

ARTIGO ORIGINAL

ORIGINAL ARTICLE

Análise de Prevalência e Evolução das Manifestações Neuropsiquiátricas Moderadas e Graves em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico Internados no Serviço de Reumatologia do Hospital Geral de Fortaleza

Prevalence and Follow-up Analysis of Evolution of Severe and Moderate Neuropsychiatric Manifestations in Hospitalized Systemic Lupus Erythematosus in the Rheumatology Service of the Hospital General de Fortaleza

Walber Pinto Vieira⁽¹⁾, Maria Neide Antero Pinheiro⁽²⁾, André Xenofonte Cartaxo Sampaio⁽³⁾, Carla Monteiro Callado⁽⁴⁾, Rejane Maria Rodrigues de Abreu Vieira⁽⁵⁾, Maria Roseli Monteiro Callado⁽⁶⁾

RESUMO

Objetivo: Avaliar a prevalência e a resposta terapêutica das manifestações neuropsiquiátricas (MNP) moderadas ou graves em pacientes lúpicos internados no Hospital Geral de Fortaleza (HGF). **Métodos:** Durante dois anos, 110 pacientes de internações consecutivas com lúpus eritematoso sistêmico, segundo os critérios do Colégio Americano de Reumatologia, foram avaliados para MNP moderadas ou graves. Nestes pacientes estudou-se: causa da internação, presença de auto-anticorpos, liquor, imagens radiológicas, análise retrospectiva dos prontuários e terapêutica utilizada. **Resultados:** A prevalência de MNP foi de 16,4% (18/110), em 17 mulheres e um homem, com idade média de 29 anos; por ocasião do internamento, 33% (6/18) dos pacientes apresentavam apenas MNP. A ocorrência da primeira MNP foi de 11% (2/18) antes do diagnóstico, 33% (6/18) por ocasião do diagnóstico e 56% (10/18) pós-diagnóstico. A mortalidade foi de 11% (2/18). As principais MNP foram: convulsões e cefaléia (50%), psicose (22%), acidente vascular cerebral (17%) e síncope e depressão maior (11%). Resposta terapêutica: 28% (5/18) pacientes responderam à corticoterapia oral, 17% (3/18) realizaram pulso de metilprednisolona e 56% (10/18) pulso de ciclofosfamida. **Conclusão:** A prevalência de MNP na população estudada encontra-se no limite inferior da literatura. Na ausência de estudos clínicos controlados, a abordagem destes pacientes é fundamentada em séries de casos e na experiência profissional do serviço.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico, manifestações neuropsiquiátricas.

ABSTRACT

Objective: Evaluate the prevalence and therapy outcome of moderate and severe neuropsychiatric manifestations (NPM) in patients with systemic lupus erythematosus admitted at the Hospital Geral de Fortaleza. **Methods:** During two years, 110 patients with consecutive hospitalizations suffering from systemic lupus erythematosus, according to the American College of Rheumatology criteria, were evaluated for moderate and severe NPM. The following parameters were studied in these patients: cause of admission, presence of auto-antibodies, cerebral spinal fluid, radiological imaging, retrospective study of medical records and treatment. **Results:** The prevalence of NPM was 16.4% (18/110), being seventeen women and one man; the mean age was 29 years; during the hospitalization term, only 33% (6/18) of the patients had an NPM. The occurrence of the first NPM was in 11% (2/18) of the cases before diagnosis, in 33% (6/18) during diagnosis and in 56% (10/18) after diagnosis. The mortality rate was 11% (2/18). The most common NPM's were: seizures and headache (50%), psychosis (22%), cerebrovascular disease (17%), syncope and major depression (11%). Treatment outcome: 28% (5/18) of the patients responded to oral corticoids, 17% (3/18) had a pulse of methylprednisolone and 56% (10/18) were treated with cyclophosphamide. **Conclusion:** The prevalence of NPM in the patients of this study was on the lowest limit reported by the related literature. With no controlled clinical trials, the approach to these patients is based on case reports and the professional experience of the service.

Keywords: systemic lupus erythematosus, neuropsychiatric manifestations.

Recebido em 11/2/2008. Aprovado, após revisão, em 23/6/2008. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse. Serviço de Reumatologia do Hospital Geral de Fortaleza (HGF).

1. Chefe do Serviço de Reumatologia do HGF.

2. Médica residente do Serviço de Clínica Médica do HGF.

3. Médico residente do Serviço de Reumatologia do HGF.

4. Estudante do sexto ano de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande (PB), interna do HGF.

5. Mestre em Reumatologia pela Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto-SP.

6. Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da USP.

Endereço para correspondência: Maria Roseli Monteiro Callado, Rua Ávila Goulart, 900, 60155-290, Fortaleza, CE, e-mail: callado@baydenet.com.br

INTRODUÇÃO

O diagnóstico e o tratamento das manifestações neuropsiquiátricas (MNP) do lúpus continuam a ser um grande desafio para os reumatologistas e outros profissionais envolvidos na assistência a estes pacientes. Elas são reconhecidas há mais de 100 anos⁽¹⁾, podem preceder o surgimento da doença ou ocorrer em qualquer tempo durante o seu curso⁽²⁾. A prevalência relatada na literatura é ampla, de 14% a 75%, refletindo a variação dos critérios diagnósticos e a seleção da população estudada^(3,4). A normatização pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) da nomenclatura com a definição das síndromes clínicas neuropsiquiátricas (Tabela 1) induzidas pelo lúpus eritematoso sistêmico (LES)⁽⁵⁾, seus critérios diagnósticos e as recomendações para os exames laboratoriais e radiológicos, facilitou a classificação dos pacientes e a execução de grandes estudos clínicos multicêntricos^(2,3).

TABELA 1
CLASSIFICAÇÃO DAS SÍNDROMES NEUROPSIQUIÁTRICAS DO LES PELO ACR

Sistema nervoso central	Sistema nervoso periférico
Meningite asséptica	Polirradiculoneuropatia
Doença cerebrovascular	Desmielinizante
Síndrome desmielinizante	Inflamatória aguda
Cefaléia	Alterações autonômicas
Desordens do movimento (coréia)	Mononeuropatia
Mielopatia	Simplex/múltipla
Desordens convulsivas	Miastenia grave
Estado confusional agudo	Neuropatia craniana
Desordens de ansiedade	Plexopatia
Disfunção cognitiva	Polineuropatia
Distúrbio de humor	
Psicose	

A etiologia do LES neuropsiquiátrico é multifatorial e inclui microangiopatia, produção de auto-anticorpos e liberação intratecal de citocinas pró-inflamatórias⁽⁶⁾. Qualquer região do cérebro pode estar envolvida no LES, como também meninges, medula espinhal, nervos cranianos e periféricos. Os eventos do sistema nervoso central (SNC) podem ser únicos ou múltiplos e geralmente ocorrem quando há atividade do LES em outros sistemas orgânicos⁽⁷⁾. A revisão de 30 síndromes descritas na literatura para o acometimento do SNC no LES mostrou

que apenas 16 foram convincentemente atribuídas ao lúpus. Nestas estão incluídas: acidentes vasculares cerebrais (AVC), ataques isquêmicos transitórios, convulsões epiléticas, psicose, distúrbios cognitivos, demência e *delirium*^(8,9). Um estudo de metanálise sobre a incidência de cefaléia no LES não demonstrou nítida associação deste sintoma quando comparado à população em geral⁽⁷⁾. O AVC corresponde a aproximadamente 20% dos eventos neurológicos encontrados nesta doença e sempre são secundários à hipercoagulabilidade associada a anticorpos ou ao embolismo cardiogênico. As hemorragias intracerebrais ou subaracnóides podem ocorrer⁽¹⁰⁾. As MNP estão associadas ao uso mais freqüente de corticosteróides e de drogas imunossupressoras. Semelhante a outros quadros clínicos graves do LES, como a doença renal, as MNP estão associadas a maior morbidade e redução da qualidade de vida dos pacientes⁽¹¹⁾.

O reconhecimento precoce destes sintomas neuropsiquiátricos passa pela dificuldade de estabelecer as causas primárias ao LES e as secundárias a complicações da doença ou seu tratamento⁽¹²⁾.

Na ausência de teste com padrão-ouro para diagnosticar a maioria das síndromes neuropsiquiátricas do LES, é necessária grande variedade de procedimentos para avaliação da sua presença e do grau de gravidade⁽¹³⁾. O diagnóstico laboratorial do lúpus acometendo o SNC pode ser difícil. O líquido cerebrospinal mostra níveis de proteína elevados em 50% e aumento de células mononucleares em 30% dos pacientes; bandas oligoclonais e síntese aumentada de imunoglobulinas podem ser encontradas. A punção lombar é recomendada quando o diagnóstico de lúpus acometendo o SNC for duvidoso ou quando a infecção for uma possível causa dos sintomas^(13,14).

Os auto-anticorpos detectados no soro e/ou no líquido cerebrospinal que têm sido relacionados aos pacientes portadores de lúpus neuropsiquiátrico incluem: antineuronais, antigangliosídeos, anticorpos de reação cruzada cerebrolinfócito, anti-p ribossomal e antifosfolípídeos⁽¹⁵⁾. Os dois últimos auto-anticorpos mencionados estão incorporados na investigação da prática clínica. Uma metanálise internacional, ao analisar trabalhos de 14 centros, concluiu que o anti-p ribossomal tem valor diagnóstico limitado para MNP⁽¹⁶⁾. Sua prevalência em LES varia entre 10% e 40%, sendo maior nos países asiáticos. Esta variação pode ser atribuída às diferenças étnicas e às técnicas de detecção⁽¹⁷⁾. Alta prevalência de anticorpos antifosfolípídeos é descrita em pacientes lúpicos com MNP^(4,18). Estudo retrospectivo, realizado

em Londres, envolvendo 323 pacientes, evidenciou que a presença de anticorpos antifosfolípides estava associada com MNP. Análise multivariável mostrou que o anticorpo antifosfolípides estava independentemente associado com doença cerebrovascular, cefaléia e convulsões. A presença de anticoagulante lúpico esteve independentemente associada com lesões brancas hiperintensas na imagem de ressonância nuclear magnética (RNM)⁽¹⁹⁾.

A RNM continua sendo o padrão-ouro para a investigação não-invasiva do lúpus eritematoso neuropsiquiátrico, mas há problemas, tanto com a sensibilidade quanto com a especificidade. O uso do gadolínio tem mostrado progresso em diferenciar lesões agudas de crônicas⁽²⁰⁾.

O tratamento sintomático, o imunossupressivo e a anticoagulação são utilizados de acordo com a necessidade individual de cada paciente. A identificação precoce do envolvimento cerebral pode evitar complicações graves e irreversíveis⁽²¹⁾. As condutas terapêuticas para as MNP do lúpus foram revisadas recentemente⁽²²⁾. A pulsoterapia com ciclofosfamida intravenosa tem sido recomendada em quadros agudos graves não-trombóticos. Um estudo de revisão sistemática da literatura refere a ciclofosfamida como mais eficiente que a metilprednisolona no tratamento destas síndromes, porém faltam ensaios clínicos controlados, randomizados, com maior casuística e duração para orientar a prática clínica⁽²³⁾. A plasmáfereze pode ser adicionada ao tratamento em casos refratários ao tratamento convencional⁽²⁴⁾. São descritos relatos favoráveis ao uso intratecal de metotrexate e dexametasona⁽²⁵⁾. A terapia intravenosa com imunoglobulina também pode ser utilizada⁽²⁶⁾. Pequenas séries de casos sobre a eficácia terapêutica de biológicos em MNP graves e refratárias começam a ser publicada⁽²⁷⁻³⁰⁾. Tanaka *et al.*⁽³¹⁾ relatam um estudo multicêntrico com anti-CD 20 (rituximabe) em 15 pacientes lúpicos. A revisão recente da literatura recomenda o uso de rituximabe em paciente com LES não-responsivo ou que tenha contra-indicação ao tratamento convencional⁽³²⁾.

Este estudo tem o objetivo de relatar a experiência do Serviço de Reumatologia do Hospital Geral de Fortaleza (HGF) no diagnóstico e no tratamento das MNP moderadas e graves em pacientes lúpicos internados.

PACIENTES E MÉTODOS

Esta pesquisa se caracteriza como estudo descritivo e transversal em 18 pacientes com MNP moderadas e graves

identificados entre 110 pacientes de internação consecutiva, com diagnóstico de LES, com base nos critérios de doença definidos pelo ACR⁽³³⁾, no período de janeiro a dezembro de 2005. O Serviço de Reumatologia HGF é um dos centros de referência no atendimento das doenças difusas do tecido conjuntivo para o Sistema Único de Saúde (SUS), no Estado do Ceará. O formulário preenchido pelo investigador, no período da internação, continha os seguintes dados: identificação pessoal, data do diagnóstico de LES, critérios de doença, causa da internação atual, classificação das MNP apresentadas de acordo com os critérios do ACR⁽⁵⁾, perfil dos auto-anticorpos, exames complementares (radiológicos e laboratoriais), condutas terapêuticas e registros adicionais da análise retrospectiva dos prontuários, como confirmação de MNP anteriores, uso de imunossupressores e drogas depressoras do SNC. As síndromes neuropsiquiátricas leves, como alterações cognitivas, distúrbios de humor, ansiedade e depressão leve, que necessitam de questionários específicos e equipe multidisciplinar para sua avaliação, não foram contempladas.

Os auto-anticorpos foram pesquisados nos soros dos pacientes pelos seguintes métodos: ANA em células HEp-2 e anti-DNA de dupla hélice em *Cribridia lucillae*, realizados por imunofluorescência indireta de diversas procedências; anti-SSA(Ro), anti-Sm e anticardiolipina IgG e IgM foram dosados pelo método de Elisa da HemaGen, de acordo com as determinações estabelecidas pelo fabricante; a pesquisa de anticoagulante lúpico foi realizada pelo método de coagulação da Stago; o teste VDRL foi pesquisado por reação de floculação da Labtest e a pesquisa de p-ribossomal foi realizada no Laboratório de Investigação Médica da Disciplina de Reumatologia da Universidade de São Paulo (USP) pela reação de *western-blotting*.

Os distúrbios psiquiátricos evidenciados foram diagnosticados e tratados no serviço de psiquiatria do hospital. A evolução do quadro clínico e a conduta terapêutica empregada foram discutidas para se estabelecer critérios de tratamento das MNP diagnosticadas, com base na literatura e na experiência de seus profissionais. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HGF.

Os dados clínicos e a conduta terapêutica estabelecida nos 18 pacientes desta casuística encontram-se na Tabela 2. O resumo de suas principais características está demonstrado na Tabela 3.

TABELA 2
CASUÍSTICA DO ESTUDO (N = 18)

Paciente	Sexo	Idade	Diag (meses)	Quadro clínico atual		Autoanticorpos	MNP anterior	Tratamento				
								Corticoterapia		Pulso	Pulso CF	
								oral (mg/dia)				
MNP	Atividade outros órgãos	Relevantes (soro)	Sim	Não	Anterior	Atual						
1	M	33	36	Mononeurite MSD	Não	ANA, SSA, ACA IgG	x		5	10	Não	Não
2	F	39	84	Cefaléia aguda	Púrpura	ANA, VDRL	x		20	60	Não	Não
3	F	33	60	Cefaléia, convulsão, psicose	Não	ANA, p-ribossomal	x		Não	60	Não	Não
4	F	44	48	Convulsão	Não	ANA	x		10	60	Não	Não
5	F	24	8	Cefaléia, síncope, parestesia MIE	Não	ANA, ACA	x		10	60	Não	Não
† 6	F	17	0	Convulsão focal	Nefrite, serosite, artrite	ANA		x	Não	60	Sim	Não
7	F	36	0	Hemiparesia D, depressão	AHAI, artrite	ANA, DNA, Sm, ACA, VDRL		x	Não	60	Sim	Não
8	F	24	0	Convulsão, AVCi	Nefrite, AHAI	ANA, ACA, VDRL		x	Não	60	Sim	Sim
9	F	22	53	Surto psicótico	Serosite, artrite	ANA, Sm, SSA, p-ribossomal		x	Não	60	Sim	Sim
10	F	16	4	Cefaléia, neuropatia VI par craniano	Nefrite	ANA, DNA		x	60	60	Sim	Sim
11	F	20	4	Surto psicótico	Nefrite	ANA		x	60	80	Sim	Sim
12	F	45	19	Convulsão, depressão	Não	ANA, SSA		x	40	40	Não	Sim
13	F	31	72	Crise convulsiva	Nefrite, plaquetopenia	ANA, DNA		x	20	80	Sim	Sim
14	F	32	11	Cefaléia, mielopatia MIE	Não	ANA		x	5	10	Sim	Sim
15	F	34	36	Mononeurite multiplex MMII	Nefrite	ANA, ACA		x	40	60	Sim	Sim
16	F	23	1	Convulsão, tremores nos membros	Nefrite, AHAI, artrite	ANA, SSA		x	60	80	Sim	Sim
17	F	23	15	Cefaléia aguda, convulsão	Nefrite	ANA		x	30	30	Sim	Sim
18	F	25	5	Crise convulsiva, hemiparesia E	Nefrite	ANA		x	60	80	Sim	Sim

Diag = diagnóstico; MNP = manifestação neuropsiquiátrica; mg = miligrama; CF = ciclofosfamida; M = masculino; MSD = membro superior direito; ANA = anticorpo antinúcleo; SSA = anticorpo anti-SSA(Ro); ACA = anticorpo anticardiolipina; IgG = imunoglobulina G; F = feminino; VDRL = Venereal Disease Research Laboratory; p-ribossomal = anticorpo anti-p ribossomal; MIE = membro inferior esquerdo; † = óbito; D = direita; AHAI = anemia hemolítica auto-imune; DNA = anticorpo anti-DNA; Sm = anticorpo anti-Smith; AVCi = acidente vascular cerebral isquêmico; MMII = membros inferiores; E = esquerda.

TABELA 3
PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS 18 PACIENTES
COM LES E MNP

Variáveis	
Sexo fem/masc	1/17
Média de idade (anos)	29 (16-17)
Tempo de doença (meses)	25 (0-84)
Mortalidade	2 (11%)
Ocorrência da 1ª MNP	
Antes do diagnóstico	2 (11%)
Durante	6 (33%)
Após	
≤ 1 ano de doença	5 (28%)
> 1 ano	5 (28%)
Causas da internação atual	
MNP	6 (33%)
MNP + atividade outros sistemas	12 (67%)

MNP = manifestações neuropsiquiátrica

RESULTADOS

A prevalência de MNP moderadas ou graves desta casuística foi de 16,4% (18/110). A análise das causas que motivaram a internação neste período (Tabela 2) demonstrou que 33% (6/18) da amostra apresentava apenas MNP (pacientes números 1, 3, 4, 5, 12 e 15) com eventos anteriores relatados em prontuário; os 67% (12/18) restantes foram internados com MNP e atividade de doença em outros sistemas; destes, seis estavam apresentando o primeiro quadro clínico de MNP, portanto, a recorrência destes sintomas foi de 67% (12/18) na amostra investigada. As convulsões ocorreram em 50% (9/18) dos pacientes, com recorrência deste sintoma de 56% (5/9). As principais MNP encontradas estão representadas na Figura 1, na qual foram computados quadros clínicos de MNP anteriores,

confirmadas em prontuário. Foram evidenciadas outras síndromes em pacientes isolados: mononeurite de membro superior direito, paresia de membros, neuropatia do VI par craniano, terror noturno e mononeurite multiplex de membros inferiores.

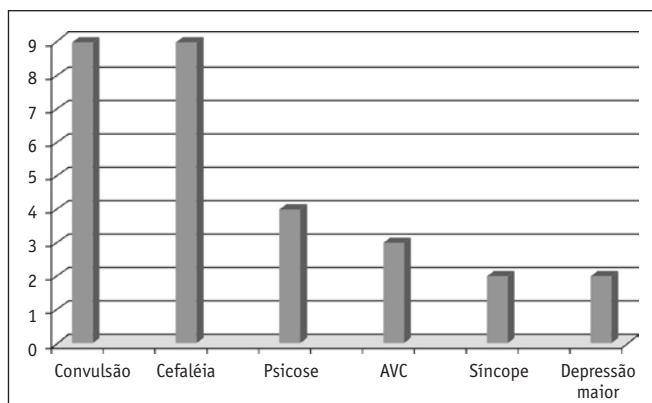


Figura 1 – Principais manifestações neuropsiquiátricas diagnosticadas (n = 18).

O perfil dos auto-anticorpos de maior interesse na pesquisa de MNP encontra-se na Tabela 4. Não foi possível realizar ou recuperar os resultados em todos os pacientes da amostra investigada em virtude da dificuldade de realização destes exames na rede pública de saúde. Dos três pacientes que desenvolveram AVC, dois eram portadores dos anticorpos anticardiolipina IgG e IgM e apresentavam VDRL falsamente positivo no soro. A presença do anticorpo anti-p ribossomal foi confirmada por Western blotting em dois pacientes com psicose lúpica.

TABELA 4
FREQÜÊNCIA DOS AUTO-ANTICORPOS NOS 18 PACIENTES COM LES E MNP

Auto-anticorpos	+/n pesquisado (%)
ANA	18/18 (100%)
Anti-DNA	4/15 (27%)
Anti-Sm	2/11 (18%)
Anticardiolipina	4/15 (27%)
VDRL falso-positivo	3/14 (21%)
Anticoagulante lúpico	0/10 (00%)
Anti-p ribossomal	2/08 (25%)

O estudo do líquido cefalorraquidiano foi realizado em 50% (9/18) dos pacientes, no total de 14 punções. Em nenhum dos exames realizados houve alterações líquóricas consistentes. Treze pacientes (72%) foram submetidos a

estudo radiológico cerebral por RNM, sendo evidenciadas alterações em dez: seis pacientes com microangiopatia, dois com sinais de natureza isquêmica/desmielinizante inespecífica, um com alteração sugestiva de vasculite ou processo inflamatório e um com redução volumétrica encefálica corticossubcortical bilateral. O paciente com mononeurite multiplex realizou eletroneuromiografia de membros inferiores que demonstrou lesão assimétrica dos nervos fibulares e tibiais posteriores, principalmente a direita. A tomografia computadorizada (TC) de crânio foi realizada em 39% dos pacientes (7/18), apresentando alterações sugestivas de envolvimento encefálico em quatro. Em apenas dois pacientes não foi realizado estudo radiográfico cerebral.

O levantamento qualitativo da terapêutica imunossupressora e depressora do SNC empregada no tratamento dos pacientes desde seu diagnóstico encontra-se na Tabela 5. Os antimaláricos estavam sendo utilizados em 72% (13/18) dos pacientes. A análise dos prontuários nos cinco casos que não estavam em uso de difosfato de cloroquina revelou: o paciente número 9 apresentou retinopatia; o número 13 era acompanhado em outro serviço, foi internado na emergência com convulsões e era portador de catarata nos dois olhos; outros três pacientes (números 6, 7 e 8) receberam diagnóstico de LES durante o período deste estudo, quando foi iniciado o antimalárico.

TABELA 5
LEVANTAMENTO QUALITATIVO DA TERAPÊUTICA EMPREGADA NOS 18 PACIENTES

Druga	n (%)
Antimalárico	
Difosfato de cloroquina	13 (72%)
Imunossupressora	
Corticoterapia oral isolada	5 (28%)
Azatioprina	4 (22%)
Pulsoterapia	
Corticóide	2 (11%)
Ciclofosfamida	1 (5%)
Corticóide e ciclofosfamida	10 (56%)
Depressoras do SNC	
Nenhuma	6 (33%)
AC	4 (22%)
AC + BD	4 (22%)
AC + BD + AP	1 (5,5%)
AC + ADT	1 (5,5%)
BD + ADT	1 (5,5%)
AP	1 (5,5%)

AC = anticonvulsivantes; BD = benzodiazepínicos; ADT = antidepressivos tricíclicos; AP = antipsicóticos.

Julga-se necessário fazer algumas considerações particulares dos seguintes pacientes (Tabela 2): 50% desta casuística (9/18) não apresentava evidência clínica de comprometimento renal; cinco destes pacientes (números 1 a 5) foram tratados com o aumento da dose de corticóide oral e regressão posterior da dose, permanecendo assintomáticos. O segundo, portador de púrpura secundária ao LES, foi tratado após ser afastada a possibilidade de meningite ou sangramento cerebral. O terceiro paciente, rebelde ao tratamento de LES, havia abandonado a medicação, era portador de quadro psicótico anterior, foi anti-p ribossomal reagente e a RNM evidenciou redução volumétrica encefálica. O quarto paciente fazia uso de anticonvulsivantes e antidepressivos tricíclicos desde o início da doença e sua RNM revelou microangiopatia. Dos pacientes (números 6, 7 e 8) que receberam o diagnóstico de LES na vigência deste estudo, com quadros clínicos extremamente graves, o sexto faleceu após três semanas de internação, com RNM cerebral revelando microangiopatia; nos outros, com anticorpos anticardiolipina (ACA) e VDRL falsamente positivo, foi evidenciado AVC isquêmico. O paciente número 9 havia suspenso a corticoterapia, respondeu clinicamente ao terceiro pulso de metilprednisolona, mas já havia realizado pulsos de ciclofosfamida em anos anteriores. O paciente número 11 foi internado por tentativa de suicídio, quatro meses após o diagnóstico de LES, estava em uso de corticoterapia em altas doses e a RNM demonstrou microangiopatias; realizou dois pulsos de metilprednisolona e um de ciclofosfamida com redução da dose de prednisona para 40 mg/dia em um mês; apresentou novo surto psicótico que foi tratado com elevação da dose de prednisona para 60 mg/dia, outro pulso de ciclofosfamida e modificação das drogas depressoras do SNC. O paciente número 12 apresentava MNP, como ausências, síncope e convulsões, três anos antes de ser confirmado o diagnóstico de lúpus; foi internado com quadro clínico muito grave, registro em prontuário de AVC isquêmico anterior e reagente para o anticorpo anti-SSA(Ro), foi tratado com pulso de ciclofosfamida. O paciente número 13 apresentava crises convulsivas há quatro anos, foi internado com sonolência, tontura, vômitos e convulsão; estava em uso de medicação anti-hipertensiva e a TC de crânio mostrou envolvimento bilateral e simétrico da substância branca na região fronto-parieto-occipital associado a apagamento dos sulcos corticais, compatível com edema do tipo vasogênico, sendo sugerido presença da síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR); foi realizada a RNM que confirmou as alterações na substância branca; foi tratada

com hemodiálise, corticóides e, posteriormente, pulso de ciclofosfamida; repetiu a TC de crânio após 15 dias, que demonstrou ausência de alterações encefálicas; após três semanas da alta hospitalar retornou ao pronto-socorro em septicemia, quando faleceu. O paciente número 14 apresentou quadro clínico de mielite transversa, confirmada por RNM três meses antes de fechar critérios clínicos para LES; apresentou melhora clínica substancial da plegia na perna esquerda após os pulsos de ciclofosfamida. Os quatro últimos pacientes estavam em uso de pulsoterapia com ciclofosfamida para tratamento de nefrite lúpica. O número 17 foi internado por convulsão após um mês do segundo pulso bimensal de ciclofosfamida; optou-se por antecipação do próximo pulso com manutenção da dose oral de corticóide. O número 18, com quadro clínico de convulsão, hemiparesia esquerda e hipertensão arterial sistêmica após o quinto pulso mensal de ciclofosfamida para tratamento de nefrite realizou TC de crânio que revelou lesão nodular parenquimatosa hipodensa no lóbulo parietal direito de aspecto inespecífico; três meses antes, os exames de imagem realizados após quadro convulsivo revelaram: TC de crânio com áreas hipodensas occipitoparietal à direita e RNM com imagens corticossubborticais na região frontal, parietal e occipital bilateralmente, de aspecto inespecífico, o que levou à suspeita de SLPR, porém um mês após nova TC revelou edema cerebral difuso, com persistência das lesões corticossubborticais bilaterais indicativas da presença de anormalidades em substância branca de natureza infecciosa, metabólica ou vascular; a RNM demonstrou alterações multifocais de provável natureza microvascular, devendo-se considerar prioritariamente a possibilidade de vasculite; esta paciente realizou dois pulsos de metilprednisolona, nove pulsos de ciclofosfamida, chegando à manutenção com azatioprina (AZA).

A ausência do uso de drogas depressoras do SNC em 33% da amostra (seis pacientes) foi investigada. Três pacientes (números 1, 10 e 15) eram portadores de manifestações no sistema nervoso periférico: mononeurite de membro superior direito, neuropatia do VI par craniano e mononeurite multiplex de membros inferiores. Nos três casos restantes, o número 2 desenvolveu cefaléia como primeira MNP em paciente portador de púrpura secundária ao LES, o número 5 apresentou parestesia na perna esquerda, síncope e cefaléia, e o número 6, com quadro clínico gravíssimo de nefrite e serosite, desenvolveu convulsões focais, evoluindo rapidamente para arreflexia e coma, faleceu após três semanas do diagnóstico de LES.

As MNP tratadas neste estudo tiveram os seguintes desfechos: 28% (5/18) dos pacientes responderam ao aumento da corticoterapia oral; 17% (3/18) realizaram apenas pulso de metilprednisolona e 56% (10/18) fizeram pulso de ciclofosfamida. Neste estudo, ocorreram dois óbitos (11%), o paciente número 6, no quadro clínico inicial da doença e o número 13, com seis anos de evolução, que apesar de a lesão renal crônica, faleceu de septicemia logo após o tratamento de atividade em SNC secundária à hipertensão arterial sistêmica.

DISCUSSÃO

O objetivo deste trabalho foi avaliar MNP moderadas e graves em pacientes que necessitaram de internação. A prevalência de MNP encontrada neste estudo foi de 16,4%, no limite inferior da relatada na literatura que varia de 14% a 75%⁽³⁴⁾. Em estudos mais realísticos, avaliando apenas quadros clínicos mais consistentes, esta frequência cai para 21% a 28%⁽⁶⁾. Esta ampla variação depende da amostra populacional estudada, refletindo a dificuldade de caracterização das MNP leves e moderadas, muito frequentes nesta doença⁽³⁾. Recentemente, estas manifestações vêm sendo alvo de estudos multidisciplinares para padronização de formulários com avaliações comportamentais que dão fidedignidade aos resultados publicados, principalmente nas alterações cognitivas, distúrbios de humor e quadros de cefaléia. Ainiya *et al.*⁽³⁾ encontraram prevalência de 46% após excluir síndromes classificadas como minor. Em 2001, uma pesquisa brasileira com 527 pacientes lúpicos avaliou a prevalência das MNP, de acordo com a nova nomenclatura da ACR, com suas 19 síndromes⁽³⁵⁾. O estudo revelou convulsões em 7,4%, psicose em 5,3%, polineuropatia em 4%, estado confusional agudo em 3%, doença cerebrovascular em 2,5%, neuropatia craniana em 1,5%, mononeuropatia em 1,3% e mielopatia em 1%. Esta casuística, composta por pacientes internados, com doença em atividade, revelou convulsão em 8,1% (9/110), psicose em 3,6% (4/110) e doença cerebrovascular em 2,7% (3/110), semelhantes ao estudo anterior, revelando ser estas síndromes de quadros clínicos bem definidos. Os distúrbios autonômicos (síncope) que não foram observados pelos autores anteriores estiveram presentes neste estudo. A convulsão focal ou generalizada é relatada na literatura entre 6% e 51% dos pacientes em atividade de doença em outros sistemas ou isolada no SNC. Sua ocorrência é associada aos ACA que levam a microangiopatia, trombose arterial e subseqüentemente a infartos cerebrais⁽¹³⁾. A recorrência de MNP foi de

67% na amostra investigada com convulsões se repetindo em 56% dos pacientes que desenvolveram este sintoma. Mikdashi *et al.*⁽³⁶⁾ encontraram 14% de convulsão em 195 pacientes com LES durante o curso da doença, com recorrência deste sintoma de 43%; os fatores preditivos e diagnósticos para o surgimento de quadro convulsivo foram atividade de doença, MNP anteriores, presença no soro de ACA e anti-Sm.

Recentemente, um trabalho do perfil clínico e laboratorial em 164 pacientes lúpicos investigados em regime ambulatorial na cidade de Natal, RN, relatou duas MNP em sua prevalência: 7,3% de psicose e 7,9% de convulsão⁽³⁷⁾. As prevalências de depressão (1,8%) e cefaléia (8,1%) foram divergentes dos relatos da literatura e de outros estudos brasileiros^(12,37-39). Esta diferença foi atribuída à definição destes sintomas. Foram computados quadros clínicos graves de depressão maior e cefaléia que tinha motivado internação ou estava associada à outra MNP. A atividade da doença lúpica foi atribuída como fator de risco para a presença e gravidade de depressão maior, porém o mecanismo auto-imune desta agressão ao SNC necessita de maiores investigações⁽⁴⁰⁾. As cefaléias agudas, subagudas ou persistentes são sintomas de várias síndromes do SNC induzidas pelo LES, porém a gravidade e a resposta ao tratamento não são decisivas para o relacionamento com ele⁽⁴¹⁾. O ACR considera cefaléia intratável como não-específica⁽⁴²⁾.

Os AVC isquêmicos ocorreram em 17% (3/18) dos pacientes, todos com a doença em atividade. O ACA estava presente em dois e anti-SSA(Ro) no outro. Estes resultados são compatíveis com a literatura^(4,13,18,19,43,44). A presença de atividade de doença e anti-SSA(Ro) são relatadas como fatores independentes, preditores de danos neuropsiquiátricos (NP)⁽⁴⁴⁾.

A primeira MNP ocorreu em 72% dos pacientes, antes ou com até um ano de doença. Os resultados são semelhantes aos relatados por Feinglass *et al.*⁽⁴⁵⁾, em que as MNP precederam ao diagnóstico ou ocorreram no primeiro ano da doença em 63% dos casos, havendo evidências da sua associação com doença em atividade. A associação encontrada com atividade em outros órgãos, avaliada pelo quadro clínico que motivou o internamento, no período estudado, foi de 67%.

A avaliação da presença de MNP é um grande desafio diante dos efeitos psiquiátricos adversos que podem ocorrer nos pacientes que utilizam corticosteróides em seu tratamento. A medicação provoca sintomas semelhantes aos encontrados na atividade do lúpus, como estados de euforia, labilidade emocional, pânico, alteração de comportamento

e humor, psicose e *delirium*. Zonana-Nacach *et al.*⁽⁴⁶⁾ demonstraram que estes efeitos colaterais da corticoterapia apresentam risco relativo estatisticamente significativo com a dose cumulativa, o uso de altas doses por período prolongado e a frequência dos pulsos de metilprednisolona; os AVC ficaram associados apenas ao tratamento com altas doses por período prolongado.

Nessa pesquisa, a análise dos cinco pacientes com diagnóstico de lúpus há mais de um ano no momento da primeira MNP, que poderia ser atribuída ao efeito da corticoterapia, foi excluída pelas seguintes razões: em dois pacientes (números 13 e 15), as manifestações não foram compatíveis com os efeitos colaterais descritos na literatura; nos pacientes números 3 e 9 houve abandono prévio da medicação, sendo os dois anti-p ribossomal reagente; e no paciente número 2 houve melhora do quadro após prova terapêutica. No paciente número 11, internado por tentativa de suicídio, a evolução do curso da doença demonstrou que a corticoterapia não poderia ser a causa isolada para os sintomas apresentados. Por ocasião do desenvolvimento da sintomatologia MNP nestes pacientes, o nível sérico de albumina não foi avaliado, o que poderia ter ajudado na análise dos efeitos colaterais da corticoterapia administrada. A hipoalbuminemia é relatada na literatura como fator agravante para o surgimento de MNP secundárias no lúpus⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

A disponibilidade de realizar TC e RNM foi fundamental na orientação diagnóstica e terapêutica das MNP observadas nesta casuística.

O avanço da terapêutica imunossupressora no LES elevou a sobrevida dos pacientes em cinco anos para mais de 90% nos últimos anos⁽⁵⁰⁾. O padrão de mortalidade descrito é bimodal, com mortes nos primeiros anos relacionados à atividade de

doença ou infecções e óbitos tardios relacionados a causas vasculares e infecciosas⁽⁵¹⁻⁵⁵⁾. A atividade de doença renal e do SNC são as causas primárias de morte mais frequentes⁽⁵²⁾. Neste estudo ocorreram dois óbitos, um relacionado com atividade do lúpus na fase inicial da doença e outro por infecção, após seis anos de evolução da doença.

Seguindo as condutas terapêuticas preconizadas na literatura e, na ausência de consensos internacionais que orientem o tratamento mais adequado diante das MNP do lúpus, o Serviço de Reumatologia do HGF adota os seguintes critérios: a MNP isolada em paciente com a doença sob controle em outros sistemas, que vem utilizando corticoterapia oral e difosfato de cloroquina, após ser analisada a possibilidade de os sintomas serem desencadeados pela droga, eleva-se a dose diária para até 1 ou 2 mg/kg de peso corporal; persistindo o quadro neurológico, faz-se pulsoterapia com metilprednisolona em três dias consecutivos ou alternados, podendo ser repetida após uma semana. Não havendo resposta satisfatória ou dependendo da gravidade do quadro clínico, adotou-se o esquema terapêutico para nefrite, com administração de seis pulsos mensais de ciclofosfamida, seguidos de três bimensais e, posteriormente, a manutenção da imunossupressão com AZA. Na presença de refratariedades futuras, dever-se-á utilizar anti-CD 20 (rituximabe) com base nos últimos relatos da literatura.

AGRADECIMENTOS

Ao Serviço de Radiologia do HGF, na pessoa do Dr. Marcelo Otoch, pela revisão dos laudos radiológicos. Ao Laboratório de Investigação Médica da Disciplina de Reumatologia da USP pela gentileza de realizar a pesquisa de anti-p ribossomal.

REFERÊNCIAS

- Hanly JG: Neuropsychiatric lupus. *Curr Rheumatol Rep* 3: 205-12, 2001.
- Nived O, Sturfelt G, Liang MH, De Pablo P: The ACR nomenclature for CNS lupus revisited. *Lupus* 12: 872-6, 2003.
- Ainiola H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A: The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 57: 496-500, 2001.
- Afeltra A, Garzia P, Mitterhofer AP, et al.: Neuropsychiatric lupus syndromes: relationship with antiphospholipid antibodies. *Neurology* 61: 108-10, 2003.
- ACR and hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndrome. *Arthritis Rheum* 42: 599-608, 1999.
- Gonovi G, Rizzo N, Castellino G, Pandovan M, Trotta F: Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Where are we now? *Reumatismo* 57: 215-25, 2005.
- Mitsikostas DD, Sfikakis PP, Goadsby PJ: A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth. *Brain* 127: 1200-9, 2004.
- Jennekens FGI, Kater L: The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 41: 605-18, 2002.
- Jennekens FGI, Kater L: The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 41:619-30, 2002.

10. Kwon SU, Koh JY, Kim JS: Vertebrobasilar artery territory infarction as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Clin Neurol Neurosurg* 101: 62-7, 1999.
11. Hanly JG, Mc Curdy G, Fougere L, Douglas JA, Thompson K: Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *J Rheumatol* 31: 2156-62, 2004.
12. Appenzeller S, Costallat LTL: Comprometimento primário do sistema nervoso central no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 43: 20-5, 2003.
13. Hanly JG: Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 31: 273-98, 2005.
14. Hanly JG, Harrison MJ: Management of neuropsychiatric lupus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 19: 799-821, 2005.
15. Greenwood DL, Gitlits VM, Alderuccio F, Sentry JW, Toh BH: Antibodies in neuropsychiatric lupus. *Autoimmunity* 35: 79-86, 2002.
16. Karassa FB, Afeltra A, Ambrozic A, et al.: Accuracy of anti-ribosomal P protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: An international meta-analysis. *Arthritis Rheum* 54: 312-24, 2006.
17. Mahler M, Kessenbrock K, Szmyrka M, et al.: International multicenter evaluation of autoantibodies to ribosomal P proteins. *Clin Vaccine Immunol* 13: 77-83, 2006.
18. Toubi E, Khamashta MA, Panarra A, Hughes GRV: Association of antiphospholipid antibodies with central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 99: 397-401, 1995.
19. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, et al.: Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatology* 30: 985-92, 2003.
20. Peterson PL, Axford JS, Isenberg D: Imaging in CNS lupus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 19: 727-39, 2005.
21. Vadamca M, Buzzulini F, Rigon A, et al.: Neuropsychiatric lupus erythematosus. *Reumatismo* 58: 177-86, 2006.
22. Sanna G, Bertolaccini ML, Mathieu A: Central nervous system lupus: a clinical approach to therapy. *Lupus* 12: 935-42, 2003.
23. Trevisani VFM, Castro AA, Neves Neto JF, Atallah AN: Ciclofosfamida versus metilprednisolona para el tratamiento del compromiso neuropsiquiátrico en el lúpus eritematoso sistêmico (Cochrane Review). In: *La Biblioteca Cochrane Plus* 4, 2007.
24. Pagnoux C, Korach JM, Guillevin L: Indications for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005. *Lupus* 14: 871-7, 2005.
25. Dong Y, Zhang X, Tang F, Tian X, Zhao Y, Zhang F: Intrathecal injection with methotrexate plus dexamethasone in the treatment of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Chin Med J (Engl)* 114: 764-6, 2001.
26. Zandman-Goddard G, Levy Y, Shoenfeld Y: Intravenous immunoglobulin therapy and systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol* 29: 219-28, 2005.
27. Saito K, Nawata M, Nakayamada S, Tokunaga M, Tsukada J, Tanaka Y: Successful treatment with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) of life-threatening refractory systemic lupus erythematosus with renal and central nervous system involvement. *Lupus* 12: 798-800, 2003.
28. Chehab G, Sander O, Fischer-Betz R, Schneider M: Anti-CD20 therapy for inducing and maintaining remission in refractory systemic lupus erythematosus. *Z Rheumatol* 66: 328, 330-6, 2007.
29. Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DR: Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum* 54: 2970-82, 2006.
30. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, et al.: Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis* 66: 470-5, 2007.
31. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, et al.: A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 17: 191-7, 2007.
32. Sato EI: Rituximabe no tratamento de lúpus eritematoso sistêmico – revisão da literatura. *Sinopse de Reumatologia* 9: 22-4, 2007.
33. Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40: 1725, 1997.
34. McCune WJ, Golbus J: Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 14: 149-67, 1988.
35. Costallat LTL, Appenzeller S, Bértolo BM: Lúpus neuropsiquiátrico de acordo com a nova nomenclatura e definição de casos do Colégio Americano de Reumatologia (ACR): análise de 527 pacientes. *Rev Bras Reumatol* 41: 133-41, 2001.
36. Mikdashi J, Krumholz A, Handwerker B: Factors at diagnosis predict subsequent occurrence of seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 64: 2102-7, 2005.
37. Bezerra ELM, Vilar MJP, Barbosa OFC, et al.: Lúpus eritematoso sistêmico (LES): perfil clínico-laboratorial dos pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN-Natal/Brasil) e índice de dano nos pacientes com diagnóstico recente. *Rev Bras Reumatol* 45: 339-42, 2005.
38. Miguel EC, Pereira RM, Pereira CA, et al.: Psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: clinical features, symptoms, and signs of central nervous system activity in 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 73: 224-32, 1994.
39. Cal SF, Borges AP, Santiago MB: Prevalência e classificação da depressão em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico atendidos em um serviço de referência da cidade de Salvador. *J Linne* 2: 36-42, 2006.
40. Nery FG, Borba EF, Hatch JP, Soares JC, Bonfá E, Neto FL: Major depressive disorder and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Compr Psychiatry* 48: 14-9, 2007.
41. de Bruijn SF, Stan J, Kapelle LJ: Thunderclap headache as first symptom of cerebral venous thrombosis. *CVST Study Group. Lancet* 348:1623-5, 1996.
42. Singer J, Denburg JA: Diagnostic criteria for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: the results of a consensus meeting. The Ad Hoc Neuropsychiatric Lupus Workshop Group. *J Rheumatol* 17: 1397-402, 1990.
43. Katzav A, Champman J, Shoenfeld Y: CNS dysfunction in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 12: 903-7, 2003.
44. Mikdashi J, Handwerker B: Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology* 43: 1555-60, 2004.
45. Feinglass EJ, Arnett FC, Dorsch CA, Zizic TM, Stevens MB: Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus:

- diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease. *Medicine (Baltimore)* 55: 323-39, 1976.
46. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M: Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum* 43: 1801-8, 2000.
 47. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LTL: Acute psychosis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 28: 237-43, 2008.
 48. Chau SY, Mok CC: Factors predictive of corticosteroid psychosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 61: 104-7, 2003.
 49. Badsha H, Edwards CJ: Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 32: 370-7, 2003.
 50. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, et al.: Mortality and causes of death of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 28: 75-80, 1999.
 51. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA: The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*: 60: 221-5, 1976.
 52. Rubin LA, Urowitz MB, Gladman DD: Mortality in systemic lupus erythematosus: the bimodal pattern revisited. *Q J Med* 55: 87-98, 1985.
 53. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J: Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol* 22: 1259-64, 1995.
 54. Trager J, Ward MM: Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 13: 345-51, 2001.
 55. Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR: Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham study. *Arch Intern Med* 141: 1128-31, 1981.