PA (pletismografia digital). O protocolo de avaliação autonómica incluirá os seguintes testes:

1. *Head-up tilt test*, que consiste em três fases: estabilização com a duração de 15 minutos em posição supina, *tilt* a 60° durante 5 minutos e nova fase em posição supina durante 5 minutos;
2. Exercício isovolumétrico (*handgrip test*): execução de um terço da força máxima durante 5 minutos, usando um dinamómetro;
3. Manobra de Valsalva: manutenção de uma expiração forçada durante 15 segundos contra uma pressão de 40 mmHg;

4. Respiração profunda: respiração profunda (6 ciclos respiratórios por minuto) durante um minuto;
5. Razão 30:15: variável determinada pelo quociente entre a FC aos 30 segundos sobre a FC aos 15 segundos após *tilt up*;
6. Prova de função sudomotora utilizando um teste de *imprinting* com *silastic* após estimulação com pilocarpina, que permite avaliar o SNS colinérgico.

Esta avaliação permitirá a determinação de uma pontuação de disfunção autonómica, o score de Ewing ⁴³, quantificando o grau de envolvimento autonómico e facilitando a análise dos resultados.

Em cada um dos momentos avaliados proceder-se-á ainda à determinação da variabilidade da FC quer no domínio tempo, quer no domínio frequência. A primeira baseia-se no cálculo da dispersão em torno da média da FC analisada num período prolongado, nomeadamente através da realização de uma monitorização electrocardiográfica de 24 horas (*Holter*). A segunda depende da análise espectral da FC através das transformadas de *Fast Fourier*, *discrete wavelets* e *Hilbert Huang*. O período de análise da variabilidade por cada um destes três métodos será em estado basal (posição supina), durante 5 minutos, 2 minutos e 30 segundos, respectivamente. Após a aquisição dos dados, estes foram analisados com o intuito de detectar anormalidade do sinal (por exemplo, extra-sístoles ou ausência de dados) e posteriormente processados em *Matlab* (*The MathWorks, Inc. Natick, MA 01760-2098 UNITED STATES*) pelas três transformadas acima descritas.

Avaliação da coorte 2: A avaliação desta coorte em termos clínicos, imunológicos e autonómicos efectuar-se-á em dois tempos consecutivos, nomeadamente antes de iniciar a terapêutica e após 6 meses da mesma. Esta tarefa terá uma duração de 24 a 30 meses, de acordo com a selecção e entrada dos pacientes no estudo.

Avaliação clínica: Para cada doente, no primeiro momento de avaliação determinar-se-ão as seguintes variáveis:

- Demográficas (sexo e idade);
- Tempo decorrido desde o diagnóstico;
- Critério específico para iniciar terapêutica.

Com o intuito de estabelecer a eficácia da resposta à terapêutica, serão ainda determinados os índices de actividade e gravidade da doença em cada um dos momentos de avaliação.

O grupo de controlo será determinado de acordo com a correspondência das variáveis demográficas (sexo e idade) em relação ao grupo em estudo e não será sujeito à avaliação clínica previamente descrita.

Avaliação autonómica: A avaliação autonómica será efectuada nos dois momentos de avaliação. O grupo controlo apenas efectuará esta avaliação no momento inicial e esta será definida como padrão de comparação de normalidade. Os termos desta avaliação serão os mesmos que para a coorte 1.

Após a realização destas tarefas, efectuar-se-á a análise dos dados obtidos da para a coorte 1:

1. Evolução dos scores autonómicos e clínicos, tal como da variabilidade da FC ao longo dos vários momentos de avaliação dos doentes com LES no período de 24 meses, tal como sua comparação com os resultados da avaliação autonómica no grupo controlo;
2. Correlação entre os resultados da avaliação autonómica e clínica (envolvimento de órgão específico e scores de actividade/gravidade da doença) em cada momento do estudo, tal como a relação entre a evolução das duas variáveis ao longo do período de avaliação;
3. Correlação entre os resultados da avaliação autonómica e a avaliação imunológica efectuada aos doentes em cada momento do estudo, assim como a relação entre a evolução das duas variáveis ao longo do período de avaliação.

Quanto à análise dos dados obtidos para a coorte 2, decorrerá da seguinte forma:

1. Comparação dos scores autonómicos, clínicos e laboratoriais nos dois tempos de avaliação, sua correlação com a variação dos scores de actividade/gravidade nos doentes com LES, tal como a comparação com os resultados da avaliação autonómica no grupo controlo;

2. Correlação entre os scores autonómicos, clínicos e laboratoriais iniciais e a resposta à terapêutica em questão.

CONCLUSÃO

Esta revisão explora o conhecimento já existente sobre disautonomia em várias doenças reumatológicas e mais especificamente no contexto do LES. Apesar dos pontos de encontro entre as diversas doenças auto-imunes, a disfunção autonómica parece ter comportamentos diferentes nas várias patologias.

A prevalência da disfunção do SNA no LES ainda não se encontra bem estabelecida, mas todos os dados apontam para que seja uma manifestação frequente da doença. Tendo em conta a baixa especificidade dos sintomas autonómicos, a documentação deste valor depende essencialmente dos testes de função do SNA.

Nos estudos existentes, foi documentada uma afecção do SNS e do SNP, mas a alteração mais encontrada foi a diminuição da variabilidade da FC decorrente de uma hiperactividade do SNS.

Ao contrário de outras doenças como a AR em que a evidência objectiva de disfunção autonómica se encontra relacionada com manifestações clínicas, no LES não foram encontradas relações com parâmetros clínicos na maioria dos estudos.

No campo das alterações laboratoriais, os dados são ainda muito primitivos, nomeadamente no que concerne a marcadores de actividade inflamatória. Um grupo de estudo, contudo, encontrou relação entre esta neuropatia autonómica e a presença de auto-anticorpos contra o SNA. Resta investigar o seu possível papel na etiopatogénese da doença, tendo em conta que outros anticorpos de interesse no LES não parecem ter qualquer relação com estas manifestações autonómicas.

O protocolo proposto pretende, assim, responder a algumas das questões em aberto não respondidas por outros estudos. A primeira questão prende-se com a natureza longitudinal do estudo, que pretenderá então analisar a evolução da disautonomia na história natural do LES, algo que ainda não foi esclarecido, bem como confirmar os achados de outros estudos sobre a relação com manifestações clínicas e períodos de agudização vs remissão. Depois, pretende-se ainda investigar a relação entre disautonomia um painel alargado de marcadores inflamatórios, o que pode levantar questões importantes sobre a fisiopatologia da disfunção do SNA. Em terceiro lugar, pretende-se analisar se existe influência da terapêutica imunossupressora na

disautonomia, o que pode ter influência na instituição dos fármacos e prever a resposta aos mesmos.

Por último, pretendemos estabelecer o papel dos testes de avaliação da função do SNA nos doentes lúpicos, os quais são uma potencial arma prognóstica no acompanhamento desta doença crónica e até hoje incurável.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor José Luís Ducla Soares, por ter sido uma influência transversal durante o curso, o meu primeiro mestre de Semiologia e o principal responsável na minha escolha de fazer da Medicina Interna a minha vida.

À Dra. Lúcia Peixoto, pela paciência, espírito perseverante e orientação durante todo este processo.

À minha família, porto seguro.

BIBLIOGRAFIA

1. Pongratz, G. & Straub, R. H. The sympathetic nervous response in inflammation. *Arthritis Res. Ther.* **16**, 1–12 (2014).
2. Kenney, M. J. & Ganta, C. K. Autonomic nervous system and immune system interactions. *Compr. Physiol.* **4**, 1177–1200 (2014).
3. Koopman, F. A., Stoof, S. P., Straub, R. H. *et al.* Restoring the Balance of the Autonomic Nervous System as an Innovative Approach to the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Mol. Med.* **17**, 1 (2011).
4. Tracey, K. J. Reflex control of immunity. *Nat. Rev. Immunol.* **9**, 418–28 (2009).
5. Bellinger, D. L. & Lorton, D. Autonomic regulation of cellular immune function. *Auton. Neurosci.* **182**, 15–41 (2014).
6. Bellinger, D. L., Millar, B. A., Perez, S. *et al.* Sympathetic modulation of immunity: Relevance to disease. *Cellular Immunology* **252**, 27–56 (2008).
7. Bougea, A., Anagnostou, E., Konstatinos, G. *et al.* A Systematic Review of Peripheral and Central Nervous System Involvement of Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Primary Sjögren’s Syndrome, and Associated Immunological Profiles. *Int. J. chronic Dis.* **2015**, 910352 (2015).
8. Hogarth, M. B., Judd, L., Mathias, C. J. *et al.* Cardiovascular autonomic function in systemic lupus erythematosus. *Lupus* **11**, 308–312 (2002).
9. Shalimar, Handa, R., Deepak, K. K. *et al.* Autonomic dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.* **26**, 837–840 (2006).
10. Maule, S., Quadri, R., Mirante, D. *et al.* Autonomic nervous dysfunction in systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA): possible pathogenic role of autoantibodies to autonomic nervous structures. *Clin. Exp. Immunol.* **110**, 423–7 (1997).
11. Lioté, F. & Osterland, C. K. Autonomic neuropathy in systemic lupus erythematosus: cardiovascular autonomic function assessment. *Ann. Rheum. Dis.* **53**, 671–4 (1994).
12. Aydemir, M., Yazisiz, V., Basarici, A. B. *et al.* Cardiac autonomic profile in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Lupus* **19**, 255–261 (2010).

13. Milovanovic, B., Stojanovic, L., Milicevic, N. *et al.* Cardiac autonomic dysfunction in patients with systemic lupus, rheumatoid arthritis and sudden death risk. *Srp. Arh. Celok. Lek.* **138**, 26–32 (2010).
14. Stojanovich, L., Milovanovic, B., Luka, S. R. *et al.* Cardiovascular autonomic dysfunction in systemic lupus, rheumatoid arthritis, primary Sjogren syndrome and other autoimmune diseases. *Lupus* **16**, 181–185 (2007).
15. Stojanovich, L. Autonomic dysfunction in autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun. Rev.* **8**, 569–572 (2009).
16. Wei, C.-Y., Kung, W.-M., Chou Y.-S. *et al.* Cardiac Autonomic Function in Patients With Ankylosing Spondylitis: A Case-Control Study. *Medicine (Baltimore)*. **95**, e3749 (2016).
17. Koh, J. H., Kwok, S.-K., Lee, J. & Park, S.-H. Autonomic dysfunction in primary Sjogren’s syndrome: a prospective cohort analysis of 154 Korean patients. *Korean J. Intern. Med.* 165–173 (2016). doi:10.3904/kjim.2015.219
18. Koopman, F. A., Tang, M. W., Vermeij, J. *et al.* Autonomic Dysfunction Precedes Development of Rheumatoid Arthritis: A Prospective Cohort Study. *EBioMedicine* **6**, 231–237 (2016).
19. Huang, S.-T., Chen, G.-Y., Wu, C.-H. & Kuo, C.-D. Effect of disease activity and position on autonomic nervous modulation in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.* **27**, 295–300 (2008).
20. Tekatas, A., Koca, S. S., Tekatas, D. D. *et al.* R-R interval variation and sympathetic skin response in systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.* **33**, 65–70 (2014).
21. Thanou, A., Stavrakis, S., Dyer, J. W. *et al.* Impact of heart rate variability , a marker for cardiac health , on lupus disease activity. *Arthritis Res. Ther.* 1–10 (2016). doi:10.1186/s13075-016-1087-x
22. Don, B. R. & Kaysen, G. Serum albumin: Relationship to inflammation and nutrition. *Seminars in Dialysis* **17**, 432–437 (2004).
23. Schwemmer, S., Beer, P., Schölmerich, J., Fleck, M. & Straub, R. H. Cardiovascular and pupillary autonomic nervous dysfunction in patients with rheumatoid arthritis - A cross-sectional and longitudinal study. *Clin. Exp. Rheumatol.* **24**, 683–689 (2006).

24. Thomas, G., Mancini, J., Jourde-Chiche, N. *et al.* Mortality associated with systemic lupus erythematosus in France assessed by multiple-cause-of-death analysis. *Arthritis Rheumatol.* **66**, 2503–2511 (2014).
25. Tan, E. M., Cohen, A. S., Fries, J. F. *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **25**, 1271–1277 (1982).
26. Hochberg, M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* **40**, 1725 (1997).
27. Weening, J. J., D’Agati, V. D., Schwartz, M. M. *et al.* The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* **65**, 521–530 (2004).
28. Bombardier, C., Gladman, D. D., Urowitz, M. B., Caron, D. & Chang, C. H. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* **35**, 630–640 (1992).
29. Gladman, D. D., Goldsmith, C. H., Urowitz, M. B. *et al.* The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for systemic lupus erythematosus international comparison. *J. Rheumatol.* **27**, 373–376 (2000).
30. Gladman, D., Ginzler, E., Goldsmith, C. *et al.* The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* **39**, 363–369 (1996).
31. Suh, C. H., Jeong, Y. S., Park, H. C. *et al.* Risk factors for infection and role of C-reactive protein in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* **19**, 191–194 (2001).
32. Bertoli, A. M., Vilá, L. M., Reveille, J. D. & Alarcón, G. S. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): LXI. Value of C-reactive protein as a marker of disease activity and damage. *J. Rheumatol.* **35**, 2355–2358 (2008).
33. Linnik, M. D., Hu, J. Z., Heilbrunn, K. R. *et al.* Relationship between anti-double-stranded DNA antibodies and exacerbation of renal disease in

- patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **52**, 1129–1137 (2005).
34. Yip, J., Aghdassi, E., Su, J. *et al.* Serum albumin as a marker for disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* **37**, 1667–72 (2010).
 35. Muñoz, L. E., Janko, C., Grossmayer, G. E. *et al.* Remnants of secondarily necrotic cells fuel inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **60**, 1733–1742 (2009).
 36. Kyttaris, V. C., Juang, Y.-T. & Tsokos, G. C. Immune cells and cytokines in systemic lupus erythematosus: an update. *Curr. Opin. Rheumatol.* **17**, 518–522 (2005).
 37. Eilertsen, G. Ø., Nikolaisen, C., Becker-Merok, a & Nossent, J. C. Interleukin-6 promotes arthritis and joint deformation in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* **20**, 607–13 (2011).
 38. Cash, H., Relle, M., Menke, J. *et al.* Interleukin 6 (IL-6) deficiency delays lupus nephritis in MRL-Faslpr mice: the IL-6 pathway as a new therapeutic target in treatment of autoimmune kidney disease in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* **37**, 60–70 (2010).
 39. Miret, C., Font, J., Molina, R. *et al.* Relationship of oncogenes (sFas, Bcl-2) and cytokines (IL-10, alfa-TNF) with the activity of systemic lupus erythematosus. *Anticancer Res.* **21**, 3053–3059 (2001).
 40. Cui, H. D., Qi, Z. M., Yang, L. L. *et al.* Interleukin-10 receptor expression and signalling were down-regulated in CD4 + T cells of lupus nephritis patients. *Clin. Exp. Immunol.* **165**, 163–171 (2011).
 41. Magaro, M., Mirone, L., Altomonte, L., Zoli, A. & Angelosante, S. Lack of correlation between anticardiolipin antibodies and peripheral autonomic nerve involvement in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* **11**, 231–4. (1992).
 42. Suarez, G. a *et al.* The Autonomic Symptom Profile: a new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology* **52**, 523–8 (1999).
 43. Ewing, D. J., Martyn, C. N., Young, R. J. & Clarke, B. F. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* **8**, 491–498 (1985).