

# ANÁLISE DAS MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS EM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO COM PARÂMETROS CLÍNICOS DA DOENÇA

Mariana Costa Borges,<sup>1</sup> Ivânio Alves Pereira<sup>2</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Analisar a presença de manifestações neurológicas em pacientes com LES e associar aos diferentes autoanticorpos e outras manifestações clínicas da doença. **Método:** Estudo observacional retrospectivo transversal, realizado com dados coletados na Policlínica Municipal da Palhoça Unisul e na Clínica Movimento entre setembro e novembro de 2018. Foram analisadas variáveis clínicas e laboratoriais e associadas com a presença ou não de manifestações neurológicas em pacientes com LES. **Resultados:** Foram analisados 110 indivíduos, nos quais a prevalência de manifestação neurológica foi de 28,2%, sendo o distúrbio psiquiátrico o mais prevalente (21,8%). Além disso, identificou-se a presença de doença cerebrovascular (11,8%), distúrbio do movimento (5,5%), distúrbio convulsivo (2,7%), polineuropatia (10,9%), alteração autonômica (5,5%) e neuropatia craniana (9,1%). Associou-se a presença de convulsões ao achado de lesões cutâneas (4,1%,  $p=0,001$ ) e plaquetopenia (23,1%,  $p=0,021$ ), e da mesma forma doença cerebrovascular se associou com anemia hemolítica (50%,  $p=0,042$ ), e positividade de anti-B2GP1-IgG e anti-B2GP1-IgM (23,8%,  $p=0,017$ ,  $p=0,013$ ), distúrbio do movimento com anemia hemolítica (50%,  $p=0,012$ ). Em pacientes com alteração autonômica observou-se associação com fenômeno de Raynaud (14,3%,  $p=0,036$ ), positividade de anti-SSB/La (20%,  $p=0,035$ ), anticoagulante lúpico (16,7%,  $p=0,004$ ) e anti-B2GP1-IgG e anti-B2GP1-IgM (23,8%,  $p=0,017$ ,  $p=0,013$ ). Polineuropatia se associou com LES cutâneo (13,3%,  $p=0,038$ ) e positividade de anticoagulante lúpico (23,3%,  $p=0,019$ ) e anti-B2GP1-IgM (23,8%,  $p=0,013$ ). **Conclusão:** As manifestações neurológicas em pacientes com LES são frequentes, especialmente distúrbio psiquiátrico e doença cerebrovascular. Sua presença esteve mais associada com lesões cutâneas, anti-B2GP1-IgG e anti-B2GP1-IgM.

**Palavras-chave:** Manifestações neurológicas; Lúpus eritematoso sistêmico; Neuropsiquiátrico.

## ANALYSIS OF THE NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS WITH CLINICAL PARAMETERS OF THE DISEASE

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the presence of neurological manifestations in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) patients and associate the disease's diverse autoantibodies and other clinical manifestations. **Method:** A retrospective cross-sectional observational study was carried with data collected at the Municipal Polyclinic of Palhoça Unisul - AME - and at Clínica Movimento between September and November 2018. Neurological manifestations were the clinical and laboratory variables considered. **Results:** 110 individuals were analyzed, in whom neurological manifestations were found in 28.2% of them. Psychiatric disorder was the most prevalent manifestation (21.8%), followed by cerebrovascular disease (11.8%), movement disorder (5.5%), convulsive disorder (2.7%), polyneuropathy (10.9%), autonomic alteration (5.5%) and cranial neuropathy (9.1%). The manifestation of seizures was associated with cutaneous lesions (4.1%,  $p=0.001$ ) and thrombocytopenia (23.1%,  $p=0.021$ ). Patients with cerebrovascular disease presented hemolytic anemia (50.0%,  $p=0.042$ ) and positive tests for anti-B2GP1-IgG and anti-B2GP1-IgM (23.8%,  $p=0.017$ ,  $p=0.013$ ). Movement disorder was associated with hemolytic anemia (50.0%,  $p=0.012$ ). An association between Raynaud's phenomenon (14.3%,  $p=0.036$ ), anti-SSB/La positivity (20.0%,  $p=0.035$ ), lupus anticoagulant (16.7%,  $p=0.004$ ) and anti-B2GP1-IgG and anti-B2GP1-IgM (23.8%,  $p=0.017$ ,  $p=0.013$ ) was also observed in cases of autonomic alterations. Polyneuropathy was associated with cutaneous SLE (13.3%,  $p=0.038$ ), lupus anticoagulant positivity (23.3%,  $p=0.019$ ) and anti-B2GP1-IgM (23.8%,  $p=0.013$ ). **Conclusion:** Neurological manifestations in patients with SLE are frequent. Its presence is associated with cutaneous lesions, anti-B2GP1-IgG and anti-B2GP1-IgM.

**Keywords:** Neurological manifestations; Systemic lupus erythematosus; Neuropsychiatric.

<sup>1</sup> Estudante de graduação em Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). E-mail: maricostaborges@hotmail.com

<sup>2</sup> Doutor em Reumatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP). Professor do Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). E-mail: ivanioreumato@gmail.com

## INTRODUÇÃO

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória sistêmica crônica de origem autoimune caracterizada pelas múltiplas manifestações clínicas e por uma patogênese complexa que envolve a produção de autoanticorpos, com formação e deposição de imunocomplexos.<sup>1,2</sup>

A incidência do LES no Reino Unido é em torno de 3,7 a 5,5/100.000 habitantes por ano<sup>3</sup>, e na América do Norte é de aproximadamente 20 por 100,000. Existe um predomínio de cerca de 8 a 9 vezes mais casos no sexo feminino.<sup>4</sup> Há um importante papel enético na predisposição ao aparecimento de LES e de fatores ambientais como exposição aos raios ultravioleta, terapia de reposição hormonal e, de forma ainda não comprovada, outros fatores como exposição a sílica e tabagismo. Há um maior risco de ter LES na presença de história familiar ou de outras doenças autoimunes.<sup>4,5</sup>

No Brasil não existem muitas informações sobre a epidemiologia. Estudo realizado na região do Nordeste estimou uma incidência de LES em torno de 8,7 casos para cada 100.000 pessoas por ano.<sup>6</sup> Já um estudo realizado em Cascavel obteve uma incidência estimada de 4,8 casos a cada 100.000 habitantes/ano.<sup>7</sup>

As principais manifestações do LES são os sintomas articulares e as diferentes lesões cutâneas, além de sintomas sistêmicos inespecíficos, como fadiga, febre, mialgias, perda de peso e linfadenopatia.<sup>1,8</sup> A pericardite é a manifestação cardíaca mais prevalente no LES. Episódios tromboembólicos estão associados à presença de anticorpos antifosfolípidios (AFL). Outra manifestação clínica associada a estes AFL, são as complicações obstétricas como perda fetal, abortos espontâneos, síndrome de HELLP e eclâmpsia.<sup>1</sup>

Envolvimento pulmonar ou pleural ocorre em até 50% dos pacientes. Manifestações de doença renal ocorrem em cerca de 50% dos pacientes, sendo hematuria e proteinúria persistentes os achados mais observados. Nefrite lúpica pode cursar com síndrome nefrítica ou nefrótica, consumo de complementos, positividade do anti-DNA e, nas formas mais graves, perda de função renal.<sup>1</sup>

Em 1999, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) propôs a definição e nomenclatura de 19 síndromes clínicas das Manifestações Neuropsiquiátricas (MNP) no LES, que foram divididas em manifestações do Sistema Nervoso Central (SNC) - meningite asséptica, doença cerebrovascular, síndrome desmielinizante, cefaleia, distúrbios do movimento, mielopatia, convulsão, estado confusional agudo, distúrbios de ansiedade, disfunção cognitiva, distúrbios de humor e psicose - e do sistema nervoso periférico –

polirradiculoneuropatia desmielinizante e inflamatória aguda, alterações autonômicas, mononeuropatia múltipla, polineuropatia, miastenia gravis, neuropatia craniana e plexopatia.<sup>9</sup>

A forma clínica mais frequente das MNP no LES são cefaleia e distúrbios do humor. A prevalência dessas manifestações é muito variada devido à falta de uniformidade nas definições dos eventos neuropsiquiátricos e ausência de uma abordagem padronizada para o fator de atribuição ser confirmado como sendo secundário a doença.<sup>10</sup> Apesar de cefaleia e distúrbios do humor serem as queixas mais frequentes os sintomas mais atribuídos ao LES são convulsões, doença cerebrovascular (incidência de 3% a 15% e risco 1.5 a 8 vezes maior nos pacientes com LES), estado confusional agudo (1 a 5% dos pacientes) e neuropatias. As convulsões afetam cerca de 8% a 18% dos pacientes e podem acontecer em qualquer etapa da doença e podem ser tanto generalizadas como focais.<sup>11</sup> As etiologias para as manifestações neurológicas incluem lesão vascular mediada por anticorpos antifosfolípidos e imunocomplexos.<sup>1,10,11</sup>

Visto que os distúrbios neuropsiquiátricos acarretam ao paciente aumento da morbimortalidade e expressiva redução na qualidade de vida e que diferentes aspectos clínicos e laboratoriais podem implicar em diferentes manifestações do LES, há necessidade de se reconhecer que subgrupos de pacientes com LES estão mais associados a presença de manifestações neuropsiquiátricas, no intuito de que o tratamento seja mais brevemente instituído e que se possa prevenir sequelas neurológicas irreversíveis.

Assim, esse estudo teve como objetivo principal analisar a presença de manifestações neurológicas em pacientes com LES e associar aos diferentes autoanticorpos e outras manifestações clínicas da doença.

## **MÉTODOS**

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo do tipo transversal. Foram utilizados os dados dos prontuários de pacientes atendidos na Policlínica Municipal da Palhoça e da Universidade do Sul de Santa Catarina (AME – UNISUL) e da Clínica Movimento, na cidade de Florianópolis, Santa Catarina. A coleta de dados foi realizada durante 15 semanas, entre os meses de setembro e novembro de 2018. A população estudada foi composta por pacientes com diagnóstico de LES que preencheram os critérios de inclusão do presente estudo, atendidos nos últimos 15 anos nos locais de coleta. Foi calculado uma amostra de 110 indivíduos, através do programa OpenEpi (Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health) versão 3.01 para um estudo com delineamento transversal, com

poder de 80% e nível de confiança de 5% ( $p < 0,05$ ). Considerando que a prevalência de manifestações neurológicas no grupo exposto com lúpus é em torno de 19%, enquanto na população normal de 2%, o Odds Ratio calculado foi de 11, a Razão de Prevalência (RP) de 9,5 e houve um acréscimo de 10% de perdas<sup>1</sup>. A seleção da amostra foi realizada por conveniência. Foram incluídos todos os dados de prontuários de pacientes que preencheram quatro ou mais critérios de classificação para LES de acordo com o Colégio Americano de Reumatologia de 1997 atendidos nos locais de coleta nos últimos 15 anos. Foram excluídos do trabalho pacientes com o diagnóstico não confirmado de LES, e pacientes com doenças neurológicas e psiquiátricas não relacionadas com LES, como infecções e neoplasias de SNC.

Foram analisados 110 prontuários dos últimos 15 anos de atendimento referentes aos pacientes com LES, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Não houveram perdas ou recusas de prontuários, uma vez que se considerou a não explicitação no prontuário como resposta negativa desta variável. Os dados de interesse foram coletados por meio de instrumentos de coleta previamente elaborado pelos autores. As variáveis dependentes são: Doença cerebrovascular (Sim/Não), distúrbios do movimento (Sim/Não), desordens convulsivas (Sim/Não), distúrbios psiquiátricos (Sim/Não), polineuropatia (Sim/Não), alterações autonômicas (Sim/Não), neuropatia craniana (Sim/Não).

As características demográficas e clínicas tais como sexo, idade, história familiar de primeiro grau para doenças autoimunes, tempo do diagnóstico, lesões cutâneas, fotossensibilidade, artrite/artralgia, serosite, fenômeno de Raynaud, foram consideradas presentes quando diretamente descritas nos prontuários.

As lesões cutâneas incluídas foram rash malar, rash cutâneo, lesão discoide e púrpura. Foram caracterizadas como manifestações articulares da doença a presença de artralgia. A presença de fenômeno de Raynaud foi incluída baseado em história sugestiva. Quanto as serosites, foi considerada se houve história de derrame pleural, pericardite ou ascite, que não seja de origem infecciosa.

Quanto à presença de parâmetro laboratoriais e exames complementares, como anemia hemolítica ( $Hb < 12g/dl$ , Reticulócitos  $> 2\%$ ), leucopenia ( $< 4.000/mm^3$ ), plaquetopenia ( $< 150.000/mm^3$ ), glomerulonefrites, anti-RNP, diminuição de C3 ( $< 90 mg/dl$ ) e C4 ( $< 10 mg/dl$ ), e positividade de autoanticorpos como FAN, anti-SSa/Ro, anti-SSB/La, anti-DNA, anti-SM, anti-RNP, aCl IgM, aCl IgG, LAC, anti-Beta2 glicoproteína1 IgG e anti-Beta2 glicoproteína1 IgM, foram considerados presentes quando descritos nos prontuários.

O instrumento de coleta de dados desenvolvido pelos autores contemplou as variáveis de características clínicas, laboratoriais e demográficas dos pacientes com LES. Os dados foram tabulados no software Windows Excel. Análise dos dados por meio do programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). Version 18.0. [Computer program]. Chicago: SPSS Inc; 2009. Os dados qualitativos foram apresentados na forma de frequências simples e relativa e suas respectivas medidas de variabilidade/dispersão (Amplitude [máximo e mínimo] e desvio padrão). O teste Qui-quadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) e a prova exata de Fischer foram utilizados para analisar a associação das variáveis qualitativas de paciente com LES e manifestações neuropsiquiátricas. Já a análise das variáveis quantitativas foi realizada através do teste t de Student. O nível de significância estabelecido foi de  $p \leq 0,05$ . A medida de associação utilizada foi a Razão de Prevalência (RP) com os respectivos Intervalos de Confiança 95% (IC 95%). Para ajuste do efeito independente da exposição no desfecho de interesse foi utilizado o modelo de Análise Multivariada- Regressão de Cox.

O estudo respeita os princípios éticos, conforme a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e teve a aprovação do CEP-UNISUL, CAAE de número 92747518.0.0000.5369.

## **RESULTADOS**

A população em estudo foi composta por 110 pacientes portadores de LES, com faixa etária variando de 19 a 84 anos com idade média de 48 anos e desvio padrão de 15,33. Desses, 96,4% eram do sexo feminino e a história familiar de doenças reumatológicas autoimune foi presente em 18,2%. As manifestações neurológicas estavam presentes em 28,2%. Os dados referentes ao perfil clínico e epidemiológico desta casuística estão ilustrados na tabela 1.

Tabela 1 – Prevalência das características epidemiológicas e das manifestações clínicas na população de estudo portadora de LES

Variáveis	N = 110	Porcentagem (%)
Sexo feminino	106	96,4
Lesão Cutânea	98	89,1
Fotossensibilidade	72	65,5
Artrite	69	62,7
Vasculite	44	40,0
Glomerulonefrite	34	30,9
Manifestações neurológicas	31	28,2
Fenômeno de Raynaud	28	25,5
Serosite	18	16,4
Leucopenia	16	14,5
Plaquetopenia	13	11,8
Anemia Hemolítica	8	7,3

Dentre as alterações laboratoriais dos autoanticorpos associados ao LES foram encontrados valores entre 14,5 a 86,4% de positividade, sendo o FAN, anti-DNA e anti-SSa/Ro mais frequente e o anti-SM menos sensível. Os dados estão ilustrados na tabela 2.

A prevalência de manifestações neurológicas foi de 28,2%, sendo que o distúrbio psiquiátrico foi o mais prevalente (21,8%). A doença cerebrovascular esteve presente em 11,8%, dos pacientes, o distúrbio do movimento em 5,5%, distúrbio convulsivo em 2,7%, polineuropatia em 10,9%, alteração autonômica em 5,5% e neuropatia craniana em 9,1%. (Tabela 3).

Tabela 2 – Análise da prevalência de positividade de autoanticorpos nos pacientes com LES

Variáveis	N	Porcentagem (%)
FAN	95/110	86,4
anti-DNA	57/110	51,8
anti-SSA/Ro	49/110	44,5
anti-SSB/La	20/110	18,2
anti-RNP	33/110	30,0
anti-SM	16/110	14,5
ACL-IgM	35/88	39,8
ACL-IgG	37/90	41,1
LAC	30/93	32,2
anti-B2GP1-IgM	21/45	46,7
anti-B2GP1-IgG	21/47	44,7

Tabela 3 – Análise da prevalência das manifestações neuropsiquiátricas nos pacientes com LES

Variáveis	N = 110	Porcentagem (%)
Distúrbio Psiquiátrico	24	21,8
Doença Cerebrovascular	13	11,8
Polineuropatia	12	10,9
Neuropatia craniana	10	9,1
Distúrbio do Movimento	6	5,5
Distúrbio Convulsivo	3	2,7
Alteração autonômica	6	5,5

Dos pacientes que tinham LES cutâneo, 4,1% apresentaram convulsões ( $p= 0,001$ ) e 13,3% polineuropatia ( $p= 0,038$ ). A presença de alteração autonômica foi evidenciada em 14,3% dos pacientes com fenômeno de Raynaud ( $p= 0,036$ ) e em 20% com anti-SSB/La positivo ( $p= 0,035$ ). Na presença de anemia hemolítica 50% da amostra manifestou doença cerebrovascular ( $p= 0,042$ ) e 50% também manifestaram distúrbio de movimento ( $p= 0,012$ ). Quando a plaquetopenia estava presente, 23,1% da população em estudo apresentou convulsões ( $p= 0,021$ ). Dos pacientes que exibiram glomerulonefrite, 35,3% também manifestaram doença cerebrovascular ( $p= 0,007$ ). Quando positivo o anticoagulante lúpico, foi observado a presença de polineuropatia em 23,3% dos casos ( $p= 0,019$ ) e alteração autonômica em 16,7% ( $p= 0,004$ ). Perante a positividade de anti-B2GP1-IgG a doença cerebrovascular era concomitante em 23,8% dos casos ( $p= 0,017$ ) e alteração autonômica em 23,8% ( $p= 0,017$ ). Mediante anti-B2GP1-IgM positivo constatou-se separadamente a presença de doença cerebrovascular, polineuropatia e alteração autonômica, todos três em frações iguais de 23,8% entre os pacientes e valor de  $p= 0,013$ . Estes dados podem ser conferidos nas tabelas 4 e 5, sendo referentes as associações das manifestações neurológicas com a positividade dos dados clínicos e laboratoriais e com a positividade dos autoanticorpos, respectivamente.

Tabela 4 - Associação entre a presença de manifestações neurológicas e positividade dos dados clínicos e laboratoriais

Manifestação neurológica	Manifestação clínica	presente (%)	ausente (%)	Valor de p
Alteração autonômica	Fenômeno de Raynaud	14,3	2,4	0,036
Convulsão	LES cutâneo	4,1	0,0	0,001
Convulsão	Glomerulonefrite	11,8	2,6	0,072
Convulsão	Serosite	5,6	2,2	0,418
Convulsão	Plaquetopenia	23,1	3,1	0,021
Doença cerebrovascular	Anemia Hemolítica	50,0	16,7	0,042
Doença cerebrovascular	Glomerulonefrite	35,3	11,8	0,007
Distúrbio de movimento	Anemia Hemolítica	50,0	10,8	0,012
Distúrbio Psiquiátrico	Artrite	23,2	19,5	0,812
Polineuropatia	LES cutâneo	13,3	10,0	0,038

Tabela 5 - Associação entre a presença de manifestações neurológicas e positividade dos autoanticorpos

Manifestação neurológica	Autoanticorpos	presente (%)	ausente (%)	Valor de p
Alteração autonômica	anti-SSB/La	20,0	4,4	0,035
Alteração autonômica	anti-B2GP1-IgM	23,8	0,0	0,013
Alteração autonômica	anti-B2GP1-IgG	23,8	0,0	0,017
Alteração autonômica	anticoagulante Lúpico	16,7	0,0	0,004
Doença cerebrovascular	anti-B2GP1-IgG	23,8	0,0	0,017
Doença cerebrovascular	anti-B2GP1-IgM	23,8	0,0	0,013
Polineuropatia	anti-DNA	21,1	7,5	0,059
Polineuropatia	anti-B2GP1-IgM	23,8	0,0	0,013
Polineuropatia	anticoagulante Lúpico	23,3	3,6	0,019

## DISCUSSÃO

Este é um estudo relevante que analisou a prevalência de manifestações neurológicas em pacientes com LES, numa amostra de pacientes com o perfil clássico da doença. A amostra encontrou predomínio do sexo feminino e as manifestações clínicas mais comuns foram a lesão cutânea, fotossensibilidade e artrite. Resultados estes semelhantes a pesquisa análoga<sup>2,13</sup>, demonstrando um perfil de pacientes clássico da doença e adequado para esta tipologia de estudo.

Na análise das manifestações neurológicas cerca de 28% da amostra do trabalho apresentou manifestações neurológicas associadas ao LES. Dentre elas, as mais frequentes foram distúrbios psiquiátricos, polineuropatia e doença cerebrovascular. Tais achados condizem com o que está descrito na literatura.<sup>2,13,14</sup> O distúrbio psiquiátrico observado englobou transtorno de ansiedade, transtorno depressivo e síndrome do pânico<sup>15</sup> e esteve presente em torno de 21% da amostra o que já foi descrito por Hanley et al.<sup>13</sup> que encontrou



em sua amostra em torno de 24% dos pacientes com LES e distúrbio psiquiátrico. No presente estudo não foram encontradas associações com relevância estatística entre manifestações clínicas e laboratoriais em pacientes com distúrbio psiquiátrico e LES, porém há descrito por Ho et al.<sup>16</sup> uma relação entre distúrbios do humor e anti-ribossomal P e anti-B2GP1 com resultados estatisticamente significativos.

A presença de convulsão esteve presente em cerca de 3% da população total desta pesquisa, valor semelhante ao encontrado por Martins<sup>17</sup>, onde 27 dos 528 pacientes apresentaram convulsões, cerca de 5% da população total, todavia Appenzeller et al.<sup>18</sup>, apresentou uma prevalência de pacientes com LES e que apresentavam convulsão de 17%.<sup>18</sup> Isto pode ser justificado pela exclusão de pacientes com mecanismos secundários que justifiquem as crises convulsivas. Analisando a associação entre a presença de manifestações neurológicas com alterações clínicas e laboratoriais constatou-se que crises convulsivas se associaram as manifestações de LES cutâneo e plaquetopenia com significância estatística. Segundo Rezgui et al.<sup>19</sup>, as manifestações sistêmicas mais frequentes em pacientes com LES e epilepsia são as manifestações cutâneo-mucosa, articular e renal.<sup>19</sup> Assim, os resultados desse estudo reforçam a relação entre manifestações cutâneas pelo LES e eventos convulsivos e estes estão correlacionados pela convulsão ser mais comum em pacientes com a doença ativa.<sup>2,19</sup>

Considerando a relação entre a doença cerebrovascular e as alterações clínicas e laboratoriais, encontrou-se uma prevalência em torno de 12% dos pacientes com LES que está de acordo com a prevalência encontrada na literatura.<sup>2,13,15,16</sup> Os fatores etiológicos que desencadeiam o acidente vascular cerebral (AVC), que é a manifestação mais comum do distúrbio cerebrovascular em LES, são insuficiência ou oclusão arterial, oclusão venosa ou hemorragia intracerebral ou subaracnóidea.<sup>20</sup> Ainda, em pacientes com lúpus, observou-se predomínio de doença cerebrovascular na vigência de anemia hemolítica e glomerulonefrite com significância estatística. Também houve predomínio dessa manifestação neurológica nos pacientes com positividade de anti-B2GP1-IgG e anti-B2GP1-IgM. De acordo com Ho et al.<sup>16</sup>, essa manifestação está associada a positividade de ACL, LAC e AFL.<sup>16</sup>

A presença de distúrbio do movimento, como coreia e hemibalismo, foi prevalente em 5,5% da população total, prevalência um pouco maior do que em outros estudos.<sup>13</sup> Ainda, se evidenciou a existência de correlação da manifestação clínica de anemia hemolítica com a presença de distúrbio do movimento. Segundo Ho et al.<sup>16</sup>, na revisão de literatura realizada pode se correlacionar presença de distúrbio do movimento com a positividade de AFL, LAC,

ACL, anti-P ribossomal e anti-B2GPI, porém o autor concluiu que eram necessários mais estudos para comprovar tais associações.<sup>16</sup>

A presença de polineuropatia ocorreu em 10,9%, da população do estudo, valor semelhante a outros estudos.<sup>13</sup> Esta pode ser considerada maior quando comparada com a que foi encontrada em outros estudos.<sup>2,13</sup> Examinando as relações entre associações clínicas e laboratoriais com a manifestação neurológica de polineuropatia, constatou-se significância na presença de LES cutâneo, anticoagulante lúpico e anti-B2GP1-IgM positivo. De acordo com Yu-Jih et al.<sup>21</sup>, existe associação entre pacientes com LES e polineuropatia e a positividade do anti-Ro.<sup>21</sup>

Já a presença de disfunção autonômica, como hipotensão ortostática, anidrose, constipação ou disfunção ejaculatória, em pacientes com LES é, geralmente, uma manifestação clínica pouco encontrada. No entanto, neste estudo encontrou-se uma ocorrência de 5,5%, isso pode ser explicado pela menor detecção dessas alterações nos pacientes de outros estudos. Assim, observou-se associação dessa manifestação neurológica com a ocorrência do fenômeno de Raynaud, da positividade do anti-SSB/La, anticoagulante lúpico, do anti-B2GP1-IgG e do anti-B2GP1-IgM. Ainda não se encontrou na literatura associação estatisticamente significativa entre alteração autonômica e alterações clínicas ou laboratoriais em pacientes com LES.

Alterações de nervos cranianos, como paralisia de nervo óculo motor, neuropatia óptica ou paralisia de Bell, fez-se presente em 9,1% dos pacientes analisados. Além disso, neste estudo não se encontrou relações da alteração de nervos como associações clínicas ou laboratoriais que possuíssem significância. Em revisão de literatura sobre o assunto não se obteve associação significativa entre neuropatia craniana e alterações laboratoriais ou clínicas.<sup>2,13,21</sup>

Este trabalho teve como limitação a dificuldade de adquirir uma amostra maior, além de que o método amostral utilizado, conveniência, permite vieses de seleção. E, por fim, a análise retrógrada do prontuário dificultou o acesso a exposições passadas desses pacientes. Entretanto, a seleção de amostra por conveniência é de baixo custo, acessível e os objetivos de pesquisa já estão disponíveis para coleta. Pela população em estudo ser homogênea a amostra por conveniência obtém resultados semelhantes a uma amostra aleatória.<sup>22</sup>

Em análise final, observou-se que os estudos existentes sobre a prevalência de distúrbios neuropsiquiátricos em pacientes com LES apresentam bastante variabilidade. Este fato pode estar relacionado as diferenças na seleção de pacientes e na metodologia aplicada. É

provável também, que isso ocorra devido a insuficiência de precisão dos métodos de diagnóstico. Assim sendo, julga-se necessário um maior enfoque nos métodos de seleção de pacientes, na metodologia aplicada a pesquisa, bem como o aumento da acuracidade dos métodos de diagnóstico.

## CONCLUSÃO

Em conclusão, as manifestações neuropsiquiátricas nos pacientes com LES estudados são frequentes. As manifestações encontradas foram: distúrbio psiquiátricos (21,8%), doença cerebrovascular (11,8%), polineuropatia (10,9%), neuropatia craniana (9,1%), distúrbio do movimento (5,5%), alteração autonômica (5,5%), distúrbio convulsivo (2,7%). A presença de manifestação neuropsiquiátrica nesse estudo esteve mais associada com lesões cutâneas, anti-B2GP1-IgG e anti-B2GP1-IgM. Visto que os distúrbios neuropsiquiátricos em pacientes com LES ocasionam significativa redução da qualidade de vida, além de agravar a morbimortalidade, julga-se necessário desenvolver métodos diagnósticos eficazes e mais estudos na área. Dessa forma será possível realizar o diagnóstico precoce nesses pacientes, e o tratamento poderá ser mais brevemente instituído.

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas Lupus Eritematoso Sistêmico. Brasília; 2013;1(100):1-33. [acesso em 2018 Fev 20]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-lupus-eritematoso-sistêmico-retificado-2013.pdf>
2. Cunha JPP, Takeda SY, Skare TL. Estudo da prevalência de distúrbios neuropsiquiátricos em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e sua associação com manifestações clínicas e perfil de autoanticorpos. *Rev do Médico Resid.* 2011;13(2):86-96.
3. Meinão IM, Sato EI. Lúpus eritematoso sistêmico de início tardio. *Einstein.* 2008; 6 (Supl 1):S40-S7.
4. Parks CG, de Souza Espindola Santos A, Barbhaiya M, Costenbader KH. Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(3):306-20.
5. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(11):1945-61.
6. Vilar MJP, Rodrigues JM, Sato EI. Incidência de lúpus eritematoso sistêmico em Natal, RN - Brasil. *Rev Bras Reumatol.* 2003;43(6):347-51.

7. Nakashima CAK, Galhardo AP, Silva JFM, Fiorenzano GR, Santos ABS, Leite MFS et al. Incidência e aspectos clínico-laboratoriais do Lúpus eritematoso sistêmico em cidade do Sul do Brasil. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(3):235-9.
8. Vu Lam N-C, Ghetu M V, Bieniek ML. Systemic lupus erythematosus: primary care approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2016;94(4):284-94.
9. Waterhouse E, Wallace JD, Winer B.J. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):599-608.
10. Hanly JG. Avoiding diagnostic pitfalls in neuropsychiatric lupus: The importance of attribution. *Lupus*. 2017;26(5):497-503.
11. Jafri K, Patterson SL, Lanata C. Central Nervous System Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(4):531-45.
12. Luyendijk J, Steens SCA, Ouwendijk WJN, Steuo-Beekman GM, Bollen ELEM, Grond J, et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Lessons learned from magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):722-732.
13. Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, Bae SC, Gordon C, et al. Neuropsychiatric Events at the Time of Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & rheumatism*. January 2007; Vol. 56, No. 1, pp 265–273.
14. Pamuk ON, Balci MA, Donmez S, Tsokos GC. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in Thrace, 2003–2014: A 12-year epidemiological study. *Lupus*. 2016; 25, 102–109.
15. Hirohata. S. (ed.). *Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis, Clinical Aspects and Treatment*. Springer Nature. 2018.
16. Ho RC, Thiaghu C, Ong H, Lu Y, Ho SC, Tam WW, et al. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* (2015).
17. Martins, EF. Manifestações Neuropsiquiátricas em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico. In: *Salão de iniciação científica da UFRGS*, 28. 2016 set 12-16. Porto Alegre, Brasil. Porto alegre: Salão UFRGS; 2016.
18. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT. Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2004 Nov 23; 63(10):1808-12.
19. Rezgui A, Ghannouchi N, Gabbouj A, Anoun J, Karmani M, Mzabi A, et al. Lupus érythémateux systémique et épilepsies. *Rev Med Liege*. 2017; 72 : 2 : 101-105.
20. ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999; 42:599–608.

21. Yu-Jih S, Chi-Ren H, Wen-Neng C. The Association between Autoantibodies and Peripheral Neuropathy in Lupus Nephritis. *BioMed Research International*. 2014.

22. Ilker E, Sulaiman A.M., Rukayya S.A. Comparison of Convenience Sampling and Purposive Sampling. *American Journal of Theoretical and Applied Statistics* 2016; 5(1): 1-4. Published online December 22, 2015.