

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

DENISE SISTEROLLI DINIZ

**CORRELAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL E DE IMAGEM
DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E DA ESCLEROSE
MÚLTIPLA NO HC/FM/UFG EM GOIÂNIA/GOIÁS DE 2009 A
2010: ÊNFASE NAS MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS**

**GOIÂNIA
2011**

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS (TEDE) NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: ☐ Dissertação ☒ Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Autor (a):	Denise Sisterolli Diniz		
E-mail:	dsd@brturbo.com.br		
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página? ☒ Sim ☐ Não			
Vínculo empregatício do autor Professor			
Agência de fomento:nenhum		Sigla:	
País:	Brasil	UF:GO	CNPJ:
Título:	CORRELAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL E DE IMAGEM DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E DA ESCLEROSE MÚLTIPLA NO HC/FM/UFG EM GOIÂNIA/GOIÁS DE 2009 A 2010: ÊNFASE NAS MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS.		
Palavras-chave:	Lúpus Eritematoso Sistêmico; Esclerose Múltipla; Imagem por Ressonância Magnética; Anticorpos Antinucleares; Líquido Cefalorraquidiano; Cognição; Transtornos Depressivos e Ansiosos		
Título em outra língua:	CORRELATION OF CLINICAL-LABORATORIAL AND IMAGE OF LUPUS ERYTHEMATOSUS AND MULTIPLE SCLEROSIS IN HC / FM / UFG AT GOIÂNIA / GOIÁS, 2009 TO 2010: EMPHASIS ON NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS		
Palavras-chave em outra língua:	Systemic Lupus Erythematosus; Multiple Sclerosis; Magnetic resonance imaging; Anti-nuclear Antibodies; Cerebrospinal Fluid; Cognition; Anxious and depressive disorders.		
Área de concentração:	Dinâmica do processo Saúde-doença		
Data defesa: (12/08/2011)	12/09/2011		
Programa de Pós-Graduação:	Ciências da Saúde		
Orientador (a):	Dr Nílzio Antônio da Silva		
E-mail:	nasilva@terra.com.br.		
Co-orientador (a):	Dr Kim Ir Sem Santos Teixeira		
E-mail:	: Kimirsan@terra.com.br		

3. Informações de acesso ao documento:

Liberação para disponibilização?¹ ☒ total ☐ parcial

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF ou DOC da tese ou dissertação.

O Sistema da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações garante aos autores, que os arquivos contendo eletronicamente as teses e ou dissertações, antes de sua disponibilização, receberão procedimentos de segurança, criptografia (para não permitir cópia e extração de conteúdo, permitindo apenas impressão fraca) usando o padrão do Acrobat.

Denise Sisterolli Diniz
Assinatura do (a) autor (a)

Data: 15 / 11 / 2011

¹ Em caso de restrição, esta poderá ser mantida por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Todo resumo e metadados ficarão sempre disponibilizados.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

DENISE SISTEROLLI DINIZ

**CORRELAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL E DE IMAGEM DO LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO E DA ESCLEROSE MÚLTIPLA NO
HC/FM/UFG EM GOIÂNIA/GOIÁS DE 2009 A 2010: ÊNFASE NAS
MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Dinâmica do Processo Saúde-Doença

Orientador: Prof. Dr. Nilzio Antônio da Silva

Co-orientador: Prof. Dr. Kim Ir Sen Santos Teixeira

**GOIÂNIA
2011**

Sisterolli-Diniz, Denise
S622 Correlação clínico-laboratorial e de imagem do lúpus eritematoso sistêmico e da esclerose múltipla no hc/fm/ufg em Goiânia/Goiás de 2009 a 2010: ênfase nas manifestações neurológicas/ , Denise Sisterolli Diniz.—Goiânia, 2011
153 f. ; 29 cm

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina, 2011
Orientador: Prof. Dr. Nilzio Antônio da Silva
Co-orientador: Prof. Dr. Kim Ir Sen Santos Teixeira
Banca examinadora: Prof^a. Dr^a Doralina Guimarães Brum Souza, Prof^a Dra. Simone Appenzeller, Prof. Dr. Ernani Pires Maciel, Prof. Dr Marco Túlio A. Garcia-Zappata.
Bibliografia

1. Lúpus Eritematoso Sistêmico. 2. Esclerose Múltipla. 3. Imagem por Ressonância Magnética. I. Título

CDU 618.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

FOLHA DE APROVAÇÃO DE DEFESA DE
TESE DE DOUTORADO

“CORRELAÇÃO CLINICO-LABOTORIAL DO LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO E ESCLEROSE MULTIPLA
NO HC/UFG, 2007-2010, GOIÂNIA-GOIÁS: ÊNFASE NAS
MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS”

DENISE SISTEROLLI DINIZ

Tese defendida e aprovada pela Banca Examinadora constituída pelos professores:

Prof. Dr. Nílzio Antônio da Silva – Presidente

Prof.ª Dra. Doralina Guimarães Brum Souza – Membro

Prof.ª Dra. Simone Appenzeler – Membro

Prof. Dr. Ernane Pires Maciel – Membro

Prof. Dr. Marco Túlio Antônio Garcia Zapata – Membro

Prof. Dr. Kim-Ir-Sen Santos Teixeira – Suplente

Prof. Dr. Geraldo Francisco do Amaral – Suplente

Goiânia, 12 de agosto de 2011.

*Aqueles desta pesquisa. Pessoas, algumas
mulheres, alguns jovens, alguns filhos, alguns
pais, alguns com trabalho. Na certa sem
intenção de terem lúpus eritematoso sistêmico ou
esclerose múltipla. Alguns ainda sonham, outros
já não podem mais sonhar!*

AGRADECIMENTOS

“No princípio Deus criou os céu e a terra” (Gen 1:1). Na presença do DEUS criador de tudo e de todos, gostaria de agradecer:

À Faculdade de Medicina que proporcionou a oportunidade de realizar o programa de pós-graduação, através do mestrado e doutorado em Ciências da Saúde e ao seu idealizador, Dr Celmo Celeno Porto e a todos os professores da Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, pelas orientações e sugestões.

Ao Hospital das Clínicas, local da pesquisa e do meu trabalho profissional.

Ao corpo de especialistas de imagem, técnicos de RM, administrativo e funcionários da Clínica da Imagem e CRER que estiveram sempre amáveis no atendimento de muitos pacientes desta pesquisa de forma gratuita.

Ao Professor Dr. Nílzio Antônio da Silva, meu orientador, incentivador, que tanto admiro pela capacidade de agregar pessoas a serviço dos pacientes, da assistência pública, ao atendimento a saúde de qualidade e por sua capacidade profissional e de pesquisador. Agradeço por poder participar de seu ambulatório, de suas reuniões científicas e desfrutar de seu convívio todos estes anos. Sua seriedade no trabalho, sua competência e seus princípios éticos e de moral elevada superaram em muito a relação acadêmica orientador-orientando.

Ao Professor Dr Kim Ir Sen Santos Teixeira, meu co-orientador, amigo e exemplo de entusiasmo pela ciência, conhecimento e pela disposição de orientação quanto ao texto e imagens de Ressonância Magnética.

Ao Professor Dr. Marco Tulio A. García-Zapata que se dispôs a fazer correções valiosas na estrutura do pré-projeto, me incentivando a continuar o programa de doutorado. Sua disposição de ensinar e inovar o meio acadêmico são um exemplo digno de se copiado.

Ao Professor Dr. Gélcio Sisteroli de Carvalho, meu primo, amigo, diria quase irmão, pelo grande apoio e pelas horas em que se dispôs a sentar comigo e explicar todas as etapas que tinha passado recentemente no término de seu Doutorado e por sua valiosa correção da redação final da tese. Seu senso estético, seu português correto e didática me impressionaram.

A Dra. Doralina Guimarães Brum Souza que se dispôs a acompanhar a realização deste trabalho, dando sugestões valiosas e me apoiando neste projeto. Pela disposição de se deslocar de sua residência em Ribeirão Preto para poder participar de minha qualificação e defesa de tese.

Ao Dr. Ernani Pires Maciel por dispor-se a realizar os exames de líquido cefalorraquidiano em seu laboratório de forma gratuita.

As amigas e colegas do Centro de Referência em Investigação, tratamento e pesquisa de Esclerose Múltipla (CRIEM): Neuropsicólogas: Andréia Costa Rabelo Mendonça e Elizabeth Zenha pela disponibilidade de realizar os exames neuropsicológicos nos pacientes. A dedicação, profissionalismo e entusiasmo de seu trabalho são contagiantes. À minha amiga Flávia Aline que se dispôs a revisar o manuscrito final desta Tese.

Às amigas e competentes secretárias do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFG, Valdecina Quirino Rodrigues e Raquel Pereira Vargas.

Aos colegas da especialidade e professores da disciplina de Neurologia da FM/UFG: Professoras, Helena Rezende Silva Mendon e Taysa Alexandrino Gonçalves Jubé pelo grande apoio e incentivo a minha participação no Doutorado, assumindo sobrecarga de funções para que pudesse me dedicar ao projeto.

À equipe do CRIEM cujo trabalho junto aos pacientes muito me orgulha, pela dedicação e entusiasmo, sendo todos voluntários pela causa. Obrigado pela compreensão de minha ausência nesta última etapa do meu Doutorado e por todo apoio.

As residentes da Neurologia e Reumatologia, Luís Antonio da Silva, Marco Aurélio Borges Fraga, Aline Duarte, Ana Caroline e Lúcio, por sempre estarem solícitos a darem suporte aos pacientes desta pesquisa.

Aos meus pais, João Diniz da Silva e Judith Sisterolli Diniz pelo apoio contínuo e exemplo de sabedoria, persistência, trabalho, dedicação, honestidade e compreensão e a todos os meus familiares que contribuíram para que pudesse tornar realidade este momento. Em especial ao meu irmão Marcelo Diniz Sisterolli minha irmã Sandra Sisterolli Diniz e o meu cunhado que se dispuseram a fazer correções neste manuscrito.

Ao meu caro, admirável, amigo, aluno, colaborador e filho Marcos Alexandre Diniz Carneiro e minha nora Laís Machado Papalardo Moraes de Carneiro por serem uma constante fonte de inspiração.

Às minhas amigas e amigos, mais que irmos e irmãs do grupo de oração e estudos que neste tempo todo me sustentou com suas interseções.

Aos Professores, Dra. Doralina Guimarães Brum Souza, e Dr. Gélcio Sisteroli de Carvalho pelas participações como avaliadores na Qualificação da minha Tese, realizada no dia 12 de maio de 2011 na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, o meu respeito e agradecimento pelas considerações construtivas.

Aos Professores Dr. Nílzio Antônio da Silva (Orientador), Dr. Kim Ir Sen Santos Teixeira (Co-orientador), Dra. Doralina Guimarães Brum Souza, Dra. Simone Apenzeller, Dr. Marco Túlio A. García-Zapata, Dra. Josélia Rego e Dr. Geraldo Francisco do Amaral por terem aceitado participar da minha Banca de Tese de Doutorado, no dia 11 de agosto de 2011 na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, demonstrando profissionalismo e amizade.

*Meus irmãos considerem motivo de grande alegria
o fato de passarem por diversas provações, pois
você sabem que a prova da sua fé produz
perseverança e esta deve ter ação completa, a fim
de que vocês sejam maduros e íntegros, sem lhes
faltar coisa alguma.
E se algum de vós tem falta de sabedoria, peça a
Deus, que a concede generosamente a todos, sem
recriminações; e ela ser-lhe-á dada (Tiago 1:2-4)*

Lúpus Eritematoso Sistêmico - LES é a doença auto-imune que envolve vários sistemas. No Sistema Nervoso Central - SNC é uma de suas manifestações mais graves. Um dos quadros neurológicos do Lúpus Neuropsiquiátrico - LES-NP, é a Síndrome Desmielinizante - SD. Em raros casos, SD pode ser a primeira manifestação do LES, se assemelhando a Esclerose Múltipla - EM em sua sintomatologia. EM é doença auto-imune com envolvimento do SNC com componentes, inflamatório e degenerativo, que pode apresentar auto-anticorpos e sintomas gerais que dificultam seu diagnóstico final. As doenças ocorrerem mais em mulheres jovens que em homens, evoluem tipicamente com surtos e remissões. Com o intuito de contribuir para o diagnóstico dessas duas enfermidades, propusemos uma análise comparativa, considerando aspectos clínicos, laboratoriais e de imagem. Como há uma carência de definição da SD, pretende-se contribuir com a definição e o estabelecimento de padrões de comprometimento do SNC pela SD do LES-NP, comparando os pacientes com LES-NP e EM (o protótipo da doença desmielinizante), atendidos no serviço de reumatologia e neurologia do HC/FM/UFG, Goiânia/GO, de 2009 a 2010, segundo os aspectos demográficos (sexo e idade), clínicos (tempo de doença, sistemas funcionais e EDSS), laboratoriais (Autoanticorpos e Líquido Cerebroespinal - LCR), de imagem (Ressonância Magnética Convencional - RM) e Neuropsicológicos - NPS (cognitivo e emocional). É um estudo epidemiológico, analítico, transversal, comparativo de LES-NP e EM, que foi aprovado pelo CEP/HC/UFG. Foram utilizados na pesquisa análise de questionários: um demográfico e de antecedentes pessoais e familiares; outro de sintomas; exames: neurológico e de NPS; avaliações: imagem por RM e laboratorial de auto-anticorpos e LCR; e sintomas de depressão e ansiedade pelo inventário de Beck (BAI e BDI). Os resultados demonstraram uma frequência aumentada nos pacientes de EM, em idade; tempo de doença; sintomas visuais; alterações de sensibilidade; da coordenação; da marcha; retenção e incontinência urinária; alterações da fala e deglutição; sintomas depressivos e psicóticos na história pessoal e familiar; alterações focais da substância branca (WMHs) nos lobos frontais, parietais e occipitais, corpo caloso, periventricular, justacortical, tronco encefálico; cerebelo; medula espinal e os critérios de Barkhof e Tintoré - CBT. Outros achados na RM foram: infartos cerebrais; vasculites; meningioma e trombose nos pacientes com LES-NP. O envolvimento do SNC no LES foi mensurado pela sintomatologia clínica, exame neurológico, EDSS, achados de imagem e testes neuropsicológicos. RM foi preditiva em relacionar carga lesional em regiões cerebrais tipicamente envolvidas na EM. A aplicação dos CBT nos pacientes com SD do LES-NP, associado à avaliação qualitativa das WMHs pode definir as diferenças de padrão de envolvimento neurológico da lesão da SD do LES-NP, daquelas da EM. A dosagem de autoanticorpos foi preditiva para o diagnóstico de LES, especialmente o anti DNA, o anti-ENA e o LAC, os quais foram exclusivos no LES-NP. O exame clínico e neurológico, da investigação laboratorial de auto-anticorpos antinucleares e da imagem por RM oferece segurança no diagnóstico das duas enfermidades. Mostram que há aspectos do envolvimento da SD no LES que necessitam de novas avaliações, utilizando os marcadores de lesão neuronal, mais específicos e com estudos de imunogenética comparados com a EM, o protótipo da doença desmielinizante do SNC.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico; Esclerose Múltipla; Imagem por Ressonância Magnética; Anticorpos Antinucleares; Líquido Cefalorraquidiano; Cognição; Transtornos Depressivos e Ansiosos.

Systemic Lupus Erythematosus - LES is an autoimmune disease involving multiple systems. In the Central nervous system-SNC is one of his more severe manifestations. One of the frames of Lupus neuropsychiatric - LES-NP, is a Demyelinating Syndrome - SD. SD in rare cases, may be the first manifestation of LES, resembling multiple sclerosis - MS in their symptoms. MS is autoimmune disease with involvement of SNC with components, degenerative and inflammatory, which can produce autoantibodies and general symptoms that make your final diagnosis. The disease occurs more in young women than in men, typically evolve with outbreaks and remissions. In order to contribute to the diagnosis of these two illnesses, we proposed a comparative analysis, considering clinical, laboratory, and image aspects. As there is a lack of definition of SD, aims to contribute to the definition and establishment of standards of compromise of the SNC by SD of LES-NP, comparing patients with LES-NP and MS (the prototype of CNS demyelinating disease), attended in rheumatology and neurology of the HC/FM/UFG, Goiania. GO, from 2009 to 2010, according to the demographic aspects (sex and age), clinical (time of illness, functional systems and EDSS), laboratory (Autoantibodies and liquid Cerebrospinal - LCR), image (Conventional magnetic resonance - RM) and Neuropsychological - NPS (cognitive and emotional). It is one epidemiological, analytical and comparative cross-sectional study of LES-NP and MS, which was approved by the CEP/HC/UFG. Were used in the survey questionnaires: an analysis of demographic and personal and family background; other symptoms; Neurological exams and NPS; Analysis: image by RM, laboratory of autoantibodies and LCR; and symptoms of depression and anxiety by Beck inventory (BAI and BDI). The results demonstrated an increased frequency in patients of age; time of disease; Visual symptoms; changes of sensitivity; of coordination; of the March; retention and urinary incontinence; changes of speech and swallowing; depressive and psychotic symptoms in family and personal history; WMHs in parietal and frontal lobes, occipitals, corpus callosum, periventricular, justacortical, brain stem; the cerebellum; spinal cord and the Barkhof and Tintoré criteria - CBT. Other findings in the RM were: infarcts; Vasculitis; meningioma and thrombosis in patients with LES-NP. The involvement of SNC in LES was measured by clinical symptomatology, neurological examination, EDSS, image findings and neuropsychological tests. RM was predictive analytics to relate workload post-lesional adaptation in brain regions typically involved in in. The application of CBT in patients with SD of LES-NP, associated with the qualitative assessment of WMHs may define the differences of neurological involvement pattern of injury of the SD of LES-NP, those at. The dosage of autoantibodies was predictive analytics for the diagnosis of LES, especially the anti DNA, the anti-ENA and the LAC, which were unique in the LES-NP. The clinical examination and laboratory research, neurological autoantibodies anti-nuclear antibodies and image by RM offers great security in diagnosis of the two diseases. Show that there are aspects of the involvement of the SD in LES needing new assessments, using the markers of neuronal injury, the more specific and with studies of Immunogenetics compared with in, the prototype of CNS demyelinating disease.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Multiple Sclerosis; Magnetic resonance imaging; Anti-nuclear Antibodies; Cerebrospinal Fluid; Cognition; Anxious and depressive disorders.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Anticorpo
ACL	Anticorpo Anticardiolipina
ACR	Colégio Americano de Reumatologia
ADC	<i>Apparent Diffusion Coefficient</i>
ANA	Anticorpo Antinuclear
ANCA	Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilos
Angio-CT	Angiotomografia Computadorizada
Anti-P	Anticorpo antiribossoma da proteína P
APL	Anticorpo Antifosfolípide
APoE	Apolipoproteína
ATP	Adenosina Trifosfato
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BA	Atrofia Cerebral
BAI	Inventário de Ansiedade de Beck
BDI	Inventário de Depressão de Beck
BILAG	<i>British Isles Lupus Assessement Group 2004 Index</i>
BO	Bandas Oligoclonais
BRB-N	<i>Brief Repeteteable Battery of Neuropsychological Tests</i>
CBF	Fluxo Sanguíneo Cerebral
CBT	Crítérios de Barkhof e Tintorré
CD	<i>Cognitive Dysfunction</i>
CDMS	Esclerose Múltipla Clinicamente Definida
Cels HEp2	Células Humans Epiteliais tipo 2
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
Cho	Cholina

CIS	Síndrome Clínica Isolada
CLTR	<i>Consistent Long Term Retrieval</i>
c-MRI	Imagem convencional de Ressonância Magnética
CNS	Sistema Nervoso Central
COGNI-CIS	<i>Cognitive Investigational Clinical Isolated Syndrome</i>
Cre	Creatina
CRER	Centro de Referência em Reabilitação Henrique Santillo
CRH	Hormônio Liberador de Córticotrofina
CRIEM	Centro de Referência em esclerose Múltipla
CT	Tomografia Computadorizada
DC	Disfunção cognitiva
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DS	<i>Demyelinating syndrome</i>
DTH	Doença da Hipersensibilidade Tardia
DT MRI	<i>Diffusion Tensor Imaging</i>
DWI	<i>Diffusion Weighted Imaging</i>
EAE	Encefalite Alérgica Experimental
EDSS	Escala de Incapacidade Expandida
EM	Esclerose Múltipla
ENA	Antígenos Nucleares Extraídos
fMRI	<i>Functional Magnetic Resonance Imaging</i>
FAN	Fator Antinuclear
FLAIR	<i>Fluid Attenuation Invert Recovery</i>
FST	<i>The Faces Symbol Test</i>
FM	Faculdade de Medicina
GO	Goiás
Gli	Glutamina

Glu	Glutamato
HC	Hospital das Clínicas
H-MRS	<i>Proton Magnetic Resonance Spectroscopy</i>
Ig	Imunoglobulina
Lac	Lactato
LAC	Anticorpo Anticoagulante Lúpico
LEMP	Leucoencefalite Multifocal Progressiva
LES	Lúpus Eritematoso Sistemico
LES-NP	Lúpus Neuropsiquiátrico
LES-SD	Lúpus eritematoso Sistêmico – Síndrome Desmielinizante
MHC	Complexo Principal da Histocompatibilidade
Mins	Mioinositol
MRI	Imagem de Ressonância Magnética
MS	<i>Multiple Sclerosis</i>
MSFC	<i>Multiple Sclerosis Functional Composite Measure</i>
MT	<i>Magnetization Transfer</i>
MTI	<i>Magnetization Transfer Image</i>
MTR	<i>Magnetization Transfer Ratio</i>
NAA	N-Acetilaspártato
NGF	Fator de Crescimento Neuronal
NMDA	N-metil de Aspartato
NP	Neuropsiquiátrico
NPSLE	<i>Neuropsychiatric Lupus Erythematosus</i>
NPSLE-DS	<i>Neuropsychiatric Lupus Erythematosus- Demyelinating Syndrome</i>
NPS	Neuropsicológico
OLG	Oligodendócito

ON	Óxido Nítrico
PASSAT	<i>Paced Auditory serial addition Task</i>
Pcr	Fosfocreatina
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PP	(Esclerose Múltipla) Primariamente Progressiva
PWI	<i>Perffusion Weighted Imaging</i>
RM	Ressonância Magnética
RMC	Ressonância Magnética de Crânio
RMMC	Ressonância Magnética de Medula Cervical
RMMD	Ressonância Magnética de Medula Dorsal
RMMLS	Ressonância Magnética de Medula Lombo-Sacra
SDMT	<i>Symbol Digit Modalities Test</i>
SLE	<i>Systemic Lupus Erythematosus</i>
SLEDAI	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000</i>
SLICC	<i>Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus</i>
SN	Sistema Nervoso
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SP	(Esclerose Múltipla) Secundariamente Progressiva
SPART	<i>The 10/36 Spacial Recall Test</i>
SPARTD	<i>The 10/36 Spacial Recall Test Delayed</i>
SPARTT	<i>Single-Photon Emission Computed Tomography</i>
SR	Surto-remissão
SRT	<i>Selective Reminding Test</i>
SRTC	<i>Selective Reminding Test Consistent Long Term Retrieval Six Trial</i>
SRTD	<i>Selective Reminding Test Delayed</i>

SRTL	<i>Selective Reminding Test Long-Term Storage Six Trial</i>
TC	Tronco Encefálico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNFa	Fator de Necrose Tumoral
TRAPS	Síndrome Periódica Associada ao Fator de Necrose Tumoral
UFG	Universidade Federal de Goiás
WLG	<i>Word List Generation</i>
WMHs	<i>White Matter Hipertensities</i>
9 – HPT	<i>Nine Hole-Peg Test</i>

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Espectro das Doenças Autoimunes	24
Figura 2 -	Critérios para a Classificação do LES	27
Figura 3 -	Síndromes Neuropsiquiátricas	33
Figura 4 -	Mecanismos Patológicos Envolvidos no LES-NP	38
Figura 5 -	Diretrizes para o Diagnóstico de EM - Painel Internacional	41
Figura 6 -	Diretrizes para Disseminação de Lesões no Tempo pela RM- Painel Internacional	41
Figura 7 -	Critérios de McDond modificados de 2010	43
Figura 8 -	Padrões de Bandas no LCR	46
Figura 9 -	Localização Geográfica da Cidade de Goiânia no Estado de Goiás	60
Figura 10 -	Intervalos Determinantes na Pontuação do EDSS	63
Figura 11 -	Índice de Corpo Caloso (ICC)	65
Artigo 1		
Figura 1 -	Distribuição demográfica, segundo tipologia (LES-NP e EM) da idade, EDSS e tempo de doença, na amostra de Goiânia e região	76
Figura 2 -	Distribuição de dados de antecedentes pessoais e familiares, segundo tipologia (LES-NP e EM), na amostra de pacientes de Goiânia e região	77
Artigo 2		
Figura 1 -	Distribuição demográfica (sexo), segundo tipologia (LES-NP e EM) da idade, EDSS e tempo de doença, na amostra de Goiânia e regiões	90
Figura 2 -	Distribuição demográfica (idade e tempo de doença) e pontuação de EDSS, segundo a tipologia LES-NP e EM	90
Artigo 3		
Figura 1 -	Distribuição dos achados de RM, segundo a tipologia das doenças (LES-NP e EM), na amostra de Goiânia e região	106

Figura 2 -	Distribuição dos achados Laboratoriais (Autoanticorpos e líquido cefalorraquiano (LCR) segundo a tipologia das doenças (LES-NP e EM) na amostra de Goiânia e regiões	107
------------	--	-----

Artigo 5

Figura 1 -	Determinação do índice corpo caloso (ICC), usando a "melhor" fatia sagital médio em um cérebro MRI T1W	123
------------	--	-----

Artigo 6

Figura 1 -	Aspectos demográficos, segundo tipologia, lúpus neuropsiquiátrico com síndrome desmielinizante (LES-SD), esclerose múltiplos (EM) e pacientes deprimidos (DP), em amostra de Goiânia e regiões	128
Figura 2 -	Distribuição da porcentagem de pacientes nas subdivisões do BDI e BAI, segundo tipologia das doenças (LES-SD, EM e DP), em amostra de Goiânia e regiões	129
Figura 3	Distribuição de porcentagem de pacientes com valores = 3 nas questões de 1 a 13 do BDI, segundo tipologia da doença (NPSLE-DS e EM) em amostra de Goiânia e regiões	129

Artigo 1

Tabela 1 -	Sintomas e Sinais Sistêmicos Presentes nos Pacientes de LES-NP e EM na Amostra de Pacientes de Goiânia e Região	77
Tabela 2 -	Sintomas e Sinais Neurológicos Presentes nos Pacientes de LES-NP e EM na Amostra de Pacientes de Goiânia e Região	78
Tabela 3 -	Antecedentes de Sintomas Depressivos, Ansiedade e outros Transtornos Psiquiátricos presentes nos Pacientes e Familiares de LES-NP e EM na Amostra de Pacientes de Goiânia e Região	78
Tabela 4 -	Exame Neurológico, Segundo Sistemas Funcionais Presentes nos Pacientes e Familiares de LES-NP e EM na Amostra de Pacientes de Goiânia e Região	79
Figura 5 -	Sintomas Depressivos e Ansiosos Medidos pelo BDI e BAI de Pacientes de LES-NP e EM na Amostra de Pacientes de Goiânia e Região	79

Artigo 2

Tabela 1 -	Distribuição da Análise dos Valores Médios e Desvio Padrão Encontrados com a Aplicação do Protocolo NPS, Segundo Tipologia (LES-NP e EM) na Amostra de Goiânia e Região	91
Tabela 2 -	Distribuição da Frequência de Pacientes Abaixo do Valor Mínimo Esperado com a Aplicação da Bateria NPS, Segundo Tipologia (LES-NP e EM) na Amostra de Goiânia e Região	91

Artigo 3

Tabela 1 -	Distribuição Demográfica, Segundo Tipologia (LES-NP e EM) da Idade, EDSS e Tempo de Doença, na Amostra de Goiânia e Região	105
Tabela 2 -	Distribuição dos Achados de RM, Segundo a Tipologia das Doenças (LES-NP e EM), na Amostra de Goiânia e Região	106
Tabela 3 -	Distribuição dos Achados Laboratoriais (Autoanticorpos e Líquido Cefalorraquiano (LCR) Segundo a Tipologia das Doenças (LES-NP e EM) na Amostra de Goiânia e Regiões	107

Artigo 4

Tabela 1 -	Distribuição dos Achados de Imagem por Ressonância Magnética (IRM), Segundo a Tipologia das Doenças (LES-NP e EM) na Amostra de Goiânia e Regiões	116
------------	---	-----

Tabela 2 -	Distribuição dos Achados Laboratoriais (Autoanticorpos e Líquido Cefalorraquiano (LCR) Segundo a Tipologia das Doenças (LES-NP e EM) na Amostra de Goiânia e Regiões	117
------------	--	-----

Artigo 5

Tabela 1 -	Intervalos dos Valores dos Exames Neuropsicológicos para Correlacionar com o Índice de Corpo Caloso	124
------------	---	-----

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1	PARECER FAVORÁVEL DO CEP/HC/UFG	155
ANEXO 2	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	156
ANEXO 3	CRITÉRIOS DO ACR PARA DIAGNÓSTICO DE LES	159
ANEXO 4	CRITÉRIO DE McDONALD MODIFICADOS POR POLMAN, 2005, PARA DIAGNÓSTICO DE EM	160
ANEXO 5	QUESTIONÁRIO DE ANTECEDENTES PESSOAIS E FAMILIARES	161
ANEXO 6	QUESTIONÁRIO DE SINTOMAS	162
ANEXO 7	SISTEMAS FUNCIONAIS NEUROLÓGICOS	163
ANEXO 8	ESCALA EXPANDIDA DE INCAPACIDADE: EDSS	164
ANEXO 9	PROCEDIMENTO DA AVALIAÇÃO	165
ANEXO 10	<i>SELECTIVE REMINDING TEST(SRT)</i>	167
ANEXO 11	<i>SELECTIVE SPSTIAL RECALL TEST(SPART)</i>	168
ANEXO 12	<i>SYMBOL DIGIT TEST (SDMT)</i>	169
ANEXO 13	<i>PACED AUDITORY TEST(PASSAT)</i>	170
ANEXO 14	<i>WORD LIST GENERATION(WLG)</i>	171
ANEXO 15	FACES SYMBOL TEST (FST)	172
ANEXO 16	FACE SYMBOL TEST (FST)	173
ANEXO 17	BECK ANXIETY INVENTORY	174
ANEXO 18	BECK DEPRESSION INVENTORY	175
ANEXO 19	RECOMENDAÇÕES PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO PARA O DIAGNÓSTICO DE EM	176

1	INTRODUÇÃO	22
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
2.1	O ESPECTRO DE DOENÇAS DE AUTOIMUNIDADE	23
2.2	LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO	25
2.2.1	Diagnóstico Laboratorial do LES	28
2.2.2	Diagnóstico por Imagem do LES	29
2.3	MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DO LES	31
2.3.1	Histórico	31
2.3.2	Classificação e Apresentação Clínica	32
2.3.3	Mecanismos Etiopatogênicos	34
2.4	SÍNDROMES DESMIELINIZANTES	38
2.5	ESCLEROSE MÚLTIPLA	39
2.5.1	Diagnóstico	40
2.6	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	41
2.7	POTENCIAIS EVOCADOS	44
2.8	ANÁLISE DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIANO	44
2.9	ALTERAÇÕES COGNITIVAS E EMOCIONAIS DO LES E EM	47
3	JUSTIFICATIVA	56
4	OBJETIVOS	58
4.1	GERAL	58
4.2	ESPECÍFICOS	58
5	METODOLOGIA	59
5.1	CARACTERIZAÇÃO DA PESQUISA.	59
5.1.1	Dados da pesquisa	60
5.2	AMOSTRA DA POPULAÇÃO	61
5.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	62
5.3.1	Critérios de Inclusão	62
5.3.2	Crítérios de Exclusão	62
5.4	PROCEDIMENTOS	62
5.4.1	Questionário demográfico e de antecedentes pessoais e familiares (Anexo 5)	63
5.4.2	Questionário com os sintomas (Anexo 6)	63
5.4.3	Exame Neurológico	63

5.4.4	Ressonância Nuclear Magnética	64
5.4.5	Exame Neuropsicológico	65
5.4.6	Exames Laboratoriais e LCR	68
5.5	ASPECTOS ÉTICOS	69
5.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	70
6	PUBLICAÇÕES	71
6.1	ARTIGO 1	71
6.2	ARTIGO 2	85
6.3	ARTIGO 3	100
6.4	ARTIGO 4	113
6.5	ARTIGO 5	121
6.6	ARTIGO 6	126
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	133
REFERÊNCIAS		139
ANEXOS		154

1 INTRODUÇÃO

A diminuição global do número de novos casos das doenças infecciosas por um lado e contrapondo-se ao aumento na incidência de doenças crônicas e degenerativas na atualidade, indica a ocorrência de uma transição epidemiológica no Brasil. Atualmente, as doenças do aparelho circulatório, incluindo as doenças cerebrovasculares e cardíacas representam a principal causa de morte entre toda a população brasileira (48,9%, DATASUS, 2009). As doenças degenerativas têm contribuído para o aumento acentuado no custo de assistência à saúde, especialmente em idosos (MALTA, CEZÁRIO e MOURA, 2006).

Associado ao aumento das doenças degenerativas nota-se, um aumento das doenças autoimunes, relacionadas à produção de substâncias inflamatórias e células que atacam o próprio organismo. Existe também uma relação íntima com imunidade e doenças degenerativas (UROWITZ e GLADMAN, 2007; AKTAS, ULLRICH e DUARTE, 2007).

Em princípio, inflamação é a primeira resposta do organismo ao perigo iminente evocado por uma infecção ou irritação. A capacidade do sistema imune em reconhecer “o self” e “non-self” permite identificar um invasor e promover a defesa. Este mesmo mecanismo é responsável pela rejeição de transplantes ou próteses, em decorrência da presença de moléculas distintas daquelas do próprio organismo.

Certo grau de autoreatividade, portanto, é crucial e fisiológico, pois são em contato com os antígenos que células T e B se tornam células maduras. Em situações específicas, a exposição a um antígeno, promove uma resposta aberrante e causa auto-imunidade. A resposta autoimune pode ser limitada a um órgão ou sistema ou ser sistêmica e comprometer vários órgãos ou sistemas, esta propriedade dos anticorpos é denominado de espectro da doença autoimune.

É esta resposta aberrante que observamos no lúpus eritematoso sistêmico (LES) e na esclerose múltipla (EM). Doenças que em algumas situações específicas apresentam com quadros clínicos superponíveis e com associações fisiopatogênicas, laboratoriais e de imagem relacionadas.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

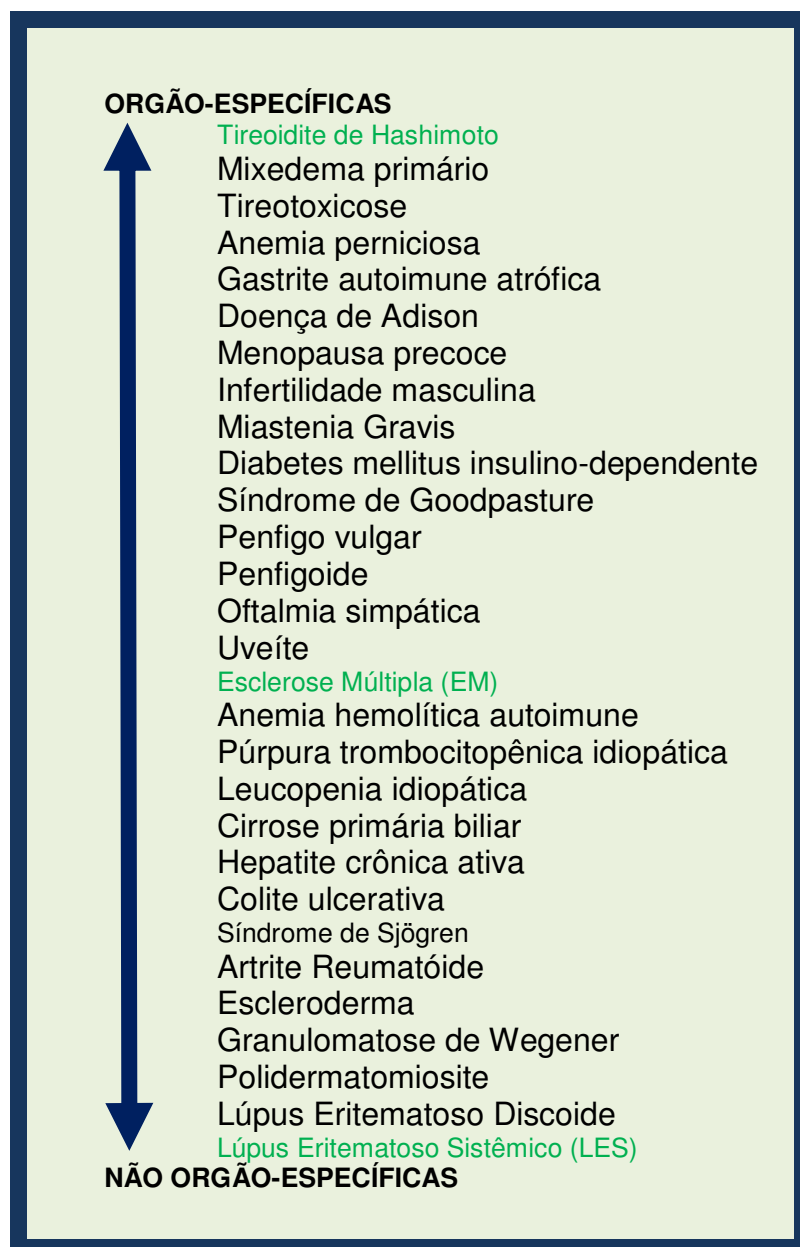
2.1 O ESPECTRO DE DOENÇAS DE AUTOIMUNIDADE

Doenças autoimunes podem ser vistas, sobretudo formando um espectro. Em uma extremidade temos doenças órgão-específicas com anticorpos órgão-específicos. A doença de Hashimoto da tireóide é um exemplo onde há uma lesão específica na tireóide envolvendo infiltração por células mononucleares e é acompanhada por produção de anticorpos (AC) circulantes com absoluta especificidade para certos constituintes da tireóide (PEAKMAN, 1999).

Movendo em direção ao centro do espectro estão àquelas doenças onde a lesão tende a se localizar em um único órgão, mas os AC são não órgão-específicos. Um típico exemplo é a cirrose biliar primária, onde os pequenos ductos biliares são o alvo principal de infiltração inflamatória celular, no entanto, os AC circulantes presentes, principalmente o mitocondrial, não são fígado-específicos. Aqui, também se enquadra a Esclerose Múltipla (EM) (FREEDMAN e GOLD, 1976).

No outro lado do espectro, estão às doenças não órgão-específicas ou doenças autoimunes sistêmicas. Pertencem a esta classe as desordens reumatológicas, exemplificadas pelo Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), onde ambos, lesões e AC não são específicos para qualquer órgão. As mudanças patológicas são difusas e são lesões primariamente do tecido conectivo e com necrose fibrinóide. As lesões são vistas na pele (lesão eritematosa na forma de borboleta característica na face), glomerulonefrite, articulações, membranas serosas e vasos sanguíneos. Em adição, elementos do sangue são frequentemente afetados. Uma bizarra coleção de AC é encontrada nos tecidos e na circulação, e alguns dos quais reagem com o DNA e com outros componentes de todas as células do corpo (Figura1).

Figura 1: Espectro de Doenças Autoimunes



Na figura 1, a EM, localizada na metade deste espectro, apresenta em seu quadro clínico, de forma aleatória, sintomas e reações laboratoriais sistêmicas, apesar da lesão localizar-se primariamente, na substância branca do cérebro. Já o LES, apesar do comprometimento sistêmico, pode iniciar seus sintomas em um órgão e manter-se assim localizado por um período de tempo variado (BERK, EPSTEIN, BROWN et al, 1988).

Para compreender a natureza e os mecanismos patológicos que envolvem cada uma destas doenças. Na EM é necessário entender como ocorre o

comprometimento, do oligodendrócito (OLG) e da mielina. Esta ligação citotóxica da mielina com células do tipo CD4 $\alpha\beta$ T, necessita da expressão da classe II do complexo maior da histocompatibilidade (MHC) (FREEDMAN, 2006). No entanto, apesar do LES apresentar mecanismo patológico preponderante Th2 e produção de anticorpos por células B e EM existe o envolvimento celular por linfócitos T ativados preponderantemente, sobrepõe-se o envolvimento de células T no LES (LOHR, KNOECHEI e NAGABHUSHANAM, 2005; CAVA, 2009) e de células B na EM (QIN e DUQUETTE, 2003 e DUDDY e BAR-OR, 2006).

2.2 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

LES é uma síndrome inflamatória autoimune, multissistêmica, com amplo espectro de manifestações, clinicamente caracterizado por períodos de exacerbações e remissões, com curso e prognóstico variáveis. Do ponto de vista imunopatológico, é protótipo da doença imune por imunocomplexos, caracterizando-se pelos danos teciduais por auto-anticorpos patogênicos, imunocomplexos e linfócitos T, numa complexa interação até hoje, não completamente elucidada (CRISPIN, LIOSSIS, KIS-TOTH, 2009).

Na década de 70, foram descritos anticorpos anti-histonas, Sm, RNP, Ro (SS-A), La (SS-B), alguns dirigidos contra antígenos até então desconhecidos. Este impasse começou a ser resolvido em 1979, com o emprego de técnicas envolvendo radioimunoensaio e fibroblastos, os quais permitiram identificar a natureza molecular do ácido nucléico e antígenos proteicos não só no LES como também em outras enfermidades imunológicas.

A partir de 1990, foram descritos os antagonistas de receptores de citocinas e os anticorpos monoclonais contra componentes humorais e celulares reguladoras do processo inflamatório. Muito recentemente, técnicas de DNA recombinante vêm permitindo a clonagem e a síntese molecular de vários auto-antígenos e certamente contribui ainda mais para o esclarecimento das reações autoimunes do LES. Estes avanços proporcionaram o conhecimento de sua imunopatologia e o diagnóstico

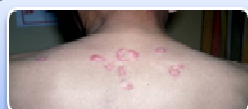
mais seguro e precoce, o que, conseqüentemente, permite tratamentos mais eficazes (HEWAGAMA, RICHARDSON, 2009).

O diagnóstico do LES se baseia nas manifestações clínicas e na presença de autoanticorpos. O critério de classificação do LES aceito atualmente é o do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) (HOCHBERG, 1997, ACR AD HOC COMMITTEE, 1999). O Consenso Brasileiro para o Diagnóstico e Tratamento do LES adota tal critério (BORBA, LATORRE, BRENOL et al, 2009). Este critério estabelece 11 aspectos da doença e para o diagnóstico definido de LES, são necessários pelo menos a presença de 4 destas manifestações (Figura 2). Um vasto diagnóstico diferencial é necessário, em decorrência das inúmeras manifestações inespecíficas e do seu modo de início (SCHUR, 2007).

Figura 2: Critérios para a Classificação do LES



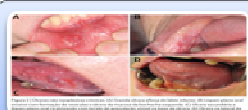
Eritema Malar



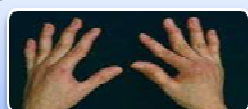
Lesão cutânea crônica (discoide)



Fotossensibilidade



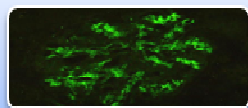
Úlcera oral ou nasofaríngea



Artrite não erosiva: 2 ou mais articulações



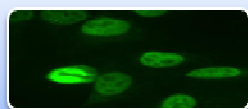
Pleurite: dor, atrito, derrame ou Pericardite: dor, atrito, derrame, alterações do ECG



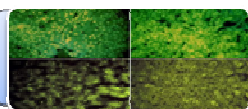
Acometimento Renal: proteinúria persistente (0.5 g/dia ou +++) ou cilindros celulares



Alterações hematológicas: anemia hemolítica com reticulose ou leucopenia $< 4000/\text{mm}^3$, ou linfopenia $< 1500/\text{mm}^3$, ou trombocitopenia $< 100000/\text{mm}^3$



↑ de anti - DNA ou presença de anti - Sm ou anticorpos antifosfolípedes (APL) ou VDRL +



Presença de Anticorpos Antinucleares



convulsões, cefaléia, psicose

Fonte: Adaptado de HOCHBERG (1997): Updating the American College of Rheumatology revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum

1.2.3 Diagnóstico Laboratorial do LES

O LES é caracterizado pela presença de anticorpos antinucleares (ANA), cujo alvo são as moléculas que estão envolvidas em processos celulares importantes. ANA pode ocorrer anos antes do surgimento dos sintomas do LES, evidenciando uma relação de causa-efeito entre estes AC e as manifestações observadas no LES (ARBUCKLE, McCLAIN, RUBERTONE et al, 2003).

O processo de quebra de autotolerância e os mecanismos de mimetismo virótico são propostos para explicar a origem dos ANA. Os aspectos de mimetismo virótico estão presentes na origem do Diabetes Melitus do tipo I e na EM. O patógeno mais estudado, tanto no LES com EM é o Epstein-Baar (EBV). Os anticorpos contra as partículas específicas do EBV pode ser a origem, por exemplo, do anti-Ro e anti-Sm (GRAHAN e UTZ, 2005).

O Consenso Brasileiro de Reumatologia de FAN em células HEp2 definiu a padronização de nomenclatura a ser usada nos exames de ANA (DELLAVANCE, GABRIEL JUNIOR, CINTRA, 2003).

Os anticorpos pesquisados frequentemente na realização dos exames laboratoriais no LES são: FAN, Anticorpo anti ácido desoxiribonucleico (Anti-DNA), anticorpos nucleares extraíveis pela salina (Anti-ENA), que podem ser subdivididos em Anti-Ro, Anti-La, Anti-Sm e anti-RNP.

É comum a presença de anticorpos antifosfolípedes (APL) no LES, estes podem ser de 2 tipos: o anticorpo anticoagulante lúpico (LAC) e o anticorpo anticardiolipina (ACL). Menos comum, mas relacionado ao comprometimento neurológico, principalmente nos estados confusionais e psicose é o anticorpo antirribossoma da proteína P (anti-P) (HANLY, UROWITZ, SIANNIS et al, 2008; HIROHATA, ARINUMA, TAKAYAMA et al, 2007; ZANDMAN-GODDARD, CHAPMAN, SHOENFELD, 2007), HANLY J G, 2009.

1.2.4 Diagnóstico por Imagem do LES

As técnicas clássicas e as novas metodologias de imagem permitiram avanços na avaliação de anormalidades focais ou difusas do comprometimento do SNC no LES (LES-NP).

Técnicas tais como a tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética convencional (c-MRI), angiorressonância, transferência por magnetização (MTR), ressonância por espectroscopia de próton (H-MRS), e de ressonância avançada por difusão (DWI), e perfusão (PWI), ressonância magnética funcional (fMRI), e de medicina nuclear por emissão de pósitron (PET) e tomografia por emissão de fóton único (SPECT) têm suas vantagens e desvantagens na avaliação do LES-NP.

Na TC podemos visibilizar mudanças anatômicas em 29-50% (HUIZINGA, STENS e VAN BUCHEM, 2001). As anormalidades identificadas são: a atrofia cerebral, as calcificações e acidentes vasculares de ramos arteriais importantes, isquêmicos ou hemorrágicos.

A técnica de angiografia pode ser realizada por tomografia, por ressonância magnética e por cateterização direta dos vasos cerebrais. A detecção de vasculite e vasoespasma é dependente da sensibilidade de cada técnica, do momento da doença em que é realizada e do uso de medicamentos (UTKU, ASIL, CELIK et al, 2004).

A c-MRI ainda é a técnica de escolha para avaliar o tipo e local da lesão. Os achados mais comuns são: lesões de substância branca (WMHs) em 15-70%, atrofia cerebral, alterações difusas da substância branca periventricular, dilatação ventricular e infartos (GOVONI, CASTELLINO, PADOVAN et al, 2004; CLANET e BATES, 1997; PETERSON, HOWE, CLARK et al, 2003; AINIALA, DASTIDAR, LOUKKOLA et al, 2007; BOSMA, STEENS, PETROPOULOS et al, 2004). Atrofias regionais, do hipocampo, da amígdala e corpo caloso também são achados importantes relacionados as manifestações NP (APPENZELLER, CARNEVALLE, LI et al, 2005; APPENZELLER, CARNEVALLE, LI et al, 2006; EMMER, van der

GROND e STEUP-BEEKMAN et al, 2006). O diagnóstico diferencial com EM se faz presente quando as WMHIs se localizam nas regiões periventriculares, justacorticais e no corpo caloso e possuem tamanho maior ou igual a 6mm (APPENZELLER, BRUCE, CLARKE et al, 2008)

H-MRS é uma técnica não invasiva que avalia a composição do tecido nervoso e é um bom marcador de lesão neuronal permanente. As anormalidades de N-acetil-aspartato (NAA), colina (Cho), creatina (Cre), lactato (Lac), glutamina e glicina (Glu/Gln) estão relacionadas com os mecanismos patológicos da lesão e com a integridade dos neurônios, da substância branca e das células gliais (AX FORD, HOWE, HERON et al, 2001; MORTILLA, ERMINI, NISTRI et al, 2003; HANDA, SAHOTA, KUMAR et al, 2003; APPENZELLER, COSTALAT, LI et al, 2006) .

A MTR é mais sensível que a c-MRI na detecção e quantificação do dano tecidual e seu modo de ação são baseados na propriedade da movimentação das moléculas de prótons de água livre nos tecidos e a sua redução em regiões com lesão em decorrência de seus componentes (colesterol, mielina, cerebrosídeos e fosfolipídeos) (EMMER, STEUP-BEEKMAN, STEENS et al, 2008; TRABOULSEE, DEHMESKI, PETERS et al, 2003; CHARIL, CAPUTO, CARAVETTA et al, 2006).

As Imagens por DWI e a técnica derivada subsequente, mais avançada, (imagem por tensor de difusão, DTI) são as técnicas de escolha, quando associadas com a PWI, que podem prever a orientação, bem como, a magnitude, a forma e a natureza da lesão do tecido cerebral e de sua integridade. Permite distinguir lesão isquêmica aguda, subaguda ou apenas edema vasogênico, com ou sem isquemia (VENKETASUBRAMANIAN e HUI, 2002).

As técnicas funcionais: fMRI, PET e SPECT podem evidenciar mudanças patológicas ainda não identificadas pela c-MRI. Elas se correlacionam com as alterações difusas do tecido cerebral. Algumas manifestações NP estão relacionadas com alterações de imagem funcional, tais como os DC, os estados confusionais, a psicose e as crises epiléticas (CE) generalizadas (KAO, HO, LAN et al, 1999; LOPEZ-LONGO, CARO, ALMOGUERA et al, 2003; ZANG, ZHU, ZHANG et al, 2005; APPENZELLER, AMORIM, RAMOS et al, 2006; DiFRANCESCO, HOLLAND, RIS et al, 2007).

2.3 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DO LES

2.3.1 Histórico

Envolvimento neurológico no LES foi relatado primeiro por Hebra E Kaposi em 1875, quando descreveu estupor e coma como manifestação terminal da doença. Osler, 1904, fez vários relatos científicos dos efeitos sistêmicos do grupo de doenças de pele eritematosas e discutiu as mudanças cerebrais associadas e relatou um paciente que “imaginava todo o tipo de coisas”. Também em 1904, BAUM referiu delírio ativo, afasia e hemiparesia decorrente de provável lúpus eritematoso sistêmico disseminado. Durante os 40 anos seguintes, sintomas psiquiátricos e neurológicos, foram correlacionados aos LES, mas raramente foram discutidos de forma específica (WALLACE, HAHN, DUBOIS, 2003).

Os primeiros estudos modernos de manifestações neuropsiquiátricas (NP) de LES (LES-NP) foram conduzidos por Daly em 1945. Ele correlacionou os sintomas clínicos com mudanças anormais do LCR e com achados patológicos de vasculite. Em 1948, Sedgwick e von Hogen discutiram 5 casos em detalhes.

Vários critérios foram validados para determinar o índice de atividade atual da doença e o dano causado pelo LES no período de tempo. Os mais usados são: índice de Atividade de Doença do Lúpus Eritematoso Sistêmico (SLEDAI), Grupo de Avaliação Britânico (BILAG) e Índice de Lesão Crônica do LES (SLICC) (GUARIZE e cols, 2004; GLADMAN e cols, 2002; YEE e cols, 2007).

Em 1953, Dubois descreveu um conjunto de sinais neurológicos clínicos entre 62 casos e, em 1954, Lewis, Sinton, Knott et al foram os primeiros a enfatizar a importância de achados eletroencefalográficos e testes psicométricos em pacientes com LES-NP.

De 1950 até 1970, centenas de relatos delinearam as várias manifestações de envolvimento neurológico do LES. Nas últimas 2 décadas, entretanto a presença e a significância de anticorpos antineuronais, antirribossomais e antifosfolípedes,

bem como os avanços em imagem cerebral, mudando o conceito de LES-NP (WALLACE, HAHN, DUBOIS, 2003).

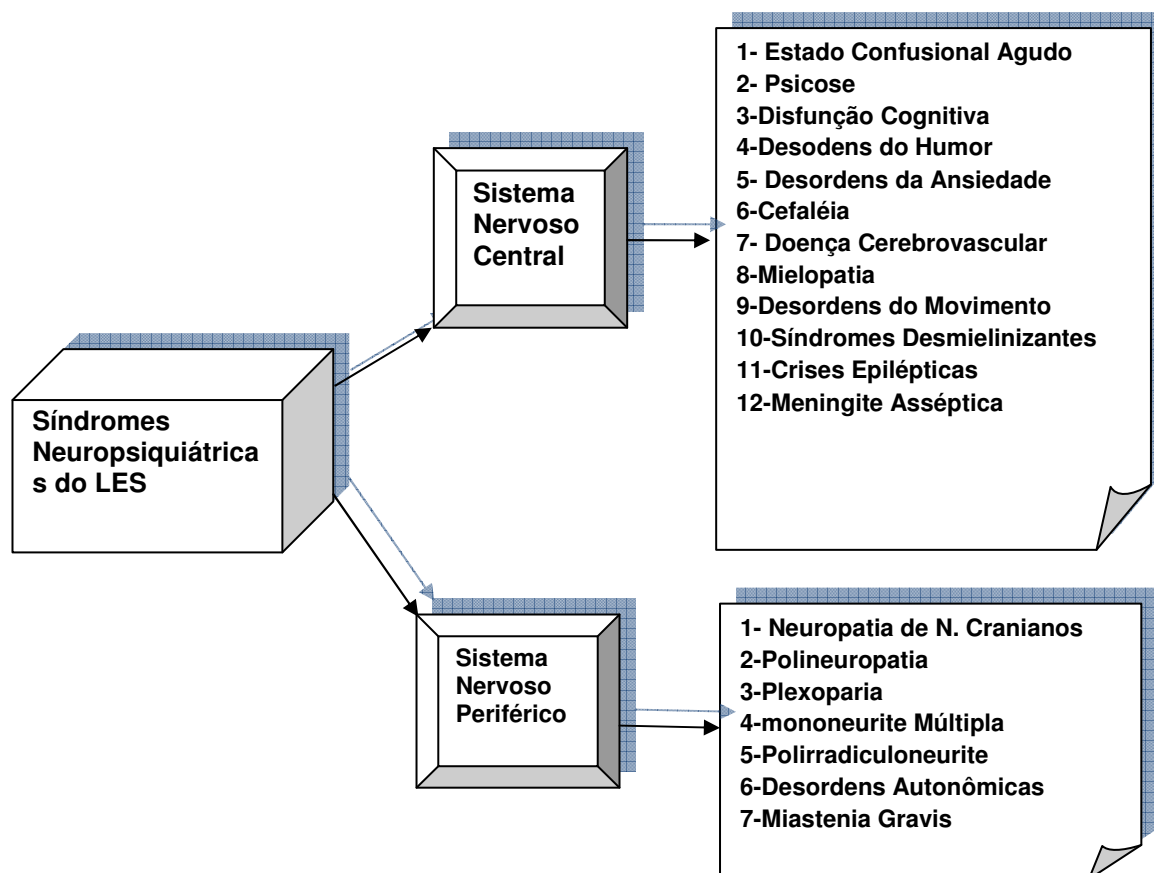
No período mencionado acima, apresentações incomuns tais como as síndromes desmielinizantes (SD) são praticamente ignoradas. Apesar de vários relatos não havia um estabelecimento claro dos termos e das síndromes que comprometiam o sistema nervoso (SN), bem como de critérios definidos do envolvimento do SN no LES só seria estabelecido mais tarde.

2.3.2 Classificação e Apresentação Clínica

A incidência de manifestações neuro-psiquiátrica em LES varia de 10% e 80% (SCHUR e KHOSHBIN, 2009) dependendo da metodologia de avaliação. Frequentemente é impossível comparar estudos do passado de LES-NP em decorrência de não conter nenhuma definição estabelecida ou uma classificação aceita.

Recentemente, em 1999, um comitê internacional, multidisciplinar do ACR desenvolveu definição dos casos. Incluíram critérios diagnósticos e exclusões importantes para 19 síndromes de LES-NP. Esta nomenclatura teve a finalidade de ajudar os clínicos a diagnosticarem LES-NP, bem como, estabelecer uma nomenclatura estandardizada para comparação com outros estudos futuros no caso de pesquisa. Estas 19 síndromes, 12 de comprometimento do sistema nervoso central (SNC) e 7 de envolvimento do sistema nervoso periférico (SNP) estão esquematizadas na Figura 3.

Figura 3: Síndromes Neuropsiquiátricas



Fonte: Adaptado da nomenclatura do ACR para as manifestações NP. Athritis & Rheum (1999)

Pacientes com LES-NP podem se apresentar com uma diversidade de sintomas e sinais focais e/ou difusos envolvendo o cérebro, medula espinhal, ou sistema nervoso periférico. Zhou, Zhang, Tiam et al, 2008, analisando 240 pacientes com LES-NP hospitalizados verificaram a presença de 392 eventos NP. As manifestações do sistema nervoso central (SNC) incluíram: cefaléia, confusão, consciência alterada, crises epiléticas, déficits neurológicos generalizados e/ou focais, ataxia, coréia e outras alterações de movimento, papiledema, psicose e depressão severa (94% do comprometimento do SN no LES) e as manifestações do sistema nervoso periférico incluíram: disfunção dos nervos cranianos, fraqueza aguda, parestesia e anormalidades da função autonômica (6% dos casos).

As anormalidades patológicas observadas no SN são diversas e os mecanismos relacionados às diferentes manifestações são importantes na compreensão da origem, natureza e prognóstico dos inúmeros quadros do LES-NP (ALARCÓN, CALVO-ALÉN, MCGWIN, 2006; BREY, 2007).

A seguir serão descritos estes mecanismos etiopatogênicos de lesão do SN:

2.3.3 Mecanismos Etiopatogênicos

Autópsias têm sido relatadas durante toda a história do LES. Apesar de muitos destes estudos pioneiros incluírem, erroneamente, os pacientes com comprometimento do SN, como ocorridos somente no final do curso da doença, ocasionados secundariamente por outras complicações (renais, cardíacas e pulmonares), com longo tempo de doença e como sendo causa frequente de óbito, eles, no entanto, proveram importantes aspectos na patogênese de LES-NP.

Johnson e Richardson, 1968, revisaram 24 secções de autópsias de pacientes observados no Massachusetts General Hospital em 1960. Manifestações neurológicas e psiquiátricas foram encontradas em 18 pacientes (75%). Em nove destes 18 casos, envolvimento neurológico ocorreu durante os últimos 6 meses de vida. A morte foi atribuída ao envolvimento do SN (hemorragia intracerebral em 4 e estado de mal epiléptico em 2). As crises epiléticas ocorreram em 54%; disfunção de nervos cranianos em 42%; hemiparesia em 12%; paresia em 4%; neuropatia periférica em 8% e desordens mentais em 34%. Anormalidades macroscópicas significantivas foram encontradas em 10 dos 24 pacientes, incluindo hemorragia cerebral importante (3 pacientes), hemorragia pontina múltipla (um paciente), hemorragia recente (dois pacientes), infarto antigo de pequenas áreas (4 pacientes), e uma pequena hemorragia subaracnoídea (1 paciente). As anormalidades microscópicas foram mais comuns que as anormalidades macroscópicas; microinfartos com aumento da micróglia pericapilar foram encontrados em 20 dos 24 pacientes.

Johnson E Richardson, 1968, concluíram que o envolvimento do SN no LES-NP foi causado primariamente por doença vascular, afetando pequenos vasos e produzindo microinfartos com hemorragias. Vasculite verdadeira foi rara; células inflamatórias dentro da parede do vaso foi encontrada em apenas 3 pacientes dos 24. Lesões destrutivas nas paredes de pequenos vasos, as quais foram descritas como degeneração fibrinóide, foram encontrados em 5 pacientes.

Funata, 1979, realizou avaliação neuropatológica detalhada em 26 pacientes com LES. Doze morreram como resultado de uremia. Em 6 pacientes deste grupo havia inflamação perivascular no cérebro. Trombose associada com edema e proliferação e degeneração fibrinóide foram notadas em 5 pacientes.

Ellis e Verity, 1979, revisaram 57 autopsias de pacientes com diagnóstico de LES do UCLA Medical Center. Foi observado vasculopatia em 65%, infarto em 44%, hemorragia em 42%, e infecção em 28%. No grupo de vasculopatia, hialinização (54% dos pacientes), inflamação perivascular (28%), proliferação endotelial (21%), trombose (7%), e vasculite (8%). Os infartos consistiam na sua maioria de microinfartos. Hemorragias incluíam a subaracnóidea (30%), intracerebral (10%) e subdural (4%), bem como as microhemorragias (19%). Nos quadros de infecções foram encontrados: meningite (18%), inflamação perivascular (14%), hemorragia séptica (5%), e cerebrites focais (3%). Muitos pacientes neste grupo tinham recebido terapia de corticosteroides e de azatioprina.

Devinsky, Petito, Alonso, 1991, relataram resultados de autópsia de 50 pacientes com LES. Foram vistas manifestações neuropsiquiátricas em 74% destes pacientes. Metade dos pacientes tinha lesões microscópicas. Infartos de origem emboligênica cerebral ocorreram em 10 pacientes e infecção intracerebral em oito pacientes. Estes foram os achados mais comuns. Verdadeira vasculite não foi encontrada, por outro lado, 14 pacientes tinham evidência clínica de púrpura trombocitopênica durante a fase final de sua doença e infelizmente, a avaliação de anticorpos antifosfolípidos destes pacientes não foi relatada.

Embora Greisman, Thayaaparan, Godwin, 1991, tenham indicado em um relato subsequente em muitos dos seus pacientes relataram a presença de anticorpos APL. Porém, a correlação entre manifestações neuropsiquiátricas e

achadas neuropatológicas pode ser encontrada somente em metade dos pacientes. Por último, Hanly, Walsh, Sangalang, 1992 associaram microinfartos cerebrais com crises em 10 pacientes, mas não com os APL, anti-P ribossomal ou anticorpos antineuronais.

Estas séries de autópsias concordam em vários pontos importantes. Primeiro não há uma lesão cerebral típica ou patognomônica que cause LES-NP, como há, por exemplo, nos rins, em “alça de arame” ou no baço em “casca de cebola”.

As mudanças degenerativas e proliferativas nos pequenos vasos foram indistintas das mudanças vasculares descritas na encefalopatia hipertensiva. As lesões neuropatológicas do LES, entretanto, foram caracterizadas como focal ou difusa, e se agudas, subagudas ou crônicas pelo fato delas variarem em idade de região para região, sugerindo o seu surgimento em vários momentos da doença.

As manifestações clínicas não puderam ser realmente explicadas por achados neuropatológicos. Alguns pacientes com LES-NP, particularmente aqueles com manifestações difusas, podem ter achados cerebrais normais ou insignificantes.

Mais recentemente, Schur e Khoshbin, 2009, afirmaram, que baseados em estudos prospectivos, ser o envolvimento do SN secundário em 50-78%. Estes fatores foram assim descritos:

1. Infecções associadas com terapia imunossupressiva
2. Complicações metabólicas de falência de outros órgãos, tais com uremia
3. Hipertensão
4. Efeitos tóxicos de drogas (corticosteróides).

Neste mesmo artigo discute-se a origem e mecanismos patológicos das síndromes psiquiátricas, neurológicas, e a importância dos anticorpos antifosfolípedes, e antirribossomal da proteína P e seus respectivos tratamentos. A SD não é discutida.

Hanly, McCurd, Fougere, 2004, usando a nomenclatura do ACR investigaram a presença de manifestações NP em 111 pacientes que deram entrada no serviço de forma consecutiva. Eles encontraram em 41 pacientes (37% da amostra) pelo menos

um evento NP, em um total de 74 eventos. Deste total, 23 (56%) tinham mais de um evento. As manifestações do SNC ocorreram em 92% dos casos em comparação com 8% do envolvimento do SNP. Nesta série houve 3 casos de SD.

O envolvimento cerebral inicial do LES pode ocorrer de forma aguda e sub-aguda e pode ser a primeira manifestação da doença. Em 14 pacientes dos 2364 com sintoma neurológico agudo ou subagudo em um pronto-socorro neurológico, tiveram o diagnóstico de doença autoimune. Destes, 8 preenchiem critérios do ACR para LES e 4, para síndrome do antifosfolípide (APL) (WILSON e cols, 1999) e dois com vasculite sistêmica (granulomatose de Wegener e poliangiíte microscópica) (MASTORODEMOS, MAMOULAKI, KRITIKOS et al, 2006).

Outro estudo, no entanto, incluiu 572 pacientes (88% mulheres) no momento do diagnóstico e verificou que 28% das pacientes apresentavam pelo menos um evento NP. A presença do evento NP foi associada com a redução da qualidade de vida e, ao aumento de sequelas (lesão orgânica definitiva). Nesta série, a ocorrência de SD foi de 1% dos indivíduos. Dos 242 eventos relacionados, 100 tiveram início anterior ao diagnóstico do LES, com média de duração de $9 \pm 9,4$ anos. Em pelo menos 76 dos 242 destes eventos (31,4%) outro fator foi encontrado, indicando que LES não era a causa. Estes achados apontam para mecanismos primários envolvidos na origem de lesão neuronal. Estes mecanismos podem ser específicos do SN ou não (HANLY, UROWITZ, SANCHEZ-GUERRERO, 2007).

A Figura 4 mostra os mecanismos patogênicos envolvidos nas síndromes NP do LES. Estes mecanismos foram estabelecidos por vários autores (ELLIS e VERITY, 1979; HANLY, MCCURDY, FOUGERE, 2004; HANLY, UROWITZ, SANCHEZ-GUERRERO, 2007; SCHUR, 2009; RHIANNON, 2008).

Figura 4: Mecanismos Patológicos Envolvidos no LES-NP



Fonte: Adaptado de RHIANNON: Clinic Rev. Allerg Immunol (2008) 34: 356-360.

A etiopatogenia do envolvimento do SNC, no entanto, ainda não é muito compreendida. Sintomas focais e difusos provavelmente apresentam mecanismos diferentes, já que os sintomas difusos geralmente são reversíveis e sintomas focais permanentes, em sua maioria.

As disfunções cognitivas, os estados confusionais agudos e as síndromes psiquiátricas são exemplos de sintomas ligados principalmente as alterações difusas e as neuropatias, a doença cerebrovascular, a SD, a mielite transversa e as desordens do movimento, exemplos de alterações focais. As crises epilépticas podem representar sintomas difusos ou focais (RHIANNON, 2008).

2.4 SÍNDROMES DESMIELINIZANTES

SD é o termo usado para definir o comprometimento do SNC pelo LES que tem características clínicas e de imagem semelhantes a EM.

A literatura mundial é pobre em relação à verdadeira etiologia e a incidência da síndrome desmielinizante. A prevalência relatada da SD varia de 1 a 3% dos

pacientes com LES-NP (AINIALA, HIETAHARJU, LOUKKOLA et al, 2001; JENNEKENS e KATER, 2002; .BREY, HOLLIDAY, SAKLAD, 2002; SANNA, BERTOLACCINI, CUADRADO, 2003; SIBBITT, BRANDT, JOHNSON, 2002; HANLY, 2005). Há evidências de uma sobreposição de LES e EM nestes casos (HANLY, 2005), apesar deste mecanismo não ser claro e na maioria dos relatos é importante a associação com o APL (HORTSTMAN, WENCHE, BIDOT, 2009, HANLY, UROWITZ, SIANNIS, 2008; HANLY, 2009; ZANDMAN-GODDARD, CHAPMAN, SHOENFELD, 2007).

Em nossa pesquisa SD foi definida como qualquer quadro neurológico associado a exame neurológico alterado e imagem de RM alterada, com lesões focais de substância branca (WMHs).

Ao quadros clínicos que mais ocasionam dificuldades diagnósticas são as síndromes clinicamente isoladas (CIS), com comprometimento do nervo óptico, do tronco encefálico e da medula espinhal (TINTORE, ROVIRA, HERNANDEZ et al, 1999).

2.5 ESCLEROSE MÚLTIPLA

Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica inflamatória, com componente degenerativo que compromete o SNC e é caracterizada por áreas de desmielinização da substância branca encefálica e medula espinhal. É mais comum em mulheres entre 15 a 50 anos. Seu curso é variável, sendo a forma mais comum de evolução, a surto – remissão (SR) em aproximadamente 80-90% e em 10-20% têm a forma primariamente progressiva (PP). Em uma proporção crescente durante a evolução da doença pacientes com forma SR desenvolvem a forma secundariamente progressiva (SP), com ou sem surtos (MYHR, 2008). A causa da EM é desconhecida, porém fatores ambientais e infecciosos (vírus), composição genética (MHC classe II) e resposta imune alterada são alguns dos fatores envolvidos (EBERS, 1995; CLAUSEN, 2003; EBERS, 1998).

Na EM sabe-se hoje existir transecção axonal e morte neuronal em graus variados, responsável por um processo degenerativo contínuo e pelo acúmulo de incapacidade, e, após 8 a 15 anos de evolução natural, entrar em estágio de deterioração neurológica contínua (RIEKMANN, 2005; TRAPP, PETERSON, RANSOEHF et al, 1998; TRAPP, RANSOHOFF, FISHER et al, 1999; TINTORÉ, 2007; OZTURK, SMITH, GORDON-LIPKIN et al, 2010). Mesmo em estágios precoces da doença é possível observar disfunção cognitiva, alterações de imagem e alterações histopatológicas compatíveis com perda neuronal difusa (HUGH, WOOLLEY, ANTHONY et al, 2010; DELOIRE, BONNET, SALORT et al, 2006; DELOIRE, SALORT, BONNET et al, 2006).

2.5.1 Diagnóstico

O diagnóstico de EM, historicamente foi primeiro definido pelos critérios de Poser, 1992, eminentemente clínicos. Atualmente é realizado principalmente por meio dos achados de RM. Os critérios de Mc Donald, 2001 e revisados de 2005 (POLMAN, REINGOLD, EDAN et al 2005) estabeleceram a disseminação no tempo e no espaço de lesões da substância branca, como a característica principal da doença. Este critério apresentou nova modificação em 2010 (FIGURA 7). Existem recomendações atuais para o uso correto dos critérios de McDonald (figura 5 e 6).

Clinicamente, os sintomas podem ser os mais variados. Porém, neurite óptica, déficits motores, parestesias, ataxia, incoordenação, distúrbios cognitivos e esfinterianos são os mais comuns. (MILLER, WEINSSHENKER, FILIPPI et al, 2008, TORRES, VILELA, COSTA et al, 2010; SANDLBERG-WOLHEIM, AXÉLL, HANSEN et al, 1992).

São de importância no diagnóstico, portanto, os achados de RM, dos potenciais evocados e da análise de líquido.

Figura 5: Diretrizes para o Diagnóstico de EM- Painel Internacional

- O diagnóstico requer evidências objetivas de disseminação espacial e temporal.
- Evidências clínicas objetivas significam presença de sinais clínicos. A história apenas não é suficiente.
- A IRM pode contribuir para determinação de disseminação espacial e temporal.
- O LCR (presença de bandas oligoclonais não correspondentes ao do soro e índice de IgG) eo PEV podem ser úteis no diagnóstico.
- As categorias diagnósticas são EM, Possível EM, Não EM.
- Um surto (ataque, recorrência, crise) refere a um episódio subjetivo ou objetivo de distúrbio neurológico, julgado por um especialista, com duração mínima de 24 horas.
- Os surtos são considerados como separados quando há intervalo mínimo de 30 dias entre seus inícios.
- Os critérios de disseminação no espaço através da IRM são os definidos por Barkof et al.¹⁰ e Tintoré et al.¹⁰
- Os critérios de disseminação no tempo estão delineados no Quadro 2.

Fonte: Moreira, Lana-Peixoto, Callegaro et al, 2002.

Figura 6: Diretrizes para Disseminação de Lesões no Tempo pela RM-Painel Internacional

1. Primeira IRM é feita três ou mais meses após o evento clínico:
 - a) Presença de lesão com realce ao gadolínio (Gd) (desde que em local diferente) preenche critério.
 - b) Se não há lesão Gd+: repetir IRM três ou mais meses depois. Uma nova lesão em T2 ou uma lesão Gd+ preenche critério.
2. Primeiro IRM é feita menos que três meses após o evento clínico:
 - a) Repetir IRM três ou mais meses após o evento. Se neste segundo exame houver Gd+ o critério está satisfeito.
 - b) Se não houver lesão Gd+ uma terceira IRM deve ser ainda realizada, pelo menos três meses mais tarde. Uma nova lesão em T2 ou lesão Gd+ é suficiente para preencher critério.

Fonte: Moreira, Lana-Peixoto, Callegaro et al, 2002.

2.6 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Como a RM alcançou um importante lugar no diagnóstico da EM, houve um esforço para estabelecer as diretrizes para uso correto dos critérios diagnósticos por RM (EFNS TASK FORCE ARTICLE (FILIPPI, ROCCA, ARNOLD e et al, 2006).

Anteriormente vários outros autores relataram critérios importantes para estabelecimento correto do diagnóstico por RM: PATY, FAZEKAS,

BARKHOF/TINTORÉ, (PATY, 1998; FAZEKAS, OFFENBACHER, FUCHS e et al, 1988; BARKHOF, FILIPPI, MILLER e et al, 1997; TINTORÉ, ROVIRA, RIO, 2003). Os critérios de Paty et al estabeleciam para o diagnóstico de EM, a presença de pelo menos 4 lesões hiperintensas em T_2 ou 3 lesões em T_2 , das quais 1 é periventricular. Este critério caracteriza-se por alta sensibilidade e baixa especificidade.

Os critérios de Fazekas et al o diagnóstico de EM era realizado pela presença de pelo menos 3 lesões hiperintensas em T_2 dos quais 2 dos seguintes características é requerida: uma lesão infratentorial, uma lesão periventricular e uma lesão maior que 6mm. Este critério apresentou alta especificidade e alta sensibilidade, porém apresentava valor preditivo baixo no acompanhamento de pacientes com síndrome clínica isolada (CIS).

CIS é o nome dado para quadros clínicos iniciais (primeira manifestação), que pode ou não evoluir para a esclerose múltipla clinicamente definida (CDMS). Com o surgimento dos critérios de Barkhof e Tintoré, o dilema do valor preditivo da RM foi resolvido. Ele estabelece a disseminação no tempo e no espaço e tem valor preditivo de transformação do CIS em CDMS alto, com sensibilidade de 74% e especificidade de 86%.

As novas técnicas de RM também são capazes de monitorar o dano tecidual e o grau de reparo durante a evolução de EM, e, então, monitorar se um determinado tratamento está sendo efetivo ou não. As técnicas de MTR, de ressonância com magnetografia baseada em difusão (DT MRI), de ressonância magnética por espectroscopia (H-MRS), de ressonância funcional (fMRI) são as técnicas modernas capazes de contribuir para elucidar mecanismos patológicos associados as lesões e ao mecanismo de reparo e de adaptação funcional em pacientes com EM. Estas técnicas estão mudando a compreensão de como a EM causa incapacidade irreversível e são indicadas mais e mais nos estudos de monitoramento da evolução da doença e ensaios clínicos (FILIPPI, ROCCA, 2007; FOX, CRONIN, LIN et al, 2011). Características da RM podem estabelecer padrões de comprometimento e prognóstico, por exemplo, de EM benigna (ROVARIS, BARKHOF, CALABRESE, 2009).

Figura 7: Critérios de McDond modificados de 2010

APRESENTAÇÃO CLÍNICA	DADOS ADICIONAIS NECESSÁRIO PARA O DIAGNÓSTICO
A) 2 ou mais surtos mais evidência clínica de 2 ou mais lesões.	Apenas 1 ou 2 lesões sugestivas de EM à RM.
B) 2 ou mais surtos mais evidência clínica de 1 lesão.	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com critérios de Barkhoff (presença de pelo menos 3 das 4 características a seguir: a. pelo menos 1 lesão impregnada pelo gadolínio ou pelo menos 9 lesões supratentoriais em T2; b. pelo menos 3 lesões periventriculares); c. pelo menos 1 lesão justacortical; d. pelo menos 1 lesão infratentorial; OU RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais ao exame de líquido; OU Aguardar novo surto.
C) 1 surto mais evidência clínica de 2 lesões.	Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; OU Aguardar novo surto.
C) 1 surto mais evidência clínica de 1 lesão.	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com Critérios de Barkhoff ou RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais no exame do líquido; E Disseminação no espaço, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas com impregnada pelo gadolínio; OU Aguardar novo surto.

Fonte: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)
Ministério da Saúde - Secretaria de Atenção à Saúde

2.7 POTENCIAIS EVOCADOS

Apesar da importância atual da RM, historicamente a avaliação laboratorial da EM, iniciou com os estudos de condução anormal (potenciais evocados – PE) e dos componentes do fluido intracerebral-líquor (LCR) (CONFAVREUX, LASSMANN, McDONALD et al, 2005).

A presença de desmielinização dos potenciais evocados, particularmente o visual na neurite óptica, quando associado a anormalidades da RM mostra 100% dos pacientes convertendo para CDMS e com RM normal, aproximadamente 22% apenas convertem para CDMS, em 10 anos de seguimento (SIMÓ, BARSÍ e ARÁNYI, 2008). Outros estudos mostram a importância dos potenciais, evocado visual e tronco cerebral, no diagnóstico e seguimento dos pacientes com EM (GRONSETH, ASHAMAN, 2000; MATTHEWS, SMALL, SMALL e et al, 1977; HALLIDAY, McDONALD, MUSHIN e et al, 1973; MOVASSAT, PIRI, AHAMADABADI, 2009).

O potencial evocado sensitivo-motor pode ser um método barato, fácil de realizar e que pode dar informação adicional a RM de medula espinhal sobre a incapacidade relacionada a lesão medular (KALLERS, STRIJERS, JASPERSE et al, 2007). Ele pode ser especialmente útil para monitorar a melhora da via motora após pulsoterapia com corticosteróides em surtos (SALLE, HUGON, TABARAUD et al, 1992).

As recomendações para os Potenciais evocados classificou como classe II o risco de desenvolver EM, nos pacientes com CIS, e que apresentassem potencial evocado visual ou somato sensitivo anormais (GRONSETH e ASHMAM, 2000).

2.8 ANÁLISE DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIANO

Os primeiros estudos de LCR iniciaram em 1883 por Charles Albert Lange com a descrição quantitativa da proteína líquórica e de mudanças por doenças

inflamatórias (LANGE, 1913). Elvin Kabat caracterizou a imunoglobulina G (IgG) e foi o primeiro a decrescer a síntese intratecal de anticorpos na EM. O estabelecimento da importância das bandas oligoclonais na EM como uma característica marcante da doença foi realizada por Joh Whitaker (CONFAVREUX, LASSMANN, McDONALD et al, 2005).

O índice de IgG aumentado foi o primeiro teste associado a quebra da barreira hemato encefálica, e tem uso clínico mantido, especialmente as doenças inflamatórias e necessita de formula apurada para o seu cálculo (PETER e BOWMAN, 1992).

Um achado útil ao diagnóstico e a presença de bandas oligoclonais (BO) exclusivas no líquido (LCR) e índice de IgG aumentado que são altamente sugestivos de EM (HARRINGTON e KENNEDY, 1987; ANDERSON, ALVAREZ-CERMEÑO, BERNADINO 1994; KOCH, HEERSEMA, MOSTERT, 2007; FREDRIKSON, 2010).

Focalização isoéletrica não é uma técnica específica de identificação de BO para EM, deve-se afastar outras causas inflamatórias. Ela separa faixas de IgG com base em diferenças de cargas elétricas ou pontos isoelétricos (.ANDERSON, ALVAREZ-CERMEÑO, BERNARDI et al, 1994).

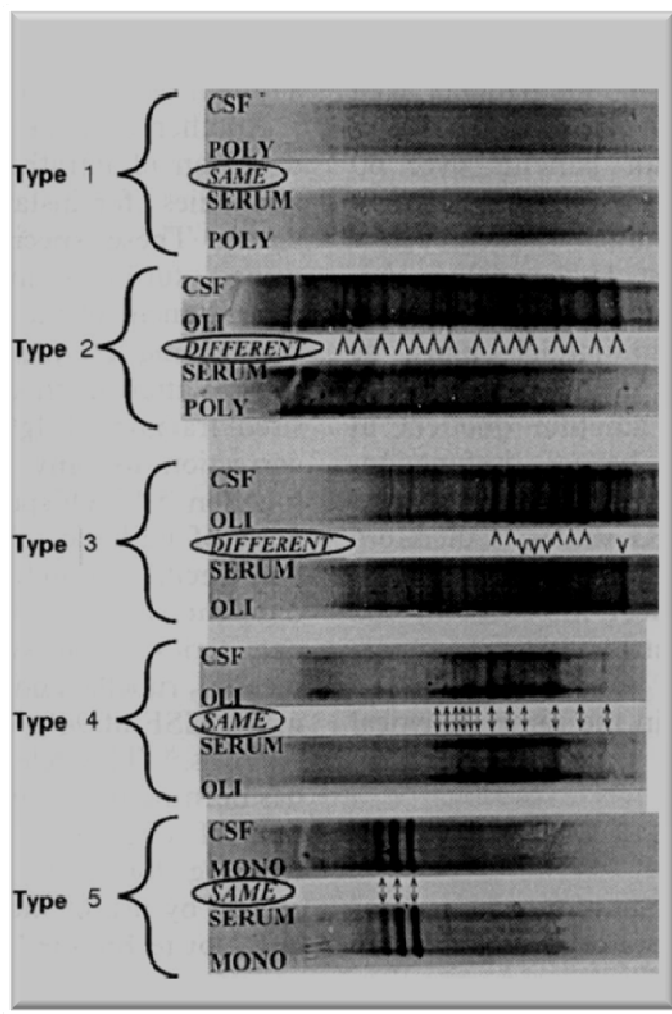
Diferentes padrões de BO são encontrados no LCR: policlonal (sem bandas), monoclonal (bandas de paraproteínas) e oligoclonal (poucas bandas). Podemos encontrar 5 tipos de padrão de BO (Figura 8):

1. BO normais.
2. BO exclusivas no LCR e ausência no sangue.
3. BO com presença no LCR e sangue, mas com mais bandas no LCR.
4. BO idênticas no sangue e LCR.
5. Bandas monoclonais no sangue e LCR.

Destes 5 padrões apenas o 2 e 3 são encontrados na EM e segundo a literatura em aproximadamente 95% dos pacientes de EM (FREDDRIKSON, 2010; HARRINGTON, KENEDY, 1987; ZETTL, TUMANI, 2005).

A presença de BO no LCR também pode ser um marcador do agente infeccioso que a gerou. YAO, STRADON, MITCHELL et al, 2001, demonstraram que BO no LCR de pacientes com EM incluíam anticorpos para *C. Penemoniae*.

Figura 8: Padrões de Bandas no LCR



Fonte: ANDERSON, ALVAREZ-CERMEÑO, BERNARDI et al, 1994

A presença de BO no LCR, não foi preditiva de maior gravidade quando presente ou ausente, ou numericamente maior ou menor (KOCH, HEERSEMA, MOSTERT et al, 2007), porém presença de BO em pacientes com CIS foi preditivo para a conversão em CDMS (KENDALL, RUDGE, THOMPSON et al, 1996; MASJUAN, ÁLVARES-CERMEÑO, GARCIA-BARRAGÁN et al, 2006).

RM, LCR e PE não são instrumentos apenas de diagnóstico na EM, mas são apropriados no seguimento da patologia individualmente, verificando progressão, resposta terapêutica e correlações entre os achados dos procedimentos e as manifestações dos pacientes e especialmente no prognóstico da CIS (O'RIODAN, THOMPSON, KINGSLEY e et al, 1998; LEBRUN, BENSA, DEBOUVEIE et al, 2009).

2.9 ALTERAÇÕES COGNITIVAS E EMOCIONAIS DO LES E EM

O conhecimento dos mecanismos de cognição e desordens neuropsicológicas abriu um vasto campo de pesquisa em desordens neurológicas, psiquiátricas e imunológicas. O imbricado relacionamento do SNC, sistema endócrino e sistema imune e as avançadas técnicas de imagem permitiram aprofundar no conhecimento destas disfunções. Várias baterias de avaliação neuropsicológica foram criadas para a investigação dos distúrbios cognitivos (DC). DC e alterações emocionais passam despercebidas muitas vezes pelos clínicos e influenciam diretamente a qualidade de vida destes pacientes (ZETTI e MIX, 2007).

Pela classificação do ACR, 1999, os Distúrbios cognitivos (DC) e depressão estão entre as 5 manifestações mais comuns. Elas podem refletir grau de comprometimento neurológico por lesões tanto focais como difusas além de importantes achados na avaliação por imagem (SCHUR e KHOSHBIN, 2009; HANLY, UROWITZ, SU et al, 2010; ALARCON, CALVO-ALÉN, McGWIN et al, 2006).

DC na EM é também um sintoma frequente, podendo mesmo anteceder o diagnóstico da EM. Estudos de avaliação neuropsicológica em pacientes com CIS têm mostrado déficits importantes em algumas áreas cognitivas (ACHIRON e BARAK, 2007, FEUILLET, REUTER, AUDOIN et al, 2007; FAISS, 2007) e pode mesmo prever a conversão para a EM clinicamente definida (CDMS) (ZIPOLI, GORETTI, HAKIKI et al, 2009). Portanto, DC em pacientes com EM está intimamente ligado a patologia da doença (processo inflamatório e degenerativo) e a achados de imagem (HOHOL, GUTTMANN, ORAV et al, 1997; BENEDICT,

WEINSTOCK-GUTTMAN e FISHMAN, 2004; AMATO, BARTOLOZZI e ZIPOLI, 2004; DELOIRE, SALORT, BANNET et al, 2005; BRASS, BENEDICT, WEINSTOCK et al, 2006; HILDEBRANDT, HAHN, KRAUS et al, 2006; LAZERON, SONNEVILLE e SCHELTENS, 2006; LANZ, HAHN e HILDEBRANDT, 2007; BENEDICT, BRUCE, DWYER et al, 2007; PENNER, OPWIS e KAPPOS, 2007; WALTER, HOROWSKI e BENECKE, 2007).

O DC é um sintoma, portanto, que ocorre com frequência em EM e LES-NP. Por muito tempo os problemas cognitivos foram negligenciados e muitas vezes chamados de “sintomas leves”. Este conceito perdurou muitos anos, talvez em decorrência da disfunção cognitiva acentuada, semelhante a da Doença de Alzheimer seja rara. Apesar desta diferença, há evidências do envolvimento de mecanismos relacionados com os genes da apolipoproteína (APoE) nas duas doenças (JULIAN, VELLA, FRANKEL et al, 2009; PARAMENTER, DENNEY, LYNCH et al, 2007; TRYBERG, HÖGLUND e SVENUNGSSON, 2004).

É conhecido que a presença de DC resulta em significativa alteração funcional, em casa e no trabalho e é um fator importante de geração de estresse em familiares também (JANSSENS, van DOORN e BOER, 2003; BIRNBOIM e MILLER, 2004; JANSSENS, BULJEVAC, van DOORN et al, 2006; SIEPMAN, JANSSENS, KONING et al, 2008; AMATO, PORTACCIO, GORETTI et al, 2010).

A clássica síndrome de afasia, amnésia, apraxia ou *neglet*, raramente é vista. Em contraste, déficits de memória, atenção e funções executivas frequentemente são evidenciados pelos exames neuropsicológicos (NPS) nos pacientes com doenças neurológicas auto-imunes, degenerativas e desmielinizantes, sendo EM o protótipo destas alterações, e tem relação de causa e efeito com as desconexões em múltiplos sistemas orgaznizacionais (CALABRESE e PENNER, 2007).

O DC tem prevalência variada na EM, estimada entre 30 a quase 90% (RAO, LEO, BERNARDIN et al, 1991; HUIJBREGTS, KALKERS e SONNEVILLE, 2004; MacALLISTER, BELMAN e MILAZZO, 2005; BANWELL e ANDERSON, 2005; ACHIRON, POLLIACK e RAO, 2005; DELOIRE, BANNET e ARIMONE, 2006; WINKELMANN, ENGEL, APEL et al, 2007; JULIAN, MERLUZZI, MOHR, 2007; ENGEL, GREIM e ZETTL, 2007), variabilidade que é encontrada também no LES

(KOZORA, WEST, KOTZIN et al, 1998; KOZORA, ELLISON e WEST, 2004; ZONANA-NACACH, YAÑEZ e JIMÉNEZ-BALDERAS e CAMARGO-CORONEL, 2007; DiFRANCESCO, HOLLAND, RIS, 2007; BENEDICT, SHUCARD, ZIVIDINOV, 2008). Diferenças são explicadas em parte em decorrência de fatores, ligados ao protocolo de investigação ou características da doença ou do paciente. A sensibilidade e especificidade da bateria neuropsicológica (NPC) usada, a forma da EM, o tempo de doença e achados de neuroimagem são alguns destes fatores que interferem com os resultados dos testes (STURN, 2007).

Outros fatores que interferem no desempenho dos pacientes na avaliação cognitiva e na prevalência dos DC podem ser enumerados: 1-Presença anormal da APoE, com aumento da perda neuronal (N-Acetil-de-Aspatato (NMDA) e depressão (MALTHIIESEN, JONSSON, TSCHERNING, 2006; LAPTEVA, NOWAK, YARBORO, 2006;; JULIAN, MELUZZI e MOHR, 2007; UKKONEN, VAHVELAINEN, HÄMÄLÄINEN et al, 2009); 2-Tipo de teste ou bateria de testes NPS usados, que diferem em sensibilidade e especificidade (KOZORA, ELLISON e WEST, 2004; SEPULCRE, VANOTTI, HÉNADEZ et al, 2006; SCHERER, 2007; CLAEISSON, YTTERBERG, JOHANSSON, ALMKVIST et al, 2007); 3-Tratamentos ou intervenções em que os pacientes estão fazendo uso durante o momento da avaliação (STEENS, STEUP-BEEKMAN, BOSNA et al, 2005; TUMANI e UTTNER, 2007); 4-Idade (McALLISTER, BELMAN, MILAZZO et al, 2005; BANWELL e ANDERSON, 2005; DiFRANCESCO, HOLLAND, RIS et al, 2007); 5-Tipo de evolução ou forma da EM e tempo de doença (HUIJBREGTS, KALKERS e SONNEVILLE, 2004).

As técnicas convencionais de ressonância magnética (c-MRI) e as novas técnicas de imagem: imagem por transferência de magnetização (MTR), imagem por espectroscopia de próton (H-MRS), imagens em difusão e perfusão (DWI e PWI), ressonância funcional (fMRI), tomografia por emissão de pósitron (PET) e tomografia por emissão de fóton único (SPECT) revolucionaram a visão e o conhecimento dos mecanismos que estão associados aos DC em doenças inflamatórias auto-imunes e degenerativas (KAO, HO, LAN et al, 1999; KARASSA, IOANNIDIS, BOKI et al, 2000; HUIZINGA, STEFAN, STEENS et al, 2001; AXFORD, HOWE, HERON et al, 2001; LOPEZ-LONGO, CARO e ALMOGUERA, 2003;

HANDA, SAHOTA e KUMAR, 2003; PETERSON, HOWE, CLARK et al, 2003; BOSNA, STEENS, PETROPOULOS et al, 2004; GOVONI, CASTELLINO, PADOVAN et al, 2004; APPENZELLER, AMORIM, RAMOS et AL, 2006; APPENZELLER, COSTALAT, LI et al, 2006; EMMER, STEUP-BEEKMAN, STEENS et al, 2008; APPENZELLER, PIKE e CLARKE, 2008; JUNG, CAPRIHAN, CHAVEZ et al, 2010).

Anormalidades na RM estão relacionadas com lesão tecidual, e as características de cada técnica podem prever uma doença mais benigna ou de evolução mais catastrófica. Estudos específicos de técnicas de RM e outras técnicas podem medir a regeneração e efeitos dos medicamentos em estudos nos protocolos clínicos ((FILIPPI, YOUSRY, ROCCA et al, 1998; GRIFFIN, DEHMESKI, CHARD et al, 2002; McFARLAND, BARKHOF, ANTEL et al, 2002; LEIGH, OSTUNI, PHAM et al, 2002; BONESCHI, ROVARIS, COMI et al, 2004; GE, LAW, JONHSON et al, 2005; OTADUY, CALLEGARO, BACHESCHI et al, 2006; FILIPPI e ROCCA, 2007; VRENKEN, POUWELS, ROPELE et al, 2007; TEDESCHI, DINACCI, COMERCI et al, 2009; BENEDETTI, ROVARIS, ROCCA et al, 2009; ROVARIS, BARKHOF, CALABRESE et al, 2009; van den ELSKAMP, KNOL, VRENKEN et al, 2010; MESAROS, ROCCA, SORMANI et al, 2010; FILIPPI e ROCCA, 2010; FOX, CRONIN, LIN et al, 2011).

Atrofia cerebral difusa ou regional (corpo caloso, hipocampo, amígdala, gânglio basal e dos lobos frontal/parietal) são relacionados com os DC em LES e EM (APPENZELLER, RONDINA, LI et al, 2005; EMMER, GROND, STEUP-BEEKMAN et al, 2006; APPENZELLER, CARNEVALLE, COSTALLAT et al, 2006; AUDOIN, IBARROLA, MALIKOVA et al, 2007; CALABRESE, RINALDI, GROSSI et al, 2010). As lesões da substância branca (WMHs), podem ser atualmente evidenciadas e são úteis no acompanhamento e prognóstico dos DC e explica em parte a heterogeneidade destas alterações (MORTILLA, ERNINI, NISTRI et al, 2003; CSÉPÁNY, BERECZKI, KOLLÁR et al, 2003; AINIALA, DASTIDAR, LOUKKOLA et al, 2005; STEENS, BOSMA, STEUP-BEEKMAN et al, 2006; BICAKCI, OZBEK, BICAKCI et al, 2008).

Medidas de volume e natureza das lesões cereais são causas de incapacidade e são responsáveis pelo aumento da pontuação na escala expandida de incapacidade funcional (EDSS) e das escalas que estabelecem gravidade, atividade e seqüela do LES (TRABOULSSE, DEHMESHI, PETERS et al, 2003; POONAWALLA, DATTA, JUNEJA et al, 2010; ROVARIS, ROCCA, BARKHOF et al, 2011).

A presença da regulação diminuída das terminações nervosas colinérgicas e do fator de crescimento neuronal (NGF) e a presença de anticorpos antifosfolípide são recentes descobertas das causas dos DC nos pacientes de LES e EM (D'INTINO, PARADISI, FERNANDEZ et al, 2005; TEKTONIDOU, VARSOU, KOTOULAS et al, 2006; HORSTMAN, JY, BIDOT et al, 2009).

O comprometimento precoce, nos estágios iniciais da EM clinicamente definida (CDMS), mas síndromes clínicas isoladas (CIS) e nas síndromes radiologicamente definidas (RDMS) (LEBRUN, BLANC, BRASSAT et al, 2010; KHALIL, ENZINGER, LANGKAMMER et al, 2011) , com uma prevalência de até 57% e abre uma discussão sobre a necessidade de um diagnóstico seguro e precoce, bem como, o tratamento (O'RIORDAN, THOMPSON, KINGSLEY et al, 1998; BREX, O'RIORDAN, MISZKIEL et al, 1999; SAILER, O'RIORDAN, THOMPSON et al, 1999; BREX, MISZKIEL, O'RIORDAN et al, 2001; DALTON, BREX, JENKINS, 2002; CHAMPS STUDY GROUP, 2002; McFARLAND, 2002; TINTORÉ, ROVIRA, RIO et al, 2003; MILLER, BARKHOF, MONTALBAN et al, 2005; KORTEWEG, TINTORÉ, UITDEHAAG et al, 2006; ROVIRA, SWANTON, TINTORÉ et al, 2009; MONTALBAN, TINTORÉ, SWANTON et al, 2010; PELIDOU, GIANNOPOULOS, TZAVIDI et al, 2008).

Depressão, fadiga, ansiedade e outros distúrbios emocionais e psiquiátricos são fatores que não podem de ser desconsiderados por sua influência na qualidade de vida dos pacientes de LES e EM, por serem fatores de piora no desempenho cognitivo e por serem manifestações precoces na evolução das doenças ou mesmo antecederem o diagnóstico (FRUCHWALD, LOEFFLER-STASTKA, EHER et al, 2001; CHIARAVALLOTI e DeLUCA, 2003; SIEGERT e ABEMETHY, 2005; KOZORA, ELLISSON e WEST, 2006; FEINSTEIN, 2007; KOCH, MOSTERT,

HEERINGS, UYTENBOOGAART et al, 2008; ARNET, BARWICK e BEENEY, 2008). É necessária uma melhor investigação, usando as escalas existentes e construindo novos paradigmas para diagnosticar, tratar e reabilitar estas manifestações (AMATO e ZIPOLI, 2003; DORAISWAMY, STEPHEN e RAO et al, 2004; RIECKMANN, 2005; THOMPSON, 2005; WALLIN, WILKEN, TURNER et al, 2006) FREEDMAN, 2009; TOMASSINI, JOHANSEN-BERG, LEONARDI, 2011).

A avaliação cognitiva de pacientes de EM e LES precisa ser específica e adaptada ao tipo de acometimento neuronal. Hoje é bem conhecido ser a integridade das fibras da substância branca essencial para o funcionamento cognitivo e que conexões cortico-subcorticais controlam o processamento de informação da fala e as conexões fronto-parietais e fronto-temporais são responsáveis pela atenção, memória e processos executivos (PLOHMANN, KAPPOS, THORDAI et al, 1998; LaPOINTE, MAITLAND, ADRIENNE et al, 2005; CALABRESE e GALLO, 2009).

Qualquer protocolo que se proponha a investigar DC no LES e EM deve avaliar os domínios cognitivos: 1- nível intelectual, 2- funções de atenção, 3- função de memória, funções executivas (incluindo a solução de problemas e planejamento), 4- afasia, apraxia e neglet, 5- emoção e afetividade (BENEDICT e ZIVADINOV, 2007).

Atualmente as baterias mais usadas na avaliação da EM e que se mostrara com maior sensibilidade e especificidade são: *9 Hole peg test* (9-HPT), o *face symbol test* (FST), associado a bateria do *brief repeatable battery neuropsychology test* (BRB-N). O BRB-N compreende os seguintes testes: *selective reminding test* (SRT), *spatial recalls test* (SPART), *symbol digital modalitiesTest* (SDMT), *paced auditory serial addition* (PASSAT) e Word List Regeneration (WLG) (SCHRER, PENNER, ROHR et al, 2000; BORINGA, LAZERON, REULING et al, 2001; WILLIAMS, O'ROURKE, HUTCHINSON et al, 2006).

O inventário de Depressão (BDI) e o Inventário de Ansiedade (BAI) é o mais usado para verificar a prevalência e gravidade ds sintomas depressivos e ansiosos (BECK, WARD, MENDELSON, 1961; BECK, EPSTEIN, BROWN et al, 1988; CUNHA, 2001).

Toda esta bateria de exames já é realizada formalmente no Brasil, e com validação na população Brasileira (TILBERY, MENDES, BARBOSA e et al, 2005; CUNHA, 2001)

A bateria de testes, BRBN, foi desenvolvida por um grupo de estudo de função cognitiva da Sociedade Nacional de Esclerose Múltipla e consiste de 23 testes, resultando de 31 índices, escolhidos de acordo com as diretrizes de Pesquisa Neuropsicológica em EM (RAO, BERNARDIN, 1991 e PEYSER, RAO, LAROCCA e et al, 1990). Rao, Bernardin, 1991, em seus resultados concluíram que os testes mais sensíveis para a detecção de anormalidades cognitivas da EM foram: Teste de recordação espacial 7/24, Associação Controlada Oral de Palavras, PASSAT e o Teste Seletivo de Recordação. Eles apresentaram uma sensibilidade de 71% e especificidade de 94% de discriminação de pacientes com EM, com ou sem alterações cognitivas.

Modificações de alguns testes e uma extensão de outros testes, resultou no BRB-N que consiste em 5 testes: SRT, SPART, SDMT, PASSAT e WLG. Para evitar o efeito de treinamento com o uso longitudinal, 2 versões paralelas foram contruídas: A e B para todos os os subtestes individuais.

Valores Normativos foram primeiramente realizados em uma população de 140 voluntários saudáveis por BORINGA e cols, 2001 e são a referência que usamos nesta pesquisa, por estarem validadas para a população brasileira, inclusive usadas em “*trials*” de avaliação de cognição.

O primeiro teste da bateria BRBN, o SRT mede o aprendizado verbal e a memória durante uma lista de palavras por seis tentativas. Esta lista consiste de 12 palavras em que o examinador lê na velocidade de uma palavra por 2 segundos e a pessoa que está sendo testada é instruída a lembrar de todas elas. Em cada tentativa subsequente, somente as palavras esquecidas são repetidas e após 15 minutos após a última tentativa, e após a realização do PASSAT, a pessoa é questionada a lembrar de toda a lista. Ele avalia desta forma a memória imediata e a tardia e recuperação da memória tardia. O escore é dividido em SRTL: total de palavras nas 6 tentativas, CLTR: é o total de palavras recordadas em todas as

tentativas e a pontuação do SRTD é o total de palavras recordadas após um período de tempo.

O SPART foi desenvolvido para testar a memória visoespacial pelo aprendizado consecutivo e a recordação tardia. O escore é dividido em SPARTT que é a soma de recordações nas 3 tentativas e SPARTD é a recordação após um período de tempo.

O SDMT examina a atenção sustentada e concentração. São mostrados 9 símbolos que são enumerados de 1 a 9 e a pessoa por 90 segundos deve associar o símbolo ao seu número. O escore é o número de substituições corretas.

O PASSAT é a medida de atenção sustentada e a velocidade de processamento, adicionando pares de dígitos apresentados em duas velocidades. A pessoa deve somar o número à soma dos dois anteriores por informação verbal. É realizado em duas tentativas, sendo que na primeira os números são falados a cada 3 segundos e, na segunda a cada 2 segundos. O escore é a soma das 2 tentativas (PASSAT3 e PASSAT2)

O WLG testa a fluência verbal, e mede a produção espontânea de palavras, após ser dado um tipo, por exemplo, animais, por um período de tempo (90 segundos).

O 9- HPT mede tempo para execução motora com membros superiores. A pessoa deverá colocar 9 pinos nos furos oficiais de um tabuleiro com medidas específicas, contendo 15 orifícios. É feita 2 tentativas com a mão dominante e duas com a mão não dominante, sendo cronometrado o tempo gasto nas duas tentativas de cada mão.

O BAI é um instrumento que fornece informações sobre as propriedades psicométricas. O BAI é uma escala de auto-relato, mede a intensidade de sintomas de ansiedade. O inventário é constituído de 21 itens que são “afirmações descritivas de sintomas de ansiedade” e que devem ser avaliados pela pessoa com referência a si próprio, em uma escala de 4 pontos, e conforme o manual refletem níveis de gravidade crescente de cada sintoma.

O BDI foi um dos primeiros instrumentos para medir a intensidade da depressão. Não foi preocupação desses autores, com a escala, poder realizar o diagnóstico de quadros específicos de depressão, mas antes, criar uma medida de intensidade de sintomas e atitudes que poderiam ser vistos em diferentes doenças, sendo constituída de 21 itens, cada um com 4 alternativas, que representam graus crescentes de gravidade.

Esta revisão dos aspectos clínicos, laboratoriais, de imagem, neuropsicológicos e emocionais permitiu dimensionar aspectos importantes que envolvem as duas doenças.

3 JUSTIFICATIVA

Em 85% dos adultos jovens, EM inicia-se com CIS e pode apresentar-se com lesão do nervo óptico, tronco encefálico e medula espinhal (MILLER, BARKHOF, MONTALBAN et al, 2005, MASTORODEMOS, MAMOULAKI, KRITIKOS et al, 2006, SWANTON, FERNANDO, DALTON et al, 2010). A definição de CIS trouxe um dilema diagnóstico, desde que a maioria destes sintomas pode ser também uma característica ou a primeira manifestação de várias doenças inflamatórias, incluindo, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Sjögren, doença de Behcet, anticorpo antifosfolípide, antes que se desenvolvam as outras características destas doenças (MILLER, BARKOF, MONTALBAN et al, 2008; THEODORIDOU, SETTAS, 2006).

EM, por outro lado, pode apresentar em sua evolução ou avaliação inicial, a presença de auto-anticorpos em até 80%, quando exaustivamente pesquisado (RUDICK, 2004; PELIDOU, GIANNOPOULOS, TZAVIDI, 2008).

Relatos isolados de pacientes com diagnóstico de EM por longo período e desenvolvendo, posteriormente, outros sintomas de LES, associado ou não com APL, SS e DB (BERK, SLOAN, FRETZIN, 1988; PELIDOU, GIANNOPOULOS, TZAVIDI et al, 2007; HUTCHINSON e BRESHNIHAN, 1983) e a nossa prática clínica, têm mostrado que existem fatores comuns e específicos no diagnóstico, na evolução e que merecem ser avaliados. A interseção destas três enfermidades, LES, APL/ACL e EM é um campo de investigação e provoca discussões e questionamentos atuais (FERREIRA, D'CRUZ, HUGHS, 2005; HORSTMAN, WENCHE, BIDOT et al, 2009).

A evidência de uma variante genética de EM (mutação TNFRSF1A R92Q) que é considerado ser uma mutação de baixa penetrância e, portanto, com sintomas muito mais leves que outras mutações, originando uma síndrome ligada ao receptor 1 do fator de necrose tumoral (TRAPS), caracterizada por ataques de febre, mialgia, dor abdominal, mialgia, eritema de pele, artralgia e envolvimento da rinofaringe com faringite, conjuntivite e edema periorbital que tem duração de dias ou semanas (KÜMPFE, HOFFMAN, PELKOFER, 2008), em parte pode explicar porque muitos pacientes de EM reclamam de sintomas gerais ou apresentam sintomas que são

atípicos do envolvimento exclusivo do SNC. A presença de alterações de pele, artralgia, fenômeno de Raynaud, uveíte, queda de cabelos e dor não neuropática, entre outros sintomas (MEISLER, TOMSAK, KHOURY et al, 1999; JAGER, JIA, WANG et al, 2009; O'CONNOR; SCHWID, HERMANN et al, 2007; KÜMPFEL, HOFFMANN, PELLKOFER et al, 2008) pode dificultar o diagnóstico e atrasa-lo em até 10 anos (KÜMPFEL, HOFFMANN, PELKOFER et al, 2008).

Em decorrência, em primeiro lugar, da constatação na prática clínica de explicar certos sintomas sistêmicos da EM e, da ocorrência de alguns casos específicos de dificuldade em estabelecer a doença (LES, APL/ACL, EM ou em conjunto), associado com relatos da literatura mundial, como descrito acima e com a necessidade de estabelecer com maior rapidez e segurança a doença do paciente, é que este estudo propôs a caracterização demográfica (sexo e idade), clínica (tempo de doença, sistemas funcionais, EDSS e alterações cognitivas e emocionais), de imagem (RM convencionall), pesquisa de auto-anticorpos (FAN, anti-DNA, LAC, ACL, anti-ENA) e LCR (ptnas, glicose, IgG no sangue e LCR e BO) das duas enfermidades e compará-las.

Existe na literatura mundial uma carência na definição da SD do LES-NP e, portanto, torna-se oportuno a comparação dos achados clínicos-laboratoriais e de imagem por RM convencional, protótipo da doença desmielinizante do SNC.

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

- Comparar os pacientes de Lúpus Eritematoso Sistêmico, com comprometimento do SNC e a Esclerose Múltipla (EM) atendidos no HC/FM/UFG, Goiânia/Go, de 2009 a 2010, segundo os aspectos demográficos (sexo e idade), clínicos (tempo de doença, sistemas funcionais e EDSS), laboratoriais (autoanticorpos), de imagem (RM convencional) e neuropsicológicos (cognitivo e emocional).

4.2 ESPECÍFICOS

- Descrever os aspectos demográficos, clínicos, e antecedentes pessoais e familiares em LES e EM e comparar os resultados.
- Descrever os aspectos clínico-laboratoriais, de imagem dos pacientes com LES e EM e comparar os resultados.
- Descrever os aspectos neuropsicológicos e sintomas depressivos e de ansiedade, associada com parâmetros de RM, em pacientes de LES e EM e comparar os resultados.

5 METODOLOGIA

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA PESQUISA

O método do estudo foi baseado na prevalência levantada na literatura e a constatação na prática clínica, da ocorrência de envolvimento neurológico do LES com características semelhantes ao da EM e a manifestação na EM de sintomas e sinais sistêmicos, comuns as doenças inflamatórias coma presença de auto-anticorpos.

É um estudo epidemiológico, analítico, transversal, comparativo de LES e EM da área das Ciências da Saúde.

O presente estudo foi realizado nos ambulatórios e enfermarias de lúpus eritematoso sistêmico e esclerose múltipla do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina (FM) da Universidade Federal de Goiás (UFG).

A cidade de Goiânia/Go/Brasil, situa-se na latitude - 16°40'43", longitude - 49°15'14" e altitude de 743 mm. A cidade possui 1.256.514 habitantes (CENSO, 2010), sendo o décimo segundo município mais populoso do Brasil. A Região Metropolitana de Goiânia possui 2.172.497 habitantes, o que a torna a décima região metropolitana mais populosa do país (SISTEMA IBGE, 2007).

Goiânia tem a maior área verde por habitante do Brasil, e no mundo perde apenas para Edmonton no Canadá (<http://pt.wikipedia.org/wiki/Goi%C3%A2nia>). Sua localização central, torna-a privilegiada quanto ao acesso de todo o Brasil e seu clima temperado todo o ano (média 22°) a torna uma cidade agradável.

O HC-UFG sendo de referência em vários setores, atende todo o município e as cidades do estado bem como dos estados vizinhos.

Figura 9: Localização Geográfica da Cidade de Goiânia no Estado de Goiás



Fonte: <http://geluti.com.br/2010/index-album.html>

5.1.1 Dados da pesquisa

O protocolo assim composto foi encaminhado ao Comitê de ética do HC/FM/UFG, juntamente com o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), sendo aprovado pelo mesmo conforme o Protocolo nº CEPMHA/HC/UFG N° 135/09 (Anexo 1).

Os dados para avaliação foram obtidos dos prontuários e de protocolo específico para pesquisa, contendo:

1. Dados demográficos: idade e sexo
2. Manifestações clínicas: tempo de doença e sistemas funcionais
3. Escala de Incapacidade Expandida (EDSS).
4. RM do SNC
5. Avaliação Neuropsicológica.
6. Resultados de exames de laboratório gerais imunológicos: FAN, anti-DNA, anti-ENA, anticoagulante lúpico (LAC), anticardiolipina (ACL).
7. Análise do Líquor (LCR): proteínas, glicose, IgG no líquido e sangue e bandas oligoclonais (BO) no sangue e líquido.

5.2 AMOSTRA DA POPULAÇÃO

Foram selecionados os pacientes do ambulatório de LES do HC hospitalizados no período de 2009 e 2010, consecutivamente e que apresentaram quadro neurológico agudo ou tinham história prévia de comprometimento neurológico. Desta forma foram selecionados 64 pacientes com LES. Destes 47 pacientes responderam ao questionário de antecedentes pessoais e familiares, 55 ao questionário de sintomas gerais e neurológicos, 41 fizeram ressonância, 42 foram encaminhados para o exame neuropsicológico e 19 fizeram exame de líquido.

Os pacientes com EM, foram selecionados do CRIEM do HC que compareciam para consulta médica ou tiveram participação nas atividades ligadas ao centro. Foram selecionados 178 pacientes. Destes 110 preencheram o questionário de antecedentes pessoais e familiares, 105 preencheram o questionário de sintomas gerais e neurológicos, 100 apresentaram sua ressonância, 54 foram encaminhados para a avaliação neuropsicológica e 34 fizeram exame de líquido.

Eram convidados pela pesquisadora a participarem da pesquisa com a apresentação do TCLE. Após o aceite do paciente em participar da pesquisa e assinatura, seguiam-se os procedimentos.

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

5.3.1 Critérios de Inclusão

1. Pacientes com LES ou EM, segundo os critérios acima e que aceitaram assinar o TCLE. Para pacientes menores de 18 anos, os representantes legais, assinaram o TCLE, juntamente com os pacientes.
2. Pacientes com manifestação neurológica e diagnóstico de LES, baseado nos critérios do ACR para LES (Anexo 3).
3. Pacientes com EM que preencheram os critérios de McDonald de 2005 para EM (Anexo 4).

5.3.2 Critérios de Exclusão

1. Pacientes que por algum motivo clínico ou pessoal não preencheram os critérios acima mencionados.

5.4 PROCEDIMENTOS

Os participantes da pesquisa tiveram seus dados registrados em questionário (Anexos 5 e 6). Foram realizados exames neurológico, neuropsicológico, de ressonância magnética e laboratorial.

5.4.1 Questionário demográfico e de antecedentes pessoais e familiares (Anexo 5)

O questionário coletou dados pessoais de história pregressa. Foi preenchido por 3 estudantes de enfermagem após orientação sobre protocolo da pesquisa dos mesmos. Aplicou-se um pré-teste a um grupo de pacientes para definir a calibração.

5.4.2 Questionário com os sintomas (Anexo 6)

Este questionário pesquisou por sintomas simples referentes às duas doenças e foi auto-aplicativo, pois o paciente apenas respondia sim ou não e quando havia ocorrido as alterações. Teve também a função de avaliar a própria percepção do paciente sobre seus sintomas.

5.4.3 Exame Neurológico

O exame neurológico, baseado nos sistemas funcionais (Anexo 7) e então pontuado no EDSS (Anexo 8), foi realizado exclusivamente pela pesquisadora.

Esta escala foi desenvolvida a partir da necessidade de se verificar o comprometimento neurológico inicial e sua evolução. Ela varia de 0 a 10 (KURTZKE, 1983). A figura 8 exemplifica limites do EDSS.

Figura 10: Intervalos Determinantes na Pontuação do EDSS

Escore	
0 a 3.5	Avalia o grau de disfunção dos sistemas funcionais
4.0 a 5.5	Avalia distúrbios da marcha
6.0 a 7.0	Dependência de algum tipo de auxílio durante a marcha.
7.5	Perda da capacidade de deambulação
8.0 a 9.0	Disfunção das extremidades superiores
9.0 a 9.5	Disfunções bulbares
10.0	Morte

Fonte: SHARRACK & HUGHES, 1995; WINGERCHUCK, 1997.

5.4.4 Ressonância Nuclear Magnética

A RM foi realizada em dois serviços de imagem da cidade, Clínica da Imagem e Centro de Referência em Reabilitação Dr Henrique Santilo (CRER). Os pacientes foram submetidos ao protocolo convencional de protocolo de RM com varredura na linha de base utilizando aparelho de 1.5T Phipps Magnetom scanner (Philips, Eindhoven, Holanda), de acordo com o *Consortium of Multiple Sclerosis Centers Magnetic Resonance Imaging working group standard recommendations* (SIMON JH, LI D, TRABOULSEE A et al, 2006), incluindo uma pré-axial e pós Gd T1W, sagital T1W e FLAIR, axial T2W e FLAIR. Todos os MRI foram analisados pelo mesmo examinador, e, ao estudo de base, os dados foram comparados aos de um radiologista cego, para alcançar reprodutibilidade.

Os exames foram realizados por um mesmo técnico em cada um dos serviços, analisados pela pesquisadora e conferidos por um radiologista.

Na RM analisou-se.

Tipos de RM: RM de crânio (RMC); RM de medula cervical (RMMC); RM de medula dorsal (RMMD) e RM de medula lombo-sacra (RMMLS).

Tipos de anormalidade: atrofia cerebral, infarto, hemorragia, desmielinizante, gliose ou outros

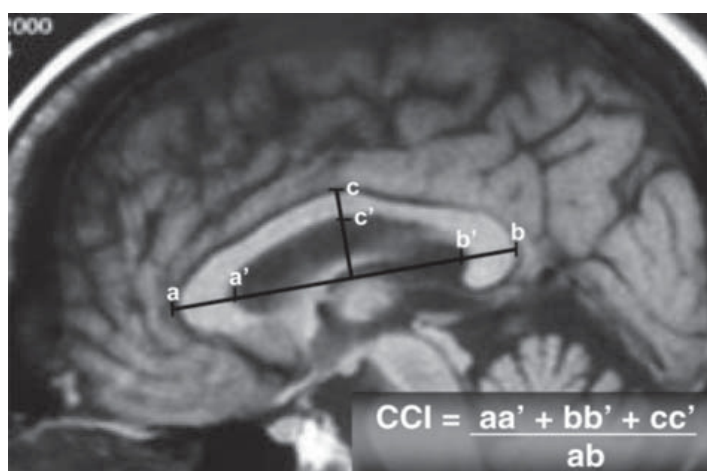
Quanto a distribuição: focal, multifocal e/o difusa.

Quanto a localização foi dividida em substância branca profunda: frontal, temporal, occipital e em regiões específicas: periventricular, justacortical, corpo caloso, no tronco encefálico, cerebelo, medula espinhal.

A atrofia cerebral foi medida indiretamente pela verificação do índice de corpo caloso (ICC) (FIGUEIRA, SANTOS, FIGUEIRA et al, 2007). Índice de corpo caloso (ICC) foi obtida em uma imagem melhor T2W convencionais mid-sagital, usando um

simples sistema semi-automatizado ortogonais, desenhando uma linha reta de maior diâmetro ântero-posterior do CC e uma perpendicular à sua linha média, devido a pontos de a, b e c (Fig. 11). Anterior (aa'), posterior (bb') e média (cc') e segmentos de CC foram medidos e normalizados para o seu maior diâmetro ântero-posterior (ab). Os valores obtidos foram coletados em planilha de excel e comparados entre grupo de pacientes com LES-DS e EM, bem como com os testes de bateria NPS.

Figura 11: Índice de Corpo Caloso (ICC)



Fonte: FIGUEIRA, SANTOS, FIGUEIRA et al, 2007

5.4.5 Exame Neuropsicológico

A avaliação NPS foi realizada por duas especialistas em neuropsicologia, previamente informadas sobre o protocolo da pesquisa.

O protocolo escolhido foi baseado nos achados da literatura, com testes de fácil entendimento dos pacientes e com grande sensibilidade e especificidade para detectar alterações em portadores de EM.

Foi aplicado o questionário de depressão e ansiedade de Beck o qual avalia sintomas depressivos e serve como “*screening*” para a realização de uma entrevista estruturada para o Manual de Diagnostico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM-IV) – Transtornos do Eixo I (SCID – I/P) (AMARAL, JARDIM, BRASIL, 2007).

Toda a avaliação seguiu normas pré-estabelecidas, conforme delineadas no Anexo 9.

O protocolo compreendeu uma bateria NPS breve e reduzida (BRB-N) (BORINGA e cols, 2001). A BRB-N consistiu em:

- Teste de recordação seletiva (SRT): SRTL/SRTC/SRTD (Anexo 10)
- Teste de recordação espacial (SPART): SPARTT/SPARTD (Anexo 11)
- Teste de modalidades de símbolos em dígitos (SDMT) (Anexo 12)
- Teste auditivo compassado de audição seriada (PASSAT) (Anexo 13)
- Geração de lista de palavras (WLG) (Anexo 14)
- Teste dos 9 pinos no buraco (9 – HPT)
- Pré teste do FST (Anexo 15)
- Teste de reconhecimento de Faces (FST) (Anexo 16)
- Inventário de ansiedade (BAI) (Anexo 17)
- Inventário de depressão (BDI) (Anexo 18)

PROCEDIMENTO DA AVALIAÇÃO:

Toda esta bateria foi realizada em uma única seção, com duração aproximada de 50 a 60 min. e sempre foi realizada em uma sequência pré-estabelecida. Para afastar problemas de visão graves ou problemas de incapacidade tão acentuados que poderiam prejudicar a realização do protocolo, foram realizados pré-testes para verificar a existência de alterações importantes que podem prejudicar a realização dos testes.

A seguir então, toda a sequência do procedimento.

Inicialmente os sujeitos a serem avaliados eram esclarecidos sobre a natureza do exame, sua finalidade e a duração da bateria. Após o seu consentimento, passava-se para a segunda etapa do protocolo.

Realizou-se primeiro um pré-teste com o FST (FST Pretest), em que o examinado é solicitado a copiar o mais rápido possível os símbolos apresentados, com

duração máxima de 30 segundos (*Hand function*). Os que realizaram com sucesso esta tarefa, foram solicitados a fazer uma leitura do cartão de correção de visão para perto binocular (*Near-Vision With Near Correction Binocular*). Nesta prova eles leram uma sequência de números com o uso de óculos se for o caso, pois os indivíduos têm que ter uma visão de 75% ou mais para realizarem o FST. Neste teste foi apresentado um cartão com 9 modelos de faces e seus respectivos símbolos e os avaliados foram instruídos a ligarem o símbolo com a face. A pontuação medida pela quantidade de associação correta e o tempo de realização da prova (no máximo 300 segundos). Em seguida era aplicada a bateria de testes do BRB-N.

O primeiro dos sub-testes a serem realizados foi a lista de 12 palavras (SRT). O avaliador inicialmente intruiu sobre o procedimento, composto de uma lista de 12 palavras para a pessoa ler e guardar o máximo que puder e em seguida diga as palavras. O examinador repetiu somente as palavras esquecidas e pediu novamente que diga as palavras. Este procedimento é realizado 6 vezes e foi pontuado pelo número de palavras lembradas. Passa-se ao sub-teste seguinte (SPART), onde foi mostrado um tabuleiro com 36 quadrados e foi colocado 10 peças em lugares pré-determinados e o sujeito avaliado teve 10 segundos para memorizar e foi retirado o tabuleiro para que se proceda a montagem. A atividade foi repetida por mais 2 vezes e a pontuação foi realizada por peças memorizadas nas três tentativas.

Em seguir, realizou-se o SDMT. O teste é composto de 9 números que são associados a 9 símbolos. O indivíduo é orientado a memorizar os 9 números associados aos 9 símbolos, realizando um exercício de associação e depois ele falou em um período de 90 segundos o máximo de números quando foi mostrado o símbolo. A pontuação foi dada com a contagem de acertos no tempo determinado.

A próxima avaliação é o PASSAT, teste que compreende um CD com uma sequência de números que é dita de 3 em 3 segundos e a pessoa deve somar o último número com a soma dos dois anteriores. Antes do exame propriamente dito, faz-se um treino com o sujeito. A pontuação é a quantidade de acertos no tempo estabelecido.

Nesta etapa da bateria foi solicitado que o avaliado lembrasse as 12 palavras (SRTD), reconstruísse o tabuleiro (SPARTD) e, após, foi realizado o WLG, na qual foi dado uma categoria, por exemplo, frutos, animais, vegetais e um tempo de 90 segundos para que a pessoa diga o maior número de palavras ligadas a categoria, não sendo permitido repetições, diminutivos ou o gênero oposto ao que já foi falado. A pontuação depende do número de palavras corretas geradas.

Na próxima avaliação foi fornecido um tabuleiro com 15 orifícios e nove pinos e foi solicitado que a pessoa encaixasse os pinos nos buracos o mais rápido possível, 2 vezes com a mão dominante e 2 vezes com a mão não dominante e, também, retirá-los. A pontuação depende do tempo gasto para realizar o teste.

O inventário de depressão e ansiedade de Beck é entregue para que a pessoa escolha a melhor opção das situações colocadas, levando em consideração a última semana. Se o examinado tem dificuldade para ler ou não sabe ler, é lido pelo avaliador para que seja escolhida a melhor opção. Nesta pesquisa o inventário de depressão e ansiedade foi lido para os participantes.

5.4.6 Exames Laboratoriais e de LCR

O exame de LCR foi colhido em ambiente hospitalar, na enfermaria se o paciente estivesse internado ou ambulatorialmente em consultas pré-agendadas.

Foi realizado pela pesquisadora ou neurologista habilitado do serviço de neurologia do HC/FM/UFG, seguindo protocolos já bem definidos na literatura (ZETTI e TUMANI, 2005). O material colhido foi analisado por neurologista especialista em LCR.

A técnica de verificação de bandas oligoclonais foi realizada por especialista neurologista na área de LCR e o método de verificação foi a focalização isoelétrica e imunoeletroforese de alta resolução como descrito na monografia de defesa de Tese MACIEL e DAMASCENO, 2002.

PROCEDIMENTO:

Foi realizado por profissional treinado e experiente, seguindo protocolos já bem definidos na literatura (ZETTI e TUMANI, 2005).

A técnica de colheita de LCR pode ser dividida nas seguintes etapas:

1. Posicionamento do paciente em decúbito lateral ou sentado.
2. Assepsia das costas do paciente com éter e polvidine a
3. Anestesia local com Xilocaína 2% sem adrenalina no espaço intervertebral lombar (L) de L3-L4 ou/e L4-L5.
4. Procedimento de punção lombar com agulha descartável de com bisel afilado do tipo Quincke, tomando-se o cuidado de orientar o bisel na posição vertical para impedir a laceração da dura mater e evitar complicações em decorrência de sintomas decorrentes da pressão intratecal baixa.

Após a punção o paciente permaneceu deitado, com a posição da cabeça no mesmo nível do corpo, pelo período de tempo de no mínimo 40 minutos e foi incentivado a tomar líquidos. Assim que liberado foi orientado a ficar até o final do dia deitado sem travesseiro e ingerir líquidos o máximo possível.

5. Juntamente com a colheita do LCR, foi colhido sangue por enfermeira habilitada ou técnico de laboratório, em frasco sem coagulantes e procedido a centrifugação para separação do soro para realização de BO, dosagem de IgG, proteínas totais e glicose pareadas no sangue e LCR.

5.5 ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo assim composto foi encaminhado ao Comitê de ética do HC/FM/UFG, juntamente como termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), sendo aprovado pelo mesmo conforme Protocolo nº CEPMHA/HC/UFG N° 135/09 (Anexo 1).

O TCLE (Anexo 2) contém explicações sobre a natureza da pesquisa, sobre os procedimentos, quem irá realizá-los, bem como, os seus riscos inerentes.

Segundo a experiência da pesquisadora, o risco dos procedimentos, exceto a punção lombar, a utilização do meio de contraste nos exames de RM, quando se utiliza a injeção de gadolínio em relação a possibilidade de danos, foi classificada como de baixo risco associado. Não foi detectado durante o período da pesquisa nenhum dano ou prejuízo para os participantes, mesmo aos que se submeteram a punção lombar e aos outros exames.

Depois do parecer favorável do CEP e a assinatura do TCLE, procedeu-se a avaliação sistematizada dos pacientes e revisão de prontuários.

5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística de variáveis numéricas usou-se o teste de Mann-Whitney para amostras independentes, pois estas variáveis rejeitaram a hipótese de normalidade (teste de Kolmogorov-Smirnov). Para as variáveis categóricas foi usado o teste do χ^2 ou o teste exato do χ^2 , conforme a necessidade. O pacote estatístico usado foi o SPSS versão 17.0 e o valor de referência foi $p \leq 0.05$.

6 PUBLICAÇÕES

COMPARAÇÃO DO LÚPUS NEUROPSIQUIÁTRICO E ESCLEROSE MÚLTIPLA. ÊNFASE NOS ANTECEDENTES PESSOAIS E FAMILIARES E NAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.

COMPARISON OF NEUROPSYCHIATRIC LUPUS AND MULTIPLE SCLEROSIS. EMPHASIS ON PERSONAL AND FAMILY BACKGROUND AND THE CLINICAL MANIFESTATION

Denise Sisterolli Diniz^I e Nilzio Antônio da Silva^{II}

^I Médica Neurologista, membro titular da ABN, professora assistente II da CM/FM/ UFG, coordenadora do Centro de Investigação, tratamento e Pesquisa em EM (CRIEM).

^{II} Médico, Doutor em Reumatologia. Professor titular do Departamento de Clínica Médica da FM/UFG.

RESUMO

Introdução: o envolvimento do sistema nervoso (SN) pelo lúpus eritematoso sistêmico (LES) foi dividido em 19 síndromes pelo Colégio americano de Reumatologia (ACR). Uma das síndromes neuropsiquiátricas (LES-NP) é a síndrome desmielinizante (SD). Quando o LES inicia com manifestações neurológicas e a ressonância magnética (RM) mostra alterações da substância branca (WMHs) pode existir uma dificuldade em definir o diagnóstico com a esclerose múltipla (EM), situação relatada na literatura mundial. Com o propósito de comparar estas duas entidades se propôs uma avaliação demográfica, de história médica pregressa e familiar e clínica, em amostra de população do HC/FM/UFG na cidade de Goiânia/GO. **Metodologia:** este estudo foi submetido e aprovado pelo CEP/HC/UFG. A amostra inicial foi composta de 64 pacientes com LES-NP e 178 com EM. Destes 47 pacientes com LES-NP e 110 com EM responderam o questionário demográfico e de antecedentes pessoais e familiares; 55 com LES-NP e 105 com EM responderam o questionário de manifestações gerais e neurológicas; 62 com LES-NP e 123 com EM foram avaliados pelo exame neurológico dos sistemas funcionais e pontuados na escala de incapacidade sustentada expandida (EDSS). Em parte desta população, 40 pacientes com LES-NP e 52 com EM, foi investigado os sintomas depressivos com o inventário de Beck (BDI) e em 38 com LES-

NP e 50 com EM foram investigados os sintomas de ansiedade pelo inventário de ansiedade de Beck (BAI). Para as análises estatísticas usou o teste de Mann-Whitney para as variáveis numéricas e os testes do χ^2 e o teste de Fisher para as variáveis categóricas. Utilizou-se o programa estatístico SPSS, versão 17.0 e $p \leq 0,05$.

Resultados: houve diferença quanto a idade e do tempo de doença, maiores na EM. Antecedentes pessoais e familiares de doenças autoimunes não mostraram diferenças entre os pacientes de LES-NP e EM, mas foram superiores a da população em geral, bem como as manifestações de cefaléia e alterações de consciência. A avaliação de sintomas e sinais sistêmicos foi maior no LES e ocorreu em 2,9 a 61, 9% dos pacientes de EM, enquanto os de envolvimento neurológico, superior nos pacientes de EM, porém ocorreu em 9,4% a 76,4% no grupo avaliado de LES-NP. Os sistemas funcionais mais comprometidos nas duas enfermidades foi o motor, visual e mental. O BDI mostrou que pacientes de LES-NP apresentavam escores aumentados, quando se incluía os sintomas orgânicos e o BAI mostrou escores aumentados nos pacientes de EM.

Conclusão: a investigação da história clínica e do exame neurológico e EDSS dos pacientes com LES-NP evidenciou a extensão do envolvimento do sistema nervoso central (SNC), quando comparados com a EM, o protótipo da SD do SNC. Sintomas depressivos e de ansiedade refletem as consequências na vida pessoal, familiar, profissional e social daqueles que possuem uma doença crônica grave e merecem atenção especial.

Palavras-chave:

- Lúpus Eritematoso Sistêmico
- Esclerose Múltipla
- Registros médicos
- Exame neurológico
- Transtornos depressivos e ansiosos

ABSTRACT

Introduction: the nervous system involvement for systemic lupus erythematosus (SLE) was divided into 19 syndromes by American College of Rheumatology (ACR). One of

neuropsychiatric syndromes (NPSLE) is a demyelinating syndrome (DS). When the LES opens with neurological manifestations and magnetic resonance imaging (MRI) shows white matter changes (WMHs), could have a difficulty to define the diagnosis with multiple sclerosis (MS) situation reported in the literature. In order to compare these two entities, this study has proposed a demographic, medical history and clinical assessment, in a sample population of HC / FM / UFG in Goiânia / GO. **Methodology:** This study was approved by the CEP / HC / UFG. Patient data, 64 of NPSLE and 178 of MS. Of these 47 patients with NPSLE and 110 with MS answered the demographic questionnaire and personal and family history, 55 with NPSLE and 105 with MS completed the questionnaire of general and neurologic manifestations, 62 NPSLE and 123 with MS were evaluated by neurological examination of functional systems and scored in the expanded disability of sustained scale (EDSS). In part of this population, 40 NPSLE and 52 MS patients was investigated depressive symptoms with the Beck Depression Inventory (BDI) and 38 NPSLE and 50 MS patients were investigated for symptoms of anxiety by Beck Anxiety Inventory (BAI). Statistical analysis used the Mann-Whitney test for numerical variables and the χ^2 and Fisher's test for categorical variables. The statistical program used was the SPSS, version 17.0 and $p \leq 0.05$. **Results:** there were differences in age and disease duration, higher in MS patients. Personal and family history of autoimmune diseases showed no differences between patients with NPSLE and MS, but was higher than the general population as well as the manifestations of headache, and changes in consciousness. The assessment of systemic signs and symptoms was higher in SLE and occurred in 2.9 to 61, 9% of MS patients, while those about the neurological involvement, higher in MS patients, but occurred in 9.4% to 76.4 % of the NPSLE patients. The functional systems of the nervous system that were most affected in the two diseases were the motor, visual and mental. The BDI showed that NPSLE patients had scores increased when included organic symptoms and BAI scores showed increased in MS patients. **Conclusion:** the investigation of the clinical history, neurological examination and EDSS of the NPSLE patients revealed the extent of involvement of the central nervous system when were compared with MS, the prototype of the demyelinating syndrome. Depressive symptoms

and anxiety reflects the consequences in personal, family, professional and social those have a serious chronic disease and deserve special attention.

Keywords:

- Lupus erythematosus, systemic
- Multiple sclerosis
- Medical records
- Neurologic examination
- Depressive and Anxiety Disorder

INTRODUÇÃO

Lúpus Neuropsiquiátrico (LES-NP) é o termo que designa o comprometimento do sistema nervoso (SN) no lúpus eritematoso sistêmico (LES), e classificado pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR)¹ em 19 síndromes. A prevalência do LES-NP na literatura mundial varia de 10-80%^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15-19} e o sistema nervoso central (SNC) é envolvido em 80 a 90% do total de casos²⁰. Uma das síndromes pouco conhecida e de ocorrência rara é a síndrome desmielinizante²¹.

Quando o envolvimento do SNC é a primeira manifestação do LES e a ressonância magnética (RM) sugere o diagnóstico de lesões desmielinizantes, pode levar a uma dificuldade de separá-la da esclerose múltipla (EM)^{22, 23}. Por outro lado, pacientes com EM podem, em algumas situações, iniciar seus sintomas com manifestações gerais de fadiga, artralgia, dor, depressão, alterações cognitivas e apresentar autoanticorpos nos exames laboratoriais, o que pode atrasar seu diagnóstico em até 10 anos²⁴⁻²⁶.

Em comum, as duas doenças, são autoimunes, são de ocorrência maior em mulheres, acometem preferencialmente a faixa etária adulta jovem, apresentam a evolução em surtos e remissões e os mecanismos imunopatológicos são sobrepostos, com participação do complexo molecular da histocompatibilidade (MHC), classe II.

Em decorrência das dificuldades diagnósticas na prática clínica, das condições sobrepostas as duas doenças ou possíveis comorbidades, se propôs o estudo comparativo de população de pacientes com LES-NP e pacientes com EM, atendidos

no HC/FM/UFG, para a investigação da história médica pessoal, familiar e exame neurológico para avaliar possíveis comorbidades e a existência de marcadores próprios que possam ajudar no diagnóstico diferencial das duas doenças.

METODOLOGIA

O presente estudo foi aprovado pelo CEP do HC/UFG. Foram estudados 178 pacientes com EM e 64 com LES-NP atendidos nos serviços de reumatologia e neurologia do HC/FM/UFG em Goiânia/Goiás/Brasil. O diagnóstico de LES foi estabelecido de acordo com os critérios de classificação do ACR¹ e o diagnóstico de EM foi estabelecido segundo os critérios de McDonald de 2005²⁷. Destes 47 de LES-NP e 110 de EM responderam o questionário de antecedentes pessoais e familiares, 55 de LES-NP e 105 de EM responderam o questionário de sintomas gerais e neurológicos e 62 com LES-NP e 123 com EM fizeram o exame dos sistemas funcionais e EDSS, 40 de LES-NP e 52 de EM responderam o inventário de depressão de Beck (BDI) e 38 de LES-NP e 50 de EM responderam ao inventário de ansiedade de Beck (BAI) ^{28, 29}. Para a psicose ou outros distúrbios psiquiátricos foram indagados por quadro de alucinações, delírios, mudanças cíclicas de humor ou diagnóstico prévio de distúrbios mentais e tratamento. Todas as respostas tabuladas em sim ou não. Para as análises estatísticas aplicou-se o teste de Mann-Whitney para as variáveis numéricas e os testes do χ^2 e teste exato de Fisher para as variáveis categóricas. Utilizou-se o programa estatístico SPSS versão 17.0 e a significância estatística foi atribuída quando $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Os resultados estão distribuídos nas figuras 1 a 2 e tabelas de 1 a 5. A figura 1 mostra a distribuição demográfica dos pacientes segundo a tipologia da doença (LES-NP e EM). A figura 2, segundo aos antecedentes pessoais e familiares. A tabela 1, segundo, os sintomas e sinais sistêmicos, a tabela 2, segundo sinais e sintomas neurológicos, a tabela 3 mostra a frequência de sintomas depressivos e outros distúrbios psiquiátricos na história pregressa e familiares, a tabela 4 mostra os valores da avaliação dos sistemas funcionais e a tabela 5, mostra a pontuação dos sintomas

depressivos e de ansiedade medidos pelo BDI e BAI de pacientes de LES-NP e EM na amostra de pacientes de Goiânia e região.

Das variáveis demográficas apresentadas, a idade e tempo de doença foram superiores nos pacientes de EM.

As manifestações sistêmicas mostraram diferença para as variáveis: pele, pulmonares, cardíacas, renais, hematológicas, hipersensibilidade ao sol, dor e inflamação articular que foram superiores aos pacientes de LES-NP.

Das variáveis de sintomas e sinais neurológicos, houve diferença estatística para alterações de: consciência, visão, sensibilidade, coordenação, marcha, movimentos anormais, alterações da fala e da deglutição foram superiores nos pacientes de EM.

Não houve diferença em relação aos antecedentes pessoais e familiares, exceto pelos sintomas depressivos, sintomas ansiosos, psicose e outros transtornos psiquiátricos que foram maiores nos pacientes de EM. Por sintomas depressivos e ansiosos era perguntado sobre sintomas de tristeza, choro fácil, desânimo ou diagnóstico prévio e tratamento.

Figura 1: Distribuição demográfica, segundo tipologia (LES-NP e EM) da idade, EDSS e tempo de doença, na amostra de Goiânia e região

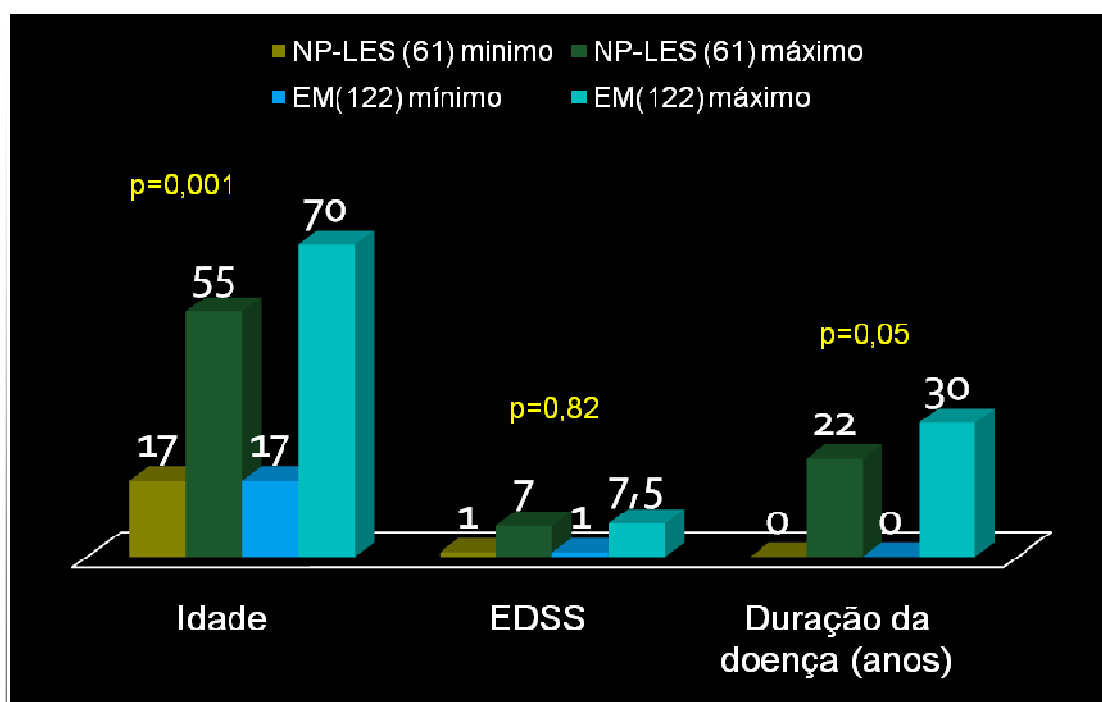


Figura 2: Distribuição de dados de antecedentes pessoais e familiares, segundo tipologia (LES-NP e EM), na amostra de pacientes de Goiânia e região

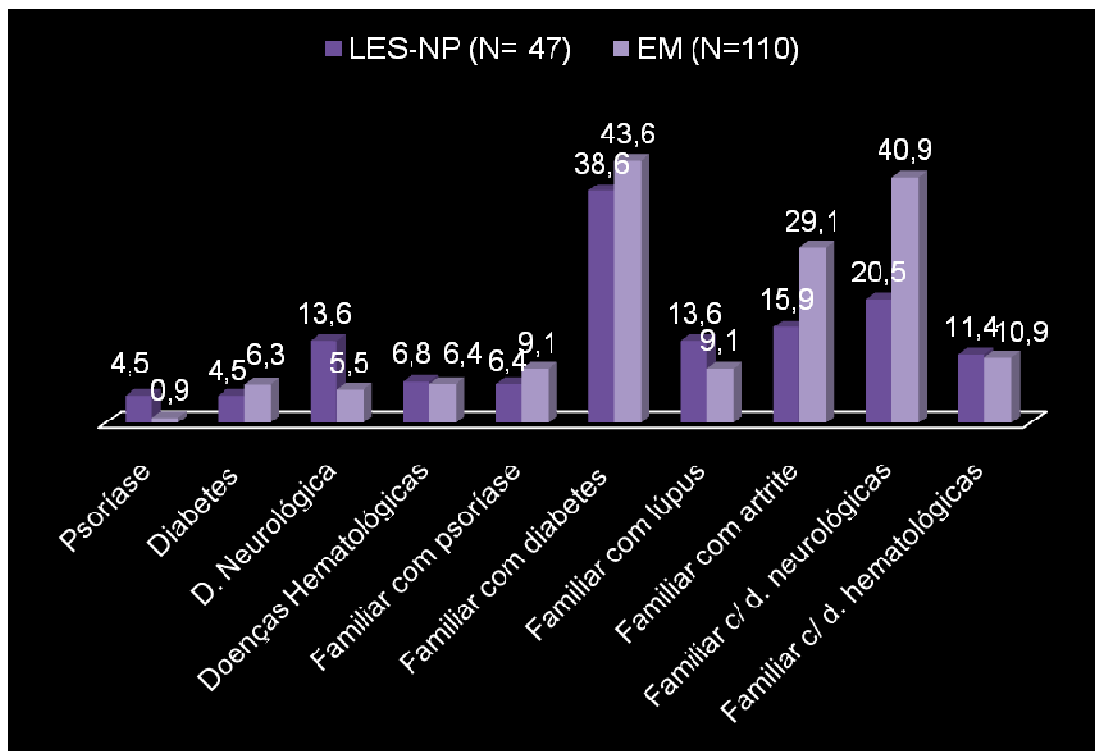


Tabela 1: Sintomas e Sinais Sistêmicos Presentes nos Pacientes de LES-NP e EM na Amostra de Pacientes de Goiânia e Região

	LES-NP		EM		P	IC 95%
	N= 55	%	N=105	%		
Alterações de pele	23	41,9	11	10,5	0,00	6,14 (2,70 - 13,96)
Hipersensibilidade ao sol	31	56,4	35	33,3	0,00	2,58 (1,32 - 5,04)
Alterações de mucosas (aftas)	19	34,5	25	23,8	0,15	1,50 (0,73 - 3,07)
Dor articular (artralgia)	45	81,9	65	61,9	0,01	3,37 (1,53 - 7,41)
Inflamação nas articulações (artrite)	31	56,4	26	24,8	0,00	3,92 (1,96 - 7,85)
Alterações pulmonares	15	27,3	03	2,9	0,00	12,75 (3,50 - 46,42)
Alterações cardíacas	13	23,6	06	5,7	0,00	5,10 (1,81 - 14,34)
Alterações hematológicas	27	68,3	21	17,1	0,00	3,85 (1,90 - 7,86)
Alterações renais	25	49,1	18	20,0	0,00	4,02 (1,93 - 8,40)

Tabela 2: Sintomas e Sinais Neurológicos Presentes nos Pacientes de LES-NP e EM na Amostra de Pacientes de Goiânia e Região

	LES-NP		EM		P	IC 95%
	N= 55	%	N=105	%		
Cefaléia	26	38,2	60	57,1	0,23	0,67 (0,35 - 1,30)
Alterações da consciência	21	41,8	77	73,3	<0,001	1,74 (1,29 - 2,33)
Alterações de Visão	23	41,8%	85	81,0%	0,00	0,17 (0,08 - 0,35)
Alterações de sensibilidade	27	49,1%	85	81,0%	0,00	0,22 (0,11 - 0,46)
Alterações de força	42	76,4%	78	74,3%	0,50	1,55 (0,69 - 3,51)
Alterações da coordenação	21	38,2%	52	49,5%	0,00	0,63 (0,32 - 1,22)
Alterações do equilíbrio (vertigem)	21	38,2%	21	20,0%	0,17	2,47 (1,19 - 5,09)
Incontinência urinária	17	30,9%	44	41,9%	0,12	0,62 (0,31 - 1,23)
Retenção urinária	17	30,9%	68	64,8%	0,17	0,24 (0,12 - 0,49)
Alterações de marcha	24	43,6%	60	57,1%	0,01	0,58 (0,30 - 1,12)
Movimentos anormais	16	29,1%	40	38,1%	0,00	0,66 (0,33 - 1,34)
Alterações de fala	10	18,2%	42	40,0%	0,01	0,33 (0,15 - 0,73)
Alterações de deglutição	09	16,4%	16	15,2%	0,00	1,08 (0,44 - 2,65)
Alterações do olfato	05	9,4%	15	14,3%	0,31	0,73 (0,26 - 2,01)
Alterações da gustação	06	11,3%	60	57,1%	0,60	0,07 (0,02 - 0,20)

Tabela 3: Antecedentes de Sintomas Depressivos, Ansiedade e outros Transtornos Psiquiátricos Presentes nos Pacientes e Familiares de LES-NP e EM na Amostra de Pacientes de Goiânia e Região

	LES-NP		EM		P	IC 95%
	N= 47	%	N=110	%		
Sintomas depressivos	16	30,4%	66	61,1	0,00	0,25 (0,12 - 0,51)
Sintomas ansiosos	39	84,8	88	81,5	0,62	0,52 (0,24 - 1,10)
Outros transtornos psiquiátricos	27	34,5	25	23,8	0,15	3,09 (1,55 - 6,15)
Psicose	01	2,2	14	13,	0,04	0,12 (0,01 - 0,95)
Sintomas depressivos na família	10	21,7	54	50,0	0,00	0,21 (0,10 - 0,47)
Sintomas ansiosos na família	19	41,3	62	57,4	0,07	0,38 (0,19 - 0,74)
Outros transtornos psiquiátricos na família	07	15,2	45	41,7	0,00	0,20 (0,08 - 0,48)
Psicose na família	00	00,0	09	8,3	0,04	-

Tabela 4: Exame Neurológico, Segundo Sistemas Funcionais Presentes nos Pacientes e Familiares de LES-NP e EM na Amostra de Pacientes de Goiânia e Região

Pontuação da Escala Funcional (média)	LES-NP		EM		P
	N= 62	DP	N=123	DP	
Funções piramidais	1,93	1,39	2,23	1,18	0,14
Funções sensoriais	1,0	1,04	1,46	1,11	0,01
Funções cerebelares	0,53	0,68	0,97	1,03	0,00
Funções do tronco cerebral	1,02	1,16	0,98	1,15	0,86
Funções intestinais ou vesicais	0,46	1,31	1,14	1,31	0,00
Funções visuais	1,42	1,56	1,54	1,52	0,63
Funções mentais	1,32	1,75	1,52	0,89	0,19

Tabela 5: Sintomas Depressivos e Ansiosos Medidos pelo BDI e BAI de Pacientes de LES-NP e EM na Amostra de Pacientes de Goiânia e Região

	LES-NP		EM		P
	N= 42	%	N=54	%	
BDI21 Mínima	07/40	17,5	18/52	35,3	0,001
Leve	06/40	15	17/52	33,3	
Moderada	11/40	27,5	15/52	27,5	
Grave	16/40	40	02/52	3,9	
BDI13	18/40	45	25/52	48,07	0,81
BAI Mínima	14/38	36,8	06/50	12,0	0,02
Leve	08/38	21,1	19/50	38,0	
Moderada	16/38	42,1	25/50	50,0	

BDI21: inventário de depressão de Beck com 21 questões (emocionais e orgânicas); BDI13: inventário de depressão de Beck com 13 questões (emocionais).

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos da análise clínica confirmaram aspectos demográficos conhecidos das duas doenças. As duas doenças são mais comuns em população de pessoas jovens e em mulheres. A média de idade superior dos pacientes de EM pode

ser explicada em parte por eles apresentarem um tempo de doença maior em relação aos pacientes de LES-NP.

O envolvimento neurológico pode ser avaliado pelos sistemas funcionais e apresentou pontuação no EDSS sem diferença nas duas enfermidades, com comprometimento principalmente do sistema funcional motor (piramidal), visual e mental, sendo que a perda de força foi também importante queixa dos pacientes. A queixa de alteração de esfíncter em muitos pacientes não pode ser avaliada em decorrência do comprometimento renal dos pacientes de LES-NP, presente em 49,1% desta amostra.

Os sintomas relacionados às manifestações sistêmicas demonstraram valor preditivo para o LES-NP, porém estiveram presentes nos pacientes de EM na frequência de 2,9 a 61,9%. Os pacientes de EM apresentaram queixas do envolvimento neurológico superior aos do LES, cuja frequência de queixa neurológica variou de 9,4% a 76,4%.

As manifestações referentes ao envolvimento neurológico dos sistemas funcionais sensitivo, cerebelar e dos esfíncteres foram superiores nos pacientes de EM.

Não houve diferença na frequência de outras doenças autoimunes nas duas enfermidades, porém a prevalência de familiares desta população, com doenças autoimunes, foi maior do que na população em geral, ocorrendo também com as queixas de cefaléia e alterações de consciência, que foi superior a prevalência conhecida³⁰⁻³⁷.

Sintomas depressivos, ansiosos, sintomas psicóticos e outros distúrbios psiquiátricos foram importantes nas duas enfermidades, porém foi maior nos pacientes com EM e estes fatores podem estar relacionados ao tipo de lesão neuronal. Interessante, o resultado do BDI21 demonstrou que os sintomas depressivos eram maiores e mais graves nos pacientes de LES, porém quando se realiza o BDI13³⁸, uma forma mais reduzida, não há diferenças nos dois grupos de doenças.

As questões do BDI13 se referem aos sintomas emocionais: tristeza, desesperança, sensação de fracasso, anedonia, culpa, sentimento de punição, desgosto, auto-acusação, ideação suicida, choro fácil, irritabilidade, perda de interesse nas pessoas e indecisão. As perguntas complementares por outro lado se referem aos

sintomas orgânicos: mudança da imagem do corpo, dificuldades no trabalho, insônia, fadiga, falta de apetite, perda de peso, preocupação somática e perda de libido. É compreensível, portanto, que nos pacientes de LES, os sintomas orgânicos, serão mais graves, o que refletiu em uma maior pontuação.

CONCLUSÃO

Este estudo mostrou que o LES-NP é uma manifestação importante do LES, estando associado com comprometimento funcional importante do SN e comparado com o comprometimento visto nos pacientes de EM, demonstrou que pode ser avaliado pelo EDSS. Sintomas depressivos e de ansiedade foram investigados pelo BDI e BAI e refletem as dificuldades associadas as doenças crônicas e as consequências na vida pessoal, familiar, profissional e social relacionadas e merecem atenção especial. Os sintomas de cefaléia e alterações de consciência merecem uma melhor avaliação para caracterização de padrões de comprometimento e mecanismos associados.

REFERÊNCIAS

1. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
2. Adelman DC, Saltiel E, Klinenberg JR. The neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: an overview. *Semin Arthritis Rheum* 1986;15:185-199.
3. Alexa ID, Stoica MS, Paraschiv O, Rusu RI. [Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2006;110:322-325.
4. Bluestein HG. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1987;317:309-311.
5. Brey RL. Neuropsychiatric lupus: clinical and imaging aspects. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65:194-199.
6. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002;58:1214-1220.
7. Bruns A, Meyer O. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine* 2006;73:639-645.

8. Buchbinder R, Hall S, Littlejohn GO, Ryan PF. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Aust N Z J Med* 1988;18:679-684.
9. Calabrese LV, Stern TA. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Psychosomatics* 1995;36:344-359.
10. Cikes N. [Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus]. *Reumatizam* 2009;56:29-33.
11. 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)* 1976;55:323-339.
12. Hanly JG, Fisk JD, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1459-1456.
13. Hanly JG. The neuropsychiatric SLE SLICC inception cohort study. *Lupus* 2008;17:1059-1063.
14. Jennekens FG, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:605-618.
15. Yu HH, Lee JH, Wang LC, Yang YH, Chiang BL. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: a 20-year study. *Lupus* 2006;15:651-657.
16. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28:766-771.
17. Robert M, Sunitha R, Thulaseedharan NK. Neuropsychiatric manifestations systemic lupus erythematosus: a study from South India. *Neurol India* 2006;54:75-77.
18. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2003;30:985-992.
19. Unterman A, Nolte JE, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Neuropsychiatric Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2010.

20. Zhou HQ, Zhang FC, Tian XP, et al. Clinical features and outcome of neuropsychiatric lupus in Chinese: analysis of 240 hospitalized patients. *Lupus* 2008;17:93-99.
21. Theodoridou A, Settas L. Demyelination in rheumatic diseases. *Postgrad Med J* 2008;84:127-132.
22. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005;4:281-288.
23. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008;14:1157-1174.
24. De Jager PL, Jia X, Wang J, et al. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nat Genet* 2009;41:776-782.
25. Kumpfel T, Hoffmann LA, Pellkofer H, et al. Multiple sclerosis and the TNFRSF1A R92Q mutation: clinical characteristics of 21 cases. *Neurology* 2008;71:1812-1820.
26. Sriram S. TRAPS and MS: two diseases or an MS mimic? *Neurology* 2008;70:1077-1078.
27. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-846.
28. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571.
29. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:893-897.
30. Castro C. Prevalência de psoríase em estudo de 261 pacientes com vitiligo. *An Bras Dermatol* 2005;80.
31. Wanmacher L, Ferreira M. Enxaqueca: mal antigo com roupagem nova. *Uso racional de medicamentos* 2004;1:1-6.
32. Marques Neto J, Gonçalves E, Langen L. Estudo multicentrico da prevalência de artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reumatol* 1993;33:169-173.
33. Rodrigues A, Teixeira R. Desvendando a psoríase. *RBAC* 2009;41:303-309.

34. Henrique P, Bazaga Junior M, VC A, al. E. Prevalência de alterações da mucosa em indivíduos população de Uberaba, Minas Gerais. RGO 2009;57:257-261.
35. Goldenberg P, Schenkman S, Franco L. Prevalência de diabetes mellitus: diferenças de gênero e igualdade entre os sexos. Rev Bras Epidemiol 2003;6:18-28.
36. Munaretti C, MB T. Transtornos de ansiedade e comorbidades com tabagismo em ambulatório de psiquiatria. J Bras Psiquiat 2007;56:108-115.
37. Amaral G, Jardim P, Brasil M, al. e. Prevalência de transtorno depressivo maior em centro de referência no tratamento de hipertensão arterial Rev Psiquiatr R S 2007;29:161-168.
38. Furlanetto L, Del Moral J, Gonçalves A, al. e. Diagnosticando depressão em pacientes internados com doenças hematológicas: prevalência e sintomas associados. Rev Psiquiatr RS 2007;29:161-168.

6.2 ARTIGO 2

AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA E LÚPUS NEUROPSIQUIÁTRICO: ESTUDO COMPARATIVO.

NEUROPSYCHOLOGICAL SCREENING IN MULTIPLE SCLEROSIS AND NEUROPSYCHIATRIC LUPUS PATIENTS: A COMPARATIVE STUDY.

Denise Sisterolli Diniz^I, Andréia Mendonça costa Rabelo^{II}, Elizabete F. Guimarães Zenha^{III}, Geraldo Francisco do Amaral^{IV} e Nílzio Antônio da Silva^V.

^I Médica Neurologista, membro titular da ABN, professora assistente II da CM/FM/ UFG, coordenadora do Centro de Investigação, tratamento e Pesquisa em EM- CRIEM/ FM/UFG. Endereço: Primeira avenida, s/número, HC/FM, CRIEM. Setor Leste Universitário, Goiânia/GO. CEP: 74650-050

^{II} Psicóloga com formação na PUC Goiás e especialização em neuropsicologia. Integrante do grupo multidisciplinar do CRIEM. Primeira avenida, s/número, HC/FM, CRIEM. Setor Leste Universitário, Goiânia/GO. CEP: 74650-050

^{III} Psicóloga com formação na PUC Goiás e especialização em neuropsicologia. Integrante do grupo multidisciplinar do CRIEM. Primeira avenida, s/número, HC/FM, CRIEM. Setor Leste Universitário, Goiânia/GO. CEP: 74650-050

^{IV} Médico Psiquiatra, Doutor em Ciência da Saúde pela FM/UFG e professor adjunto do departamento de Saúde Mental. Primeira Avenida s/número. Setor Leste Universitario. Goiânia/GO. CEP: 74650-050.

^V Médico, Doutor em Reumatologia. Professor titular do Departamento de Clínica Médica da FM/UFG. CEP: 74650-050

RESUMO

Introdução: distúrbios cognitivos (DC), depressão e ansiedade acompanham as doenças crônicas e degenerativas e são fatores que restringem a qualidade de vida dos pacientes. O lúpus neuropsiquiátrico (LES-NP) uma das manifestações do lúpus eritematoso sistêmico (LES) e inclui a síndrome desmielinizante (SD). LES-NP e EM têm em comum o fato de ocorrerem de forma predominante em mulheres, jovens, evoluírem em surtos e serem doenças imunomediadas e com envolvimento do MHC classe II. Este estudo se propôs avaliar os DC, sintomas depressivos e de ansiedade em ambas as enfermidades, usando um protocolo específico e estabelecido na EM, o protótipo da doença desmielinizante do SNC. **Metodologia:** o presente estudo foi submetido e aprovado pelo CEP/HC/UFG. A amostra de 54 pacientes de EM e 42 de LES com SD foi avaliada por 2 neuropsicólogas calibradas, usando bateria NPS composta de: BRB-N, FST, 9HPT, BDI e BAI. O inventário de depressão e ansiedade

de Beck (BDI e BAI) foram realizados para verificar diferenças que pudessem interferir nos resultados cognitivos. Do total da amostra, 40 pacientes com LES-NP e 52 com EM responderam o BDI e 38 de LES-NP e 50 de EM o BAI. Os dados demográficos e clínicos foram registrados em questionário específico. O exame neurológico foi avaliado pelos sistemas funcionais e o EDSS. A análise estatística usou o teste t de Student e o teste de Mann-Whitney para análise comparativa dos dois grupos de doenças. O teste de X^2 , o teste de Fisher e o coeficiente de correlação de Spearman foram usados para análise de correlação. O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 17,0 e $p \leq 0,05$. **Resultados:** os pacientes de LES-NP eram mais jovens, com tempo de doença menor e nível de escolaridade predominantemente fundamental e os pacientes de EM com nível superior de escolaridade. O desempenho dos pacientes de LES foi pior no SDMT e no PASSAT. Não houve diferença significativa de sintomas depressivos nos pacientes de LES-NP e EM, quando se analisou apenas os sintomas emocionais (BDI13). O exame dos sistemas funcionais e do EDSS mostraram uma correlação negativa no desempenho cognitivo dos pacientes de LES-NP e EM, enquanto o nível escolar mostrou correlação positiva, bem como níveis menores de sintomas depressivos. **Conclusões:** Os DC são manifestações importantes nos pacientes de LES e EM. Incapacidade funcional, tempo de doença e escolaridade baixa são fatores de agravamento destes sintomas nas duas enfermidades.

Palavras chave:

- Lúpus Eritematoso Sistêmico
- Esclerose Múltipla
- Manifestações Neurológicas
- Cognição
- Transtornos depressivos e de ansiedade

ABSTRACT

Introduction: cognitive disorders (CD), depression and anxiety is association with chronic diseases and are one of the factors that limit the quality of life of the patients. Neuropsychiatric lupus (NPSLE) is one of the manifestation of systemic lupus

erythematosus (SLE), including the demyelinating syndrome. NPSLE and MS have in common the fact that they occurred more in women, youth, and and progresses in episodes and are immune-mediated diseases with involvement of MHC class II. This study aimed to evaluate the DC, depressive and anxiety symptoms in both diseases, using a specific battery established in MS, the prototype of demyelinating disease of the CNS. **Methodology:** the sample of 54 MS patients with SLE and 42 NPSLE with demyelinating syndrome were evaluated by two neuropsychologists calibrated, using NPS battery composed by: BRB-N, FST, 9HPT, BDI and BAI. Of the overall sample, 40 patients with NPSLE and 52 with MS responding the BDI and 38 with NPSLE and 50 with MS the BAI. The demographic and clinical data were recorded on a specific questionnaire. The neurological examination was evaluated by functional systems and EDSS. Statistical analysis used the Student t test and Mann-Whitney test for comparison of the two disease groups. The X2 test, Fisher's test and Spearman correlation coefficient were used for correlation analysis. The statistical program used was SPSS version 17.0 and $p \leq 0.05$. **Results:** the NP-SLE Patients were young, with shorter time of disease and basic level of education, predominantly and MS patients with higher education. The performance of the SLE patients was worse in the SDMT and the PASSAT. There was no significant difference in depressive symptoms in patients with NPSLE and EM, when examined only emotional symptoms (BDI13). The examination of functional systems and the EDSS showed a negative correlation between cognitive performance of patients with NPSLE and EM, while the school level showed positive correlation, as well as lower levels of depressive symptoms. **Conclusion:** the DC are important manifestations in patients with SLE and MS. Disability, disease duration and low education are factors of aggravation of these symptoms in both diseases.

Keywords:

- Lupus erythematosus, systemic
- Multiple sclerosis
- Neurologic manifestation
- Cognition
- Depressive and Anxiety Disorder

O conhecimento dos mecanismos de cognição e desordens neuropsicológicas abriu um vasto campo de pesquisas em desordens neurológicas, psiquiátricas e imunológicas¹. Várias baterias foram criadas para a investigação destas alterações, muitas vezes despercebidas dos clínicos e que influenciam diretamente a qualidade de vida destes pacientes²⁻¹⁰.

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença auto-imune sistêmica, com evolução em surtos, com incidência maior em mulheres na proporção de 10:1 homens, jovens e de etnia não caucasianos. O Colégio Americano de Reumatologia (ACR)¹¹ estabeleceu definições específicas para eventos neuropsiquiátricos no LES (LES-NP), com prevalência bastante variada de 37 a 95%¹²⁻¹⁷. A síndrome desmielinizante (SD) é uma de suas manifestações e é pouco conhecida^{18, 19}.

Esclerose Múltipla (EM) é uma doença do sistema nervoso central (SNC), que ocorrendo de preferência entre 15 e 50 anos, em mulheres na proporção de 3:1 homens e de etnia caucasiana²⁰. Inflamação, desmielinização e degeneração axonal caracterizam as lesões da EM, evidenciada de forma precoce²¹⁻²³. O diagnóstico da EM apresenta-se como um desafio para os neurologistas, com uma vasta lista de diagnóstico diferencial²⁴.

Distúrbio cognitivo (DC) é uma das manifestações importantes nas duas enfermidades, resultando em significativa alteração funcional, em casa e no trabalho²⁵⁻²⁷. Existe atualmente uma preocupação em avaliar os DC e emocionais, pois eles refletem indiretamente, a lesão neuronal, estando relacionados com achados focais e/ou difusos do SNC nas avaliações por imagem²⁸⁻⁴¹.

Este estudo propôs uma avaliação cognitiva e de sintomas depressivos e de ansiedade, comparativa usando protocolo de exame neuropsicológico (NPS), atualmente estabelecido na EM, protótipo da doença desmielinizante do SNC.

METODOLOGIA

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo CEP/HC/UFG. Foi usando uma bateria breve e reproduzível (BRB-N)⁴² e o reconhecimento de faces (FST)^{43, 44} e medidas de qualidade funcional (MSFC), pela avaliação do teste de 9 pinos (9-Hole Peg)⁴⁵ e o teste de adição auditiva (PASSAT)⁴⁶. Os sintomas depressivos e de

ansiedade foram investigados pela aplicação do inventário de depressão e ansiedade de Beck (BDI e BAI)^{47, 48}. Os valores de referência em controles, que foram usados, foram retirados dos trabalhos anteriores, os quais validaram estes testes⁴⁹⁻⁵¹.

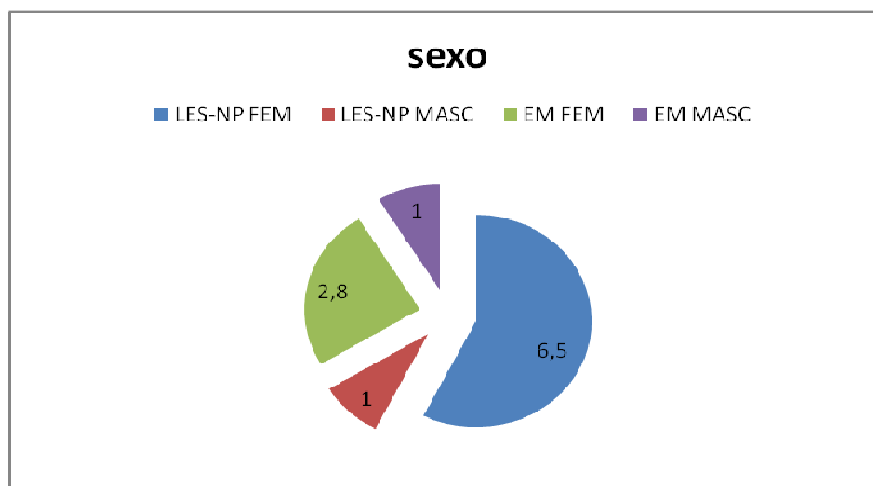
A amostra de 54 pacientes de EM e 42 de LES com SD foi avaliada por 2 neuropsicólogas calibradas, usando bateria NPS composta de: BRB-N, FST, 9HPT, BDI e BAI. O inventário de depressão e ansiedade de Beck (BDI e BAI) foi realizado para verificar diferenças que pudessem interferir nos resultados cognitivos. Do total da amostra, 40 pacientes com LES-NP e 52 com EM responderam o BDI e 38 de LES-NP e 50 de EM o BAI. Os dados demográficos e clínicos foram registrados em questionário específico. O exame neurológico foi avaliado pelos sistemas funcionais e o EDSS.

Para a análise estatística foram aplicados, o teste t de Student e o teste de Mann-Whitney para análise comparativa entre dois grupos de doenças. Os testes de X^2 , o teste de Fisher e o coeficiente de correlação de Spearman foram usados para análise de correlação. O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 17,0 e o intervalo de significância foi de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

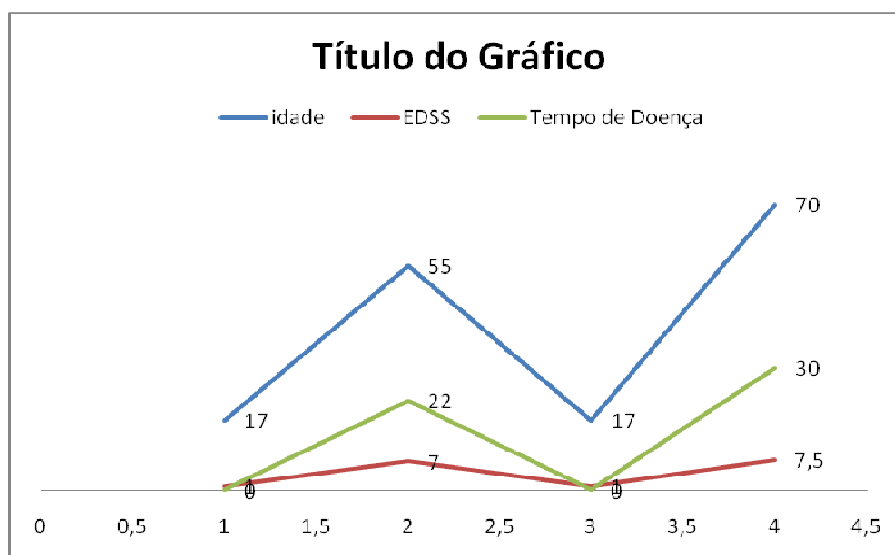
A distribuição demográfica dos pacientes de LES e EM estão nas figuras 1 e 2 e nas tabelas 1, 2 e 3. Na figura 1 está a distribuição de sexo (Feminino/Masculino) segundo a tipologia LES-NP e EM. Na figura 2 a distribuição demográfica (idade e tempo de doença) e pontuação de EDSS, segundo a tipologia LES-NP e EM. Na tabela 1 temos a distribuição dos resultados da aplicação dos testes neuropsicológicos comparando LES-NP e EM, pela pontuação média e o desvio padrão dos valores máximo e mínimo aceitável e na tabela, a comparação a frequência de pacientes de LES-NP e EM que ficaram abaixo dos valores do mínimo esperado e comparando entre as duas doenças.

Figura 1: Distribuição demográfica (sexo), segundo tipologia (LES-NP e EM) da idade, EDSS e tempo de doença, na amostra de Goiânia e regiões



Na figura 1, vimos que há uma porcentagem maior de mulheres nos dois grupos, com $p = 0,06$.

Figura 2: Distribuição demográfica (idade e tempo de doença) e pontuação de EDSS, segundo a tipologia LES-NP e EM



Está representado na figura 2, a idade, com valores médio de 30,5 anos para LES-NP e 47,5 anos para EM e $p = 0,001$; a pontuação do EDSS com valor médio de

3,0 para LES-NP e para EM e $p=0,082$; e o tempo de doença com valores médios de 3,5 para LES-NP e 5,0 para EM e $p= 0,05$.

Tabela 1: Distribuição da Análise dos Valores Médios e Desvio Padrão Encontrados com a Aplicação do Protocolo NPS, Segundo Tipologia (LES-NP e EM) na Amostra de Goiânia e Região

	Lupus			Esclerose Múltipla			p-value
	Média	Desvio-padrão	Amostra	Média	Desvio-padrão	Amostra	
BAI	18,9	12,9	38	21,6	10,5	52	0,31
BDI21	28,2	15,0	40	16,7	9,6	52	0,01
BDI13	9,38	8,39	40	9,00	5,919	50	0,81
FACES	5,6	2,7	32	4,9	2,7	43	0,32
PASSAT	22,0	9,6	36	26,9	14,7	51	0,07
SDMT	30,5	12,1	39	33,8	14,4	54	0,24
SPART	16,3	5,0	40	17,3	6,0	54	0,36
SPARTD	6,7	8,7	39	6,0	2,4	54	0,63
SRT	32,7	10,0	40	34,8	12,6	54	0,37
SRTD	6,4	2,2	39	6,4	2,7	54	0,96
WLG	18,4	5,2	40	20,7	6,5	54	0,06
X9.HOLE	63,1	22,5	40	59,0	26,5	46	0,44

Legenda: BAI: inventário de ansiedade de Beck; BDI21: forma completa do Inventário de depressão de Beck; BDI13: forma reduzida do Inventário de depressão de Beck; FST: *face symbol test*; PASSAT: *paced auditory serial addition*; SDMT: *symbol digital modalities test*; SPART: *spatial recall test*; SPARTD: *spatial recall test delayed*; SRT: *selective reminding test*; SRTD: *selective reminding test delayed*; WLG: *word list generation*; 9 HOLE PEG: teste dos 9 pinos.

Tabela 2: Distribuição da Frequência de Pacientes Abaixo do Valor Mínimo Esperado com a Aplicação da Bateria NPS, Segundo Tipologia (LES-NP e EM) na Amostra de Goiânia e Região

Valores abaixo do esperado	Lupus			Esclerose Múltipla			p-value
	N	%	Amostra	N	%	Amostra	
FST	31	96,9	32	35	85,4	41	0,10
PASSAT	34	94,4	36	38	76,0	50	0,03
SDMT	36	92,3	39	39	75,0	52	0,05
SPART	22	55,0	40	34	65,4	52	0,31
SPARTD	23	59,0	39	23	44,2	52	0,16
SRT	28	70,0	40	30	57,7	52	0,23
SRTD	19	48,7	39	26	50,0	52	0,90
WLG	31	77,5	40	31	59,6	52	0,07
9.HOLE	40	100	40	42	93,3	45	0,10

Legenda: BAI: inventário de ansiedade de Beck; BDI21: forma completa do Inventário de depressão de Beck; BDI13: forma reduzida do Inventário de depressão de Beck; FST: *face symbol test*; PASSAT: *paced auditory serial addition*; SDMT: *symbol digital modalities test*; SPART: *spatial recall test*; SPARTD: *spatial recall test delayed*; SRT: *selective reminding test*; SRTD: *selective reminding test delayed*; WLG: *word list generation*; 9 HOLE PEG: teste dos 9 pinos.

A análise dos resultados da tabela 2 com a frequência de pacientes abaixo do valor mínimo esperado evidencia um pior desempenho dos pacientes de LES-NP para alguns testes específicos, o SDMT e o PASSAT, com $p=0,05$ e $0,03$ respectivamente.

A distribuição da escolaridade mostrou diferença significativa com uma porcentagem de pacientes de LES-NP no ensino fundamental ($p=0,02$) e nos pacientes de EM com nível superior ($p=0,008$).

Fatores associados com o desempenho dos testes, de forma negativa quando se analisou a correlação com os sistemas funcionais foram: a pontuação dos sistemas: motor ($p=0,004$ a $0,009$); visual ($p=0,04$ a $0,002$); mental ($p=0,05$ a $<0,001$); cerebelar ($p=0,002$ a $0,009$); tronco encefálico ($p=0,009$), sensitivo ($0,05$) e o esfíncter ($p=0,05$). O EDSS ($p=0,05$ a $0,002$) e o tempo de doença ($p=0,04$) tiveram também influência negativa. A maior escolaridade apresentou uma correlação positiva com os testes: SPART; SRT; SDMT; SPARTD; PASSAT; WLG; FST. O BAI apresentou associação positiva com a idade do paciente. Sintomas depressivos não mostraram diferenças significativas quando se analisou apenas os sintomas emocionais (BDI13).

DISCUSSÃO

DC nos pacientes de LES-NP e EM obtiveram resultados muito próximos, sem diferença estatística, demonstrados pela média de pontuação e desvio padrão, variando a frequência de pacientes que apresentaram escores abaixo do normal nos diversos testes entre 48,7 a 100% e 44,2 a 93,3%, respectivamente. Este resultado é superior ao encontrado na literatura mundial^{10, 36, 52-54}. Fatores contribuintes nesta amostra para uma frequência tão alta decorrem de características próprias da população estudada, que apresenta EDSS alto e associação com sintomas depressivos, bem como a sensibilidade e especificidade da bateria usada e baixa escolaridade dos pacientes de LES-NP⁵⁵⁻⁵⁷.

O pior desempenho foi para os testes 9 Hole Peg, FST, PASSAT e SDMT. Estes testes têm em comum o fato de apresentarem grande sensibilidade para alterações da habilidade executiva, processamento e atenção, domínios cognitivos estes que são particularmente comprometidos nos pacientes com a síndrome de desconexão das fibras da substância branca⁵⁸.

Em especial, o teste 9 Hole Peg, um dos componentes do MSFC, foi bastante sensível em mostrar o comprometimento motor dos pacientes, podendo decorrer nos pacientes de LES-NP do comprometimento osteoarticular associado ao envolvimento do SNC⁵⁹. Já o mecanismo nos pacientes de EM decorre fundamentalmente do processamento mais lento do estímulo a nível superior em decorrência da desmielinização.

O pior desempenho dos pacientes de LES-NP nos testes do SDMT e PASSAT pode estar ligado ao grau de escolaridade, sendo predominante fundamental nos pacientes de LES-NP e superior nos pacientes de EM.

Incapacidade funcional, tempo de doença e escolaridade baixa foram os fatores de agravamento dos distúrbios cognitivos, conforme o protocolo NPS usado nas duas enfermidades e com um pior desempenho no grupo de LES-NP.

Os DC, sintomas depressivos e de ansiedade são manifestações importantes e neste estudo mostrou importante frequência nos pacientes de LES-NP e EM. Dados atuais mostram que existem genes comuns que contribuem para sintomas depressivos e inflamação⁶⁰ e que sintomas depressivos podem predizer piora da doença inflamatória⁶¹, e portanto, devem ser monitorados.

CONCLUSÃO

Vários fatores, não controlados nesta pesquisa podem estar relacionados com a grande prevalência dos DC, além dos citados aqui. Atividade da doença, momento do diagnóstico, diagnóstico recente, presença de fadiga, uso de medicamentos, dinâmica familiar, mudanças da vida profissional e social são fatores que podem ser citados e devem ser investigados.

REFERÊNCIAS

1. Zettl UK, Mix E. Cognitive and neuropsychological disorders in neuroimmunological diseases. J Neurol 2007;254 Suppl 2:II1.
2. Egner A, Phillips VL, Vora R, Wiggers E. Depression, fatigue, and health-related quality of life among people with advanced multiple sclerosis: results from an exploratory telerehabilitation study. NeuroRehabilitation 2003;18:125-133.

3. Feinstein A, O'Connor P, Gray T, Feinstein K. The effects of anxiety on psychiatric morbidity in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999;5:323-326.
4. Fruhwald S, Loffler-Stastka H, Eher R, Saletu B, Baumhackl U. [Relationship between symptoms of depression and anxiety and the quality of life in multiple sclerosis]. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113:333-338.
5. Hanly JG. Disease activity, cumulative damage and quality of life in systemic lupus erythematosus: results of a cross-sectional study. *Lupus* 1997;6:243-247.
6. Hanly JG, Urowitz MB, Jackson D, et al. SF-36 summary and subscale scores are reliable outcomes of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2011;70:961-967.
7. Janssens AC, van Doorn PA, de Boer JB, et al. Anxiety and depression influence the relation between disability status and quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003;9:397-403.
8. Lester K, Stepleman L, Hughes M. The association of illness severity, self-reported cognitive impairment, and perceived illness management with depression and anxiety in a multiple sclerosis clinic population. *J Behav Med* 2007;30:177-186.
9. Janssens AC, van Doorn PA, de Boer JB, van der Meche FG, Passchier J, Hintzen RQ. Impact of recently diagnosed multiple sclerosis on quality of life, anxiety, depression and distress of patients and partners. *Acta Neurol Scand* 2003;108:389-395.
10. Julian L, Merluzzi NM, Mohr DC. The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:81-86.
11. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
12. Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA, Thompson K. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *J Rheumatol* 2004;31:2156-2162.
13. Hanly JG, Su L, Farewell V, McCurdy G, Fougere L, Thompson K. Prospective study of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36:1449-1459.

14. Rhiannon JJ. Systemic lupus erythematosus involving the nervous system: presentation, pathogenesis, and management. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:356-360.
15. Moscovitch SD, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Autoimmune pathology accounts for common manifestations in a wide range of neuro-psychiatric disorders: the olfactory and immune system interrelationship. *Clin Immunol* 2009;130:235-243.
16. Zhou HQ, Zhang FC, Tian XP, et al. Clinical features and outcome of neuropsychiatric lupus in Chinese: analysis of 240 hospitalized patients. *Lupus* 2008;17:93-99.
17. Unterman A, Nolte JE, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Neuropsychiatric Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2010.
18. Sibbitt WL, Jr., Brandt JR, Johnson CR, et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29:1536-1542.
19. Hanly JG, Fisk JD, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1459-1456.
20. Confavreux C. [Multiple sclerosis. Epidemiology, diagnosis, course, prognosis]. *Rev Prat* 1993;43:2269-2277.
21. Confavreux C, Vukusic S. [Multiple sclerosis (MS), an inflammatory or degenerative disease?]. *Presse Med* 2004;33:151-152.
22. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:278-285.
23. Trapp BD, Ransohoff R, Rudick R. Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. *Curr Opin Neurol* 1999;12:295-302.
24. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008;14:1157-1174.
25. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT. Cognitive impairment and employment status in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *Arthritis Rheum* 2009;61:680-687.

26. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, et al. Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study. *Mult Scler* 2010;16:1474-1482.
27. Siepman TA, Janssens AC, de Koning I, Polman CH, Boringa JB, Hintzen RQ. The role of disability and depression in cognitive functioning within 2 years after multiple sclerosis diagnosis. *J Neurol* 2008;255:910-916.
28. Ainiala H, Dastidar P, Loukkola J, et al. Cerebral MRI abnormalities and their association with neuropsychiatric manifestations in SLE: a population-based study. *Scand J Rheumatol* 2005;34:376-382.
29. Appenzeller S, Carnevalle AD, Li LM, Costallat LT, Cendes F. Hippocampal atrophy in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1585-1589.
30. Appenzeller S, Kobayashi E, Costallat LT, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with aseptic meningoencephalitis and connective tissue disorders. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:45-51.
31. Benedict RH, Bruce JM, Dwyer MG, et al. Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006;63:1301-1306.
32. Benedict RH, Carone DA, Bakshi R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004;14:36S-45S.
33. Brey RL. Neuropsychiatric lupus: clinical and imaging aspects. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65:194-199.
34. Carneiro E, Reis C, Pinto P, Bernardes JM, Ribeiro Silva ML, Salgado A. [Systemic lupus erythematosus: imaging of central nervous system involvement by magnetic resonance]. *Acta Med Port* 2006;19:459-465.
35. Dalton CM, Brex PA, Jenkins R, et al. Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:141-147.
36. Deloire MS, Salort E, Bonnet M, et al. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:519-526.

37. Emmer BJ, van der Grond J, Steup-Beekman GM, Huizinga TW, van Buchem MA. Selective involvement of the amygdala in systemic lupus erythematosus. *PLoS Med* 2006;3:e499.
38. Figueira FF, Santos VS, Figueira GM, Silva AC. Corpus callosum index: a practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:931-935.
39. Filippi M. [Magnetic resonance imaging correlates of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis]. *Rev Neurol* 2000;30:1253-1256.
40. Ozturk A, Smith SA, Gordon-Lipkin EM, et al. MRI of the corpus callosum in multiple sclerosis: association with disability. *Mult Scler* 2010;16:166-177.
41. Kozora E, Brown M, Filley C, et al. Memory impairment associated with neurometabolic abnormalities of the hippocampus in patients with non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20:598-606.
42. Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE, et al. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Mult Scler* 2001;7:263-267.
43. Scherer P, Penner IK, Rohr A, et al. The Faces Symbol Test, a newly developed screening instrument to assess cognitive decline related to multiple sclerosis: first results of the Berlin Multi-Centre FST Validation Study. *Mult Scler* 2007;13:402-411.
44. Parmenter BA, Weinstock-Guttman B, Garg N, Munschauer F, Benedict RH. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol digit Modalities Test. *Mult Scler* 2007;13:52-57.
45. Polman CH, Rudick RA. The multiple sclerosis functional composite: a clinically meaningful measure of disability. *Neurology* 2010;74 Suppl 3:S8-15.
46. Rosti E, Hamalainen P, Koivisto K, Hokkanen L. The PASAT performance among patients with multiple sclerosis: analyses of responding patterns using different scoring methods. *Mult Scler* 2006;12:586-593.
47. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571.
48. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:893-897.

49. Tilbery CP, Mendes MF, Thomaz RB, et al. [Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC) standardized in the Brazilian population]. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:127-132.
50. Sepulcre J, Vanotti S, Hernandez R, et al. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Mult Scler* 2006;12:187-195.
51. CUNHA JA. Manual da versão em português das escalas BECK. Casa do Psicólogo 2001;1:1-171.
52. Kozora E, Arciniegas DB, Zhang L, West S. Neuropsychological patterns in systemic lupus erythematosus patients with depression. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R48.
53. Achiron A, Polliack M, Rao SM, et al. Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:744-749.
54. Hanly JG, Cassell K, Fisk JD. Cognitive function in systemic lupus erythematosus: results of a 5-year prospective study. *Arthritis Rheum* 1997;40:1542-1543.
55. Kozora E, Ellison MC, West S. Reliability and validity of the proposed American College of Rheumatology neuropsychological battery for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;51:810-818.
56. Benedict RH, Zivadinov R. Reliability and validity of neuropsychological screening and assessment strategies in MS. *J Neurol* 2007;254 Suppl 2:II22-II25.
57. Benedict RH, Shucard JL, Zivadinov R, Shucard DW. Neuropsychological impairment in systemic lupus erythematosus: a comparison with multiple sclerosis. *Neuropsychol Rev* 2008;18:149-166.
58. Calabrese P, Penner IK. Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis--a "multiple disconnection syndrome"? *J Neurol* 2007;254 Suppl 2:II18-21.
59. Ozakbas S, Cagiran I, Ormeci B, Idiman E. Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004;218:3-7.

60. Su S, Miller AH, Snieder H, et al. Common genetic contributions to depressive symptoms and inflammatory markers in middle-aged men: the Twins Heart Study. *Psychosom Med* 2009;71:152-158.
61. Adams SG, Jr., Dammers PM, Saia TL, Brantley PJ, Gaydos GR. Stress, depression, and anxiety predict average symptom severity and daily symptom fluctuation in systemic lupus erythematosus. *J Behav Med* 1994;17:459-477.

6.3 ARTIGO 3

SÍNDROME DESMIELINIZANTE DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E ESCLEROSE MÚLTIPLA: AVALIAÇÃO COMPARATIVA CLÍNICO-LABORATORIAL E POR IMAGEM DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

DEMYELINATING SYNDROME OF LUPUS ERYTHEMATOSUS AND MULTIPLE SCLEROSIS: COMPARATIVE ASSESSMENT OF CLINICAL-LABORATORY AND MAGNETIC RESONANCE IMAGE

Denise Sisterolli Diniz; Kim Ir Sen Santos Teixeira, Ernani Pires Maciel e Nílzio Antônio da Silva

^I Médica Neurologista, membro titular da ABN, professora assistente II da CM/FM/ UFG, coordenadora do Centro de Investigação, tratamento e Pesquisa em EM- CRIEM/ FM/UFG. Endereço: Primeira avenida, s/número, HC/FM/UFG, setor leste universitário. CEP 74650-050. Email: dsd@brturbo.com.br

^{II} Médico, Doutor em imageologia. Professor assistente do Departamento de Imageologia da FM/UFG. Endereço: Primeira Avenida, sem/número, HC/FM/UFG, setor leste universitário. CEP: 74650-050. Email: Kimirsens@terra.com.br,

^{III} Médico Neurologista, Doutor em Neurologia, diretor do laboratório de Líquor do HDB. Email: epmaciel@hotmail.com,

^{IV} Médico, Doutor em Reumatologia. Professor titular do Departamento de Clínica Médica da FM/UFG. Primeira avenida, s/número, HC/FM/UFG, setor leste universitário. CEP: 74650-050. Email: nasilva@terra.com.br.

RESUMO

Introdução: Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença imunomediada, inflamatória, sistêmica, de evolução em surtos, com frequência aumentada em mulheres, jovens e afrodescendentes. Uma de suas manifestações, o lúpus neuropsiquiátrico (LES-NP) foi dividido pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) em 12 síndromes que comprometem o sistema nervoso central (SNC) e 7 que comprometem o sistema nervoso periférico (SNP). Uma de suas manifestações, a síndrome desmielinizante (SD), pouco conhecida e que carece de uma definição mais precisa. Com o intuito de comparar a SD do LES-NP e a EM, o protótipo da doença desmielinizante, esta pesquisa propôs a avaliação de aspectos demográficos, clínico-laboratoriais e de imagem das duas doenças, para estabelecer as semelhanças e as diferenças entre as duas entidades. **Metodologia:** esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo

CEP/HC/UFG. Um total de 100 pacientes de EM e 41 pacientes de LES-NP, com comprometimento desmielinizante, foram avaliados por questionário de dados demográficos, EDSS e tempo de doença. A avaliação laboratorial foi composta dosagem de autoanticorpos e exame de líquido cefalorraquidiano (LCR). As imagens de RM foram obtidas em T1, T2, FLAIR e difusão e consistiu em avaliar a presença de lesões da substância branca (WMHs) e localizar nas regiões cerebrais. Os critérios de Barkhof e Tintoré (CBT) foram aplicados em decorrência de sua especificidade e sensibilidade no diagnóstico de EM pela RM. Para a análise estatística das variáveis numéricas usou-se o teste de Mann-Whitney e para as variáveis categóricas foi usado o teste do χ^2 e o teste de Fisher.. O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 17.0 e o valor de referência foi $p \leq 0.05$. **Resultados:** as variáveis demográficas e clínicas não mostraram diferenças na distribuição de sexo e EDSS. O tempo de doença e a idade dos pacientes foi maior no grupo da EM. A presença de WMHs foi significativamente superior e apresentou distribuição típica nos pacientes de EM, provando ser um bom marcador da doença, quando se utiliza os critérios específicos na avaliação diagnóstica. Por outro lado a dosagem de autoanticorpos obteve valor preditivo alto no diagnóstico do LES-NP quando presentes. Dosagem do anticorpo anticoagulante lúpico esteve presente em 92,3% dos pacientes testados, mostrando grande associação com o comprometimento da SD do LES-NP. **Conclusão:** Apesar de situações raras de dificuldade diagnóstica, as ferramentas de avaliação em seu conjunto apresentam uma forma segura de realizar o diagnóstico de LES e EM quando realizados de forma sistematizada. Questões de sobreposição da fisiopatogenia, da genética e de fatores ambientais das duas doenças e associações com outras doenças autoimunes são questões para uma discussão futura.

ABSTRACT

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune disease, inflammatory, systemic, that evolution in relapses, with increased frequency in women, young and African descent. One of its manifestations, neuropsychiatric lupus (NPSLE) was divided by the American College of Rheumatology (ACR) in 12 syndromes that affect the central nervous system (CNS) and 7 that affect the peripheral nervous system (PNS). One of its manifestations, demyelinating syndrome (DS), little is known about and it lacks

a more precise definition. in order to compare the SD of the NPSLE and MS, the prototype of demyelinating disease, this research proposed the assessment of demographic, clinical, laboratory and imaging of the two diseases, to establish the similarities and differences between the two entities. **Methodology:** This study was submitted and approved by the CEP / HC / UFG. A total of 100 MS patients and 41 NP-SLE patients with demyelinating involvement were assessed by questionnaire on demographics, disease duration and EDSS. Laboratory evaluation consisted of measurement of autoantibodies and examination of cerebrospinal fluid (CSF). A MR image were obtained at T1, T2, FLAIR and diffusion, and was to assess the presence of white hipertensities matter lesions (WMHs) and locate at the brain regions. Barkhof and Tintoré criteria (CBT) were applied because of its sensitivity and specificity in the diagnosis of MS by MRI. For the statistical analysis for numerical variables was used the Mann-Whitney test and categorical variables was used the χ^2 test and Fisher's test. The statistical program used was SPSS version 17.0 and the reference value was set at $p \leq 0.05$. **Results:** Demographic and clinical variables showed no difference in gender distribution and EDSS. The duration of disease and age of patients was higher in the MS patients. The presence of WMHs was significantly higher and showed typical distribution in MS patients, proving to be a good marker of the disease, when using the specific criteria in the diagnostic evaluation. On the other hand the determination of autoantibodies obtained high predictive value in the diagnosis of NPSLE, if present. Dosage of lupus anticoagulant was present in 92.3% of patients tested, showing a strong association with the impairment of the SD in NPSLE. **Conclusion:** Although rare cases of difficult diagnosis, assessment tools as a whole presents a safe way to make the diagnosis of SLE and MS when performed in a systematic manner. Issues of overlap in the pathophysiology, genetics and environmental factors of the two diseases and associations with other autoimmune diseases are questions for future discussion

INTRODUÇÃO

Doença auto-imune é uma síndrome clínica causada por ativação de células B ou T ou ambas e a produção de auto-anticorpos, na ausência de um quadro infeccioso ou

outra causa discernível^{1,2} e podem apresentar., com mecanismos sobreponíveis e fatores ambientais e internos em comum³.

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica, que afeta predominantemente as mulheres em idade de 20 a 60 anos e em afrodescendentes⁴. O comprometimento do sistema nervoso (SN) no LES, o lúpus neuropsiquiátrico (LES-NP) consiste de 19 síndromes definidas pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR)⁵. A síndrome desmielinizante (SD) faz parte do LES-NP e pode trazer dificuldades diagnósticas com a esclerose múltipla (EM), quando a apresentação inicial é a síndrome clínica isolada (CIS)^{6,7,8}. Os autoanticorpos são os marcadores laboratoriais do LES e estão relacionados com as manifestações clínicas⁹. Anticorpos (AC) antiribossomal P (anti-P), anti-Ro, anti Sm, anticoagulante lúpico (LAC), anticardiolipina (ACL)^{10,11} são relacionados com lesão neuronal, porém sua ocorrência é variável e na prática clínica não são disponíveis com facilidade.. Autoanticorpos podem ocorrer também na esclerose múltipla (EM)¹²

EM é uma doença imunomediada do sistema nervoso central (SNC), com maior ocorrência em mulheres, na idade de 15 a 50 anos e de etnia caucasiana e evolução em surtos em 85% dos pacientes. Mecanismos inflamatórios, desmielinizantes e degenerativos estão presentes^{13,14} e seu diagnóstico realizado pelos critérios de McDonald de 2005 e revisados em 2010^{15,16}, que compreendem os critérios de Barkhof e Tintoré (CBT)^{17,18}. Os potenciais evocados são úteis ao diagnóstico^{19,20,21,22,23} e a presença de bandas oligoclonais exclusivas no líquido cefalorraquiano (LCR) e índice de IgG aumentado sugerem EM, quando acompanhados de RM típica^{24,25,26,27,28}.

Sobreposição do LES e outras doenças inflamatórias com a EM é referido na literatura^{29,30,31,32,33,34,35,36}. EM pode apresentar também com sintomas inespecíficos que se assemelham as doenças inflamatórias, o que pode atrasar seu diagnóstico em até 10 anos^{37,38-40}. Com o intuito de comparar a SD do LES-NP e a EM, o protótipo da doença desmielinizante, esta pesquisa propôs a avaliação de aspectos demográficos, clínico-laboratoriais e de imagem das duas doenças, para estabelecer semelhanças e diferenças entre as duas doenças e melhorar o prognóstico, buscando um tratamento correto e precoce^{41,42}.

METODOLOGIA

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo CEP/HC/UFG. Os pacientes deste estudo fazem seu tratamento nos serviços de reumatologia e neurologia do HC/FM/UFG. Um total de 100 pacientes de EM e 41 pacientes de LES-NP, com comprometimento desmielinizante foram avaliados por questionário de dados demográficos, EDSS e tempo de doença.

A avaliação laboratorial foi composta de: fator antinuclear(FAN), anticorpo anti-ácido desoxiribonucleico (anti- DNA), anticorpo anti antígenos nucleares extraídos (anti ENA), anticorpo anticoagulante lúpico (LAC) e anticorpo anticardiolipina (ACL) .A avaliação do líquido cefalorraquidiano (LCR) consistiu na dosagem de proteínas, imunoglobulinas e bandas oligoclonais²⁸. Valores de referência foram: FAN: 1/80; anti-DNA: positivo/negativo; anti-ENA: positivo/negativo; LAC: positivo/negativo; ACL>10 (IgG e IgM),dosagem de proteínas no LCR: 40mg%; Dosagem de IgG no soro: até 2200mg/dl e IgG no LCR até 4,0 mg%.

As imagens de RM, avaliadas em T2 axial, avaliou a presença de lesões da substancia branca (WMHs), sendo classificadas segundo a localização cerebral, associado com a análise qualitativa, foi aplicado os CBT em decorrência de sua especificidade e sensibilidade no diagnóstico de EM pela RM^{17, 18}.

Para a análise estatística das variáveis numéricas usou-se o teste de Mann-Whitney e para as variáveis categóricas foi usado o teste do χ^2 e o teste de Fisher.. O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 17.0 e o valor de referência foi $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Os resultados estão distribuídos nas tabelas de 1 a 3 e nas figuras de 1 e 2. A tabela 1 mostra a distribuição das variáveis demográficas de sexo, idade, tempo de doença e EDSS, segundo a tipologia LES-NP e EM, as tabelas 2 a distribuição dos achados de imagem (RM) e a tabela 3 os resultados da dosagem de autoanticorpos e análise do líquido.

Não houve diferença significativa entre a distribuição por sexo EDSS. O tempo de doença e idade foram superiores nos pacientes de EM.

A avaliação por imagem em T2 axial da RM que WMHs de localização típica da EM e que preenchiam os CBT foram altamente preditivas do diagnóstico de EM, confirmando a grande especificidade e sensibilidade destes critérios no diagnóstico da EM.

A avaliação laboratorial demonstrou que, exceto pela dosagem de ACL IgG e IgM, todos os outros anticorpos tiveram um valor preditivo alto nos pacientes de LES, especialmente os anticorpos anti-DNA, anti ENA e LAC, observados somente nos pacientes de LES

Os resultados de dosagem de proteínas e dosagem de IgG no LCR foram maiores nos pacientes de LES. Dosagem de IgG no soro, dosagem de glicose no LCR e a presença de O não mostraram diferenças nos dois grupos.

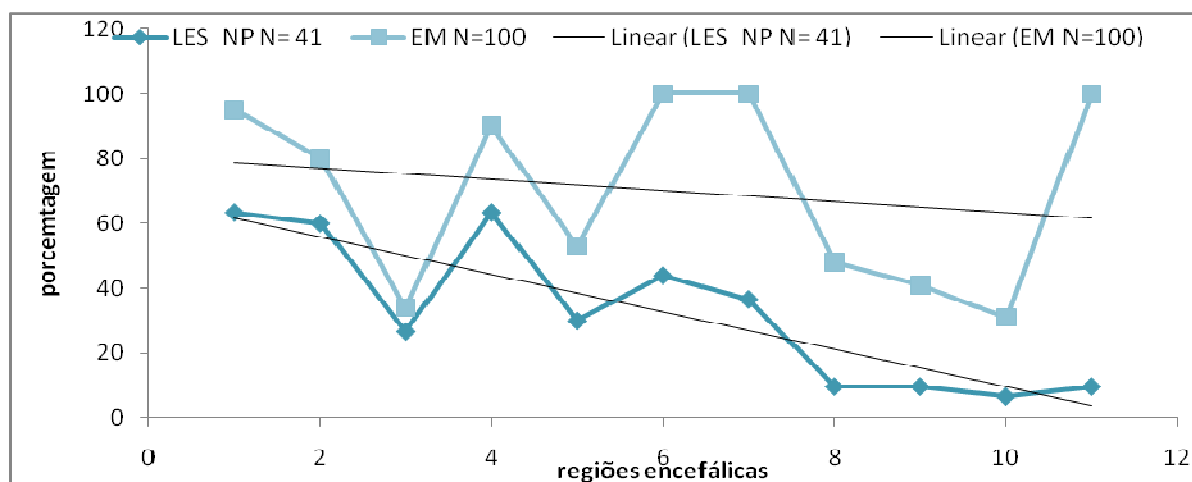
Tabela 1: Distribuição Demográfica, Segundo Tipologia (LES-NP e EM) da Idade, EDSS e Tempo de Doença, na Amostra de Goiânia e Região

	NP-LES	EM	P
Sexo	6,5 (86,7%) mulheres/homens	2,8 (74%) mulheres/homens	0,15
Idade (mediana)	47,5 (17-70)	30,5 (17-55)	0,001
EDSS (mediana)	3.0 (1.0-7.0)	3.0 (1.0-7.5)	0,82
Duração da doença (anos)	3,5 (0-22)	5 (0-30)	0,05

Tabela 2: Distribuição dos Achados de RM, Segundo a Tipologia das Doenças (LES-NP e EM), na Amostra de Goiânia e Região

Localizações das alterações na substância branca (SB)	LES-NP		EM		p	OR
	N= 41	%	N=100	%		
Região profunda da SB	20	63,3	95	95,0	0,001	12,66
Frontal	19	60,0	80	80,0	0,03	2,67
Temporal	09	26,7	34	34,0	0,45	00
Parietal	20	63,3	90	90,0	0,001	5,21
Occipital	10	30,0	53	53,0	0,03	2,63
Periventricular	18	43,90	100	100	0,000	14,93
Justacortical	15	36,58	100	100	0,000	22,6
Cerebelar	04	9,75	48	48,0	0,004	3,48
Tronco encefálico	04	9,75	41	41,0	0,005	7,30
Região medular	02	6,7	31	31,0	0,007	6,29
Crítérios de Barkhof e Tintoré	04	9,75	100	100	0,000	184,0
Total	41	100	100	100		

Figura 1: Distribuição dos achados de RM, segundo a tipologia das doenças (LES-NP e EM), na amostra de Goiânia e região



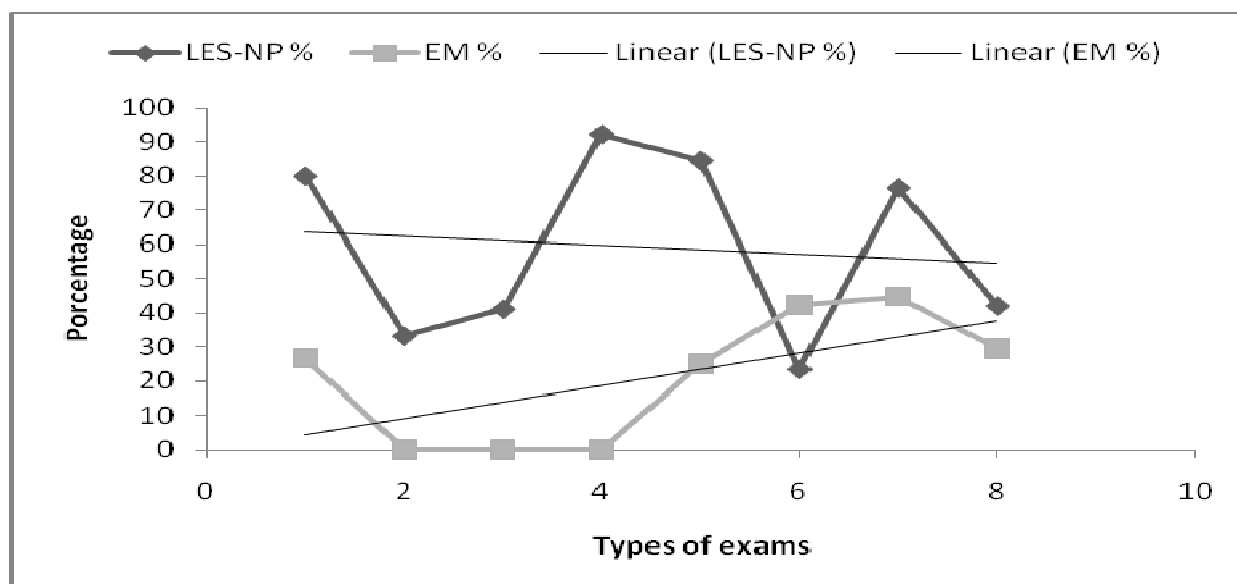
Legenda: 1- Substância branca profunda,, 2- Frontal, 3- Temporal, 4- Parietal,, 5- Occipital, 6- Periventricular 7- Justacortical, 8- Cerebelo, 9- Tonco encefálico, 10- Medula, 11- critérios de Barkhof e Tintorré.

A figura 2 demonstra as diferenças dos achados de RM em pacientes de LES-NP e EM, com as duas linhas (EM e LES-NP) se distanciando, com valor máximo de OR para os CBT (tabela 2)

Tabela 3: Distribuição dos Achados Laboratoriais (Autoanticorpos e Líquido Cefalorraquiano (LCR) Segundo a Tipologia das Doenças (LES-NP e EM) na Amostra de Goiânia e Regiões

	LES-NP		EM		P	OR
	N= 30	%	N=100	%		
Valor positivo de FAN	22	80,0	21	26,6	0,00	13,77
Valor positivo de anti-DNA	4	33,3	0	0	0,05	15,62
Valor positivo de anti-ENA	10	41,2	0	0	0,003	26,43
Valor positivo de LAC	11	92,3	0	0	0,001	175,0
Valor aumentado de proteína no líquido	11	84,6	6	25,0	0,003	16,50
Valor aumentado de IgG no soro	4	23,5	11	42,3	0,21	00
Valor aumentado de IgG no líquido	13	76,5	13	44,8	0,04	4,00
Presença de Bandas Oligoclonais no LCR	08	42,1	10	29,4	0,35	00

Figura 2: Distribuição dos achados Laboratoriais (Autoanticorpos e líquido cefalorraquiano (LCR) segundo a tipologia das doenças (LES-NP e EM) na amostra de Goiânia e regiões



Legenda: Valor positivo de: 1- FAN, 2- Anti-DNA, 3- Anti-ENA, 4- LAC, 5- Proteínas no LCR, 6- IgG no soro, 7- IgG no LCR, 8- Bandas Oligoclonais.

A figura 2 mostra a distribuição dos achados laboratoriais de pacientes de LES-NP e EM, mostrando agora a diferença dos achados, com o afastamento das duas linhas no início, referente aos autoanticorpos e com maior OR para o LAC (ver tabela 3) e ausencia de diferença para as BO.

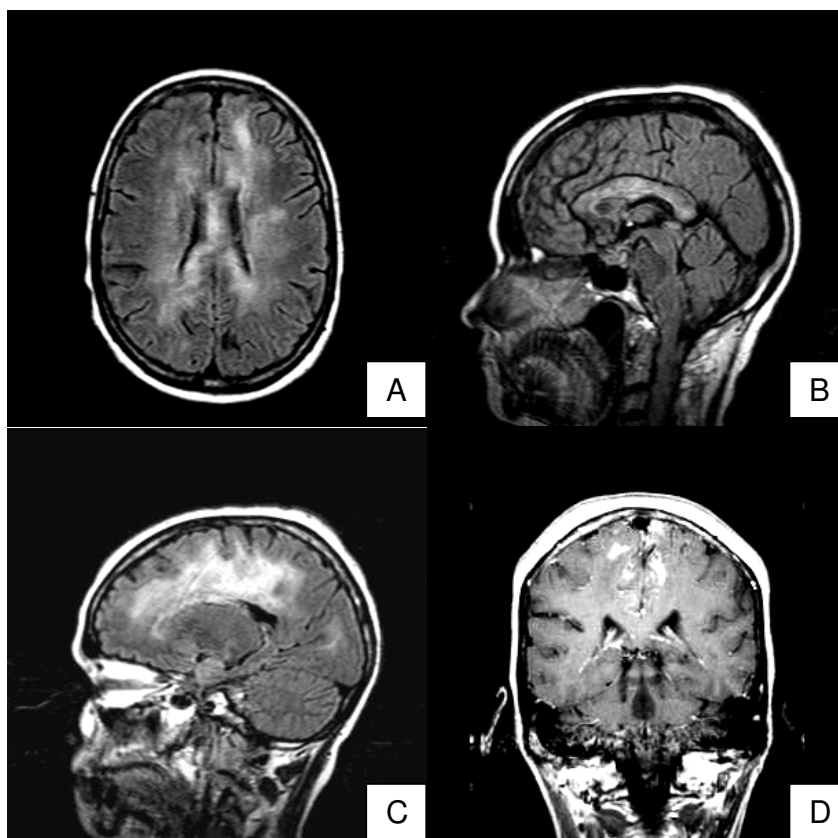


Image A: Plano axial de c-IRM e FLAIR: lesão difusa desmielinizante B: Plano sagital de c-IRM e FLAIR: lesão desmielinizante extensa do corpo caloso C: Corte sagital de c-IRM e FLAIR: envolvimento da substancia branca extenso D: Corte coronal de c-IRM em T1 e contraste por gadolínio. Legenda: c-IRM- imagem por ressonância magnética convencional. FLAIR: *Fluid Attenuation Invert Recovery*.

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos demonstram que a síndrome desmielinizante não é rara como nos relatos da literatura^{43, 44, 45, 46, 47, 48} estando presente em 100% dos pacientes de LES desta amostra. Uma das possíveis causas pode ser que os pacientes desta amostra em grande maioria apresentavam manifestações agudas de sua doença, associado ao comprometimento neurológico. Falta também uma definição exata do que se considera como lesões desmielinizantes da SD no LES. A literatura é falha neste aspecto. Neste trabalho consideramos qualquer lesão de substância branca que se associou com quadro neurológico, independente da sua natureza.

Não há dúvida que o comprometimento de RM convencional na EM apresenta uma carga lesional maior em quase todas as regiões cerebrais estudadas, exceto pela região temporal, região mais afetada por insulto vascular do que inflamatório desmielinizante.

A presença de autoanticorpos apresentou valor preditivo significativo quando presente na avaliação laboratorial no diagnóstico de LES. Os Ac anti-DNA, anti-ENA e LAC são específicos do LES e LAC esteve presente em 92,3% dos pacientes testados, confirmando relatos anteriores que o associam a comprometimento do SN do tipo desmielinizante..

A análise do LCR demonstrou que o comprometimento do LES no SNC produz um estado inflamatório muito mais intenso que o da EM, demonstrado neste estudo de forma indireta pela dosagem de proteínas e produção intratecal de IgG, principalmente no comprometimento agudo do SN.

A presença de BO não apresentou diferença significativa nos dois grupos estudados. Estudos prospectivos, com possíveis reavaliações consecutivas, poderão ser úteis na verificação de diferenças de comportamento evolutivo das BO nas duas doenças.

CONCLUSÃO

Apesar de situações raras de dificuldade diagnóstica, as ferramentas de avaliação em seu conjunto apresentam uma forma segura de realizar o diagnóstico de LES e EM quando realizados de forma sistematizada.

Questões de sobreposição da fisiopatogenia, da genética e de fatores ambientais das duas doenças e associações com outras doenças autoimunes são questões para uma discussão futura.

REFERÊNCIAS

1. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. N Engl J Med 2001;345:340-350.
2. Kyttaris VC, Juang YT, Tsokos GC. Immune cells and cytokines in systemic lupus erythematosus: an update. Curr Opin Rheumatol 2005;17:518-522.
3. Mackay IR. The "Autoimmune diseases" 40th anniversary. Autoimmun Rev 2002;1:5-11.

4. Wallace DJ, Hahn B, Dubois ELLe. Dubois' lupus erythematosus, 7th ed. ed. Philadelphia, Pa.: London : Lippincott Williams & Wilkin, 2007.
5. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
6. Theodoridou A, Settas L. Demyelination in rheumatic diseases. *Postgrad Med J* 2008;84:127-132.
7. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005;4:281-288.
8. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008;14:1157-1174.
9. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:1526-1533.
10. Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. Autoantibodies involved in neuropsychiatric SLE and antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:297-315.
11. Hanly JG, Urowitz MB, Siannis F, et al. Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis: results from an international inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2008;58:843-853.
12. Rudick RA, Schiffer RB, Schwetz KM, Herndon RM. Multiple sclerosis. The problem of incorrect diagnosis. *Arch Neurol* 1986;43:578-583.
13. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:278-285.
14. Trapp BD, Ransohoff R, Rudick R. Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. *Curr Opin Neurol* 1999;12:295-302.
15. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-846.
16. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
17. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120 (Pt 11):2059-2069.
18. Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003;60:27-30.
19. Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. *Br Med J* 1973;4:661-664.
20. Matthews WB, Small DG, Small M, Pountney E. Pattern reversal evoked visual potential in the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:1009-1014.

21. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;54:1720-1725.
22. Clanet M, Barioulet Y, Demant JP, Arne JP, Rascol A. [Value of the VEP (visual evoked potential) study in multiple sclerosis]. *Rev Otoneuroophthalmol* 1979;51:113-120.
23. Kalkers NF, Strijers RL, Jasperse MM, et al. Motor evoked potential: a reliable and objective measure to document the functional consequences of multiple sclerosis? Relation to disability and MRI. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1332-1340.
24. Peter JB, Bowman RL. Intra-blood-brain barrier synthesis of IgG: comparison of IgG synthesis formulas in a computer model and in 1,629 consecutive specimens. *Neurology* 1992;42:510-515.
25. Harrington MG, Kennedy PG. The clinical use of cerebrospinal fluid studies in demyelinating neurological diseases. *Postgrad Med J* 1987;63:735-740.
26. Fredrikson S. Clinical usefulness of cerebrospinal fluid evaluation. *Int MS J* 2010;17:24-27.
27. Masjuan J, Alvarez-Cermeno JC, Garcia-Barragan N, et al. Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology* 2006;66:576-578.
28. Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:897-902.
29. Averbuch-Heller L, Steiner I, Abramsky O. Neurologic manifestations of progressive systemic sclerosis. *Arch Neurol* 1992;49:1292-1295.
30. Hutchinson M, Bresnihan B. Neurological lupus erythematosus with tonic seizures simulating multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:583-585.
31. Berk MA, Sloan JB, Fretzin DF. Lupus erythematosus in a patient with long-standing multiple sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:969-972.
32. Sandberg-Wollheim M, Axell T, Hansen BU, et al. Primary Sjogren's syndrome in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1992;42:845-847.
33. Ferreira S, D'Cruz DP, Hughes GR. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:434-442.
34. Mastorodemos V, Mamoulaki M, Kritikos H, Plaitakis A, Boumpas DT. Central nervous system involvement as the presenting manifestation of autoimmune rheumatic diseases: an observational study using the American College of Rheumatology nomenclature for neuropsychiatric lupus. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:629-635.
35. Lima I, Melo A, Brandi IV, Costa O, Santiago M. Lupoid sclerosis: what is the role of antiphospholipid antibodies? *J Clin Rheumatol* 2007;13:85-86.

36. Pelidou SH, Giannopoulos S, Tzavidi S, et al. Neurological manifestations of connective tissue diseases mimicking multiple sclerosis. *Rheumatol Int* 2007;28:15-20.
37. Kumpfel T, Hoffmann LA, Pellkofer H, et al. Multiple sclerosis and the TNFRSF1A R92Q mutation: clinical characteristics of 21 cases. *Neurology* 2008;71:1812-1820.
38. De Jager PL, Jia X, Wang J, et al. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nat Genet* 2009;41:776-782.
39. Sriram S. TRAPS and MS: two diseases or an MS mimic? *Neurology* 2008;70:1077-1078.
40. Goris A, Fockaert N, Cosemans L, et al. TNFRSF1A coding variants in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2011;235:110-112.
41. Pelidou SH, Giannopoulos S, Tzavidi S, Lagos G, Kyritsis AP. Multiple sclerosis presented as clinically isolated syndrome: the need for early diagnosis and treatment. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:627-630.
42. Freedman MS. 'Time is brain' also in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15:1133-1134.
43. Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA, Thompson K. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *J Rheumatol* 2004;31:2156-2162.
44. Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2001;57:496-500.
45. Jennekens FG, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:605-618.
46. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002;58:1214-1220.
47. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2003;30:985-992.
48. Sibbitt WL, Jr., Brandt JR, Johnson CR, et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29:1536-1542.

6.4 ARTIGO 4

IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA - ANÁLISE COMPARATIVA DO PADRÃO DE ENVOLVIMENTO NA SÍNDROME DESMIELINIZANTE DO LUPUS ERITEMATOSO E ESCLEROSE MÚLTIPLA

MAGNETIC RESSONANCE IMAGE - COMPARATIVE ANALYSIS OF COMPARATIVE
ANALYSIS OF THE PATTERN OF INVOLVEMENT DEMYELINATING SYNDROME OF
SYSTEMIC LUPUS ERITHEMATOSUS AND MULTIPLE SCLEROSIS

Denise Sisterolli Diniz; Doralina G. Brum, Kim Ir Sen Santos Teixeira, Ernani Pires Maciel
e Nílzio Antônio da Silva

^I Médica Neurologista, membro titular da ABN, professora assistente II da CM/FM/ UFG, coordenadora do Centro de Investigação, tratamento e Pesquisa em EM- CRIEM/ FM/UFG. Endereço: Primeira avenida, s/número, HC/FM/UFG, setor leste universitário. CEP 74650-050. Email: dsd@brturbo.com.br

^{II} Médica doutora em Neurologia e professora adjunta d u

^{III} Médico, Doutor em imageologia. Professor assistente do Departamento de Imageologia da FM/UFG. Endereço: Primeira Avenida, sem/número, HC/FM/UFG, setor leste universitário. CEP: 74650-050. Email: Kimirsan@terra.com.br,

^{IV} Médico Neurologista, Doutor em Neurologia, diretor do laboratório de Líquor do HDB. Email: epmaciell@hotmail.com,

^V Médico, Doutor em Reumatologia. Professor titular do Departamento de Clínica Médica da FM/UFG. Primeira avenida, s/número, HC/FM/UFG, setor leste universitário. CEP: 74650-050. Email: nasilva@terra.com.br.

RESUMO

Introdução: síndrome desmielinizante é um dos quadros do lúpus neuropsiquiátrico (LES_SD). Com o propósito de avaliar padrões de comprometimento deste quadro, avaliamos a imagem de ressonância de magnética (IRM) em pacientes com LES-SD, comparando com padrões encontrados em pacientes com esclerose múltipla.

Metodologia: Após a aprovação da pesquisa pelo CEP local, 40 pacientes consecutivos com LES-SD e 100 pacientes com EM foram avaliados com protocolo incluindo: aspectos demográficos, exame dos sistemas funcionais, escala expandida da incapacidade (EDSS), IRM. IRM foi obtida em aparelho Philips 1,5T, em T1 axial e sagital, T2 axial e sagital, T1 com contraste e difusão e perfusão. Foi aplicado teste χ^2 e teste exato do χ^2 . O pacote estatístico usado foi o SPSS, versão 17.0 e o valor de $p \leq$

0,05. **Resultados:** LES-SD foi caracterizado por padrão de comprometimento arteriolar ($p= 0,05$) e EM, venular ($p< 0,001$). Fatores associados ao comprometimento neurológico foram anti-ENA com um número maior de 9 lesões e acentuação de gadolínio com comprometimento renal. **Conclusão:** Existe um padrão de comprometimento diferente do LES-SD daquele observado no EM.

INTRODUÇÃO

A síndrome desmielinizante do lúpus eritematoso sistêmico (LES-SD) é um dos quadros neuropsiquiátricos descritos e reconhecidos pelo colégio americano de reumatologia (ACR)¹. No entanto, uma clara definição desta síndrome e de sua prevalência varia na literatura mundial atual²⁻⁵.

Com a possibilidade de avaliação com a imagem por ressonância magnética (IRM), um dos achados mais frequentes nos pacientes com lúpus neuropsiquiátrico (LES-NP) são as lesões hiperintensas da substância branca comprometimento (WMHs), variando de 15 a mais de 70%, segundo a literatura⁶⁻⁹.

Com o propósito de contribuir com a padronização do envolvimento neurológico pela LES-SD, esta pesquisa se propôs a avaliar, segundo um protocolo pré-estabelecido, a IRM, comparando com a esclerose múltipla (EM), o protótipo da doença desmielinizante e com padrões definidos de envolvimento do sistema nervoso central (SNC).

MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo comitê de ética local.

Sujeitos: A amostra dos pacientes participantes foi retirada do ambulatório de especialidades do HC/FM/UFG. Dos pacientes do ambulatório de reumatologia (500 pacientes), 40 pacientes consecutivos, conforme fossem a consulta ou fossem admitidos na enfermaria e apresentassem comprometimento desmielinizante, identificado pela IRM e diagnóstico de LES-NP e 100 pacientes consecutivos com o diagnóstico de EM, segundo os critérios de McDonald e que fazem parte do ambulatório de EM do HC/FMUFG foram avaliados.

Avaliação clínica: O protocolo de avaliação clínica foi composto de questionário sobre os aspectos demográficos, sistema funcional, escala expandida de incapacidade funcional (EDSS), exames laboratoriais dos autoanticorpos (fator anti-núcleo (FAN), anticorpos extraíveis da salina (anti-ENA), anticoagulante lúpico (LAC), fator anti-ácido desoxiribunucleico (anti-DNA) e avaliação do líquido cefalorraquidiano (LCR): proteína, dosagem de IgG e bandas oligoclonais. O exame dos sistemas funcionais e determinação do EDSS foi realizado pelo examinador (DSD). Foi Tb determinado se havia ou não comprometimento renal.

Imagem: Os pacientes foram submetidos ao protocolo convencional de protocolo de RM com varredura na linha de base utilizando aparelho de 1.5T Phipps Magnetom scanner (Philips, Eindhoven, Holanda), de acordo com o *Consortium of Multiple Sclerosis Centers Magnetic Resonance Imaging working group standard recommendations*, incluindo uma pré-axial e pós Gd T1W, sagital T1W e FLAIR, axial T2W e FLAIR. Todos os MRI foram analisados pelo mesmo examinador (DSD), e, ao estudo de base, os dados foram comparados aos de um radiologista cego, para alcançar reprodutibilidade. Foram divididas em: presença dos critérios de Barkoff e Tintoré (CBT), presença de 9 lesões ou mais (sim ou não), periventricular focal, periventricular linear, periventricular perarteriolar inespecífica, justacortical, infratentorial com lesão central, infratentorial com lesão periférica ou subpial, arteriolar inespecífica, venular, tamanho da lesão (>6mm, < 6mm, variado), forma da lesão (alongada, circular, misto), gliose/atrofia, lesão em corpo caloso, presença de acentuação por gadolínio, lesão em medula cervical, medula dorsal

Análise estatística: Foi utilizado o teste χ^2 e o teste exato do χ^2 . O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 17,0 e $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Houve predominância do sexo feminino com 86,7%, 74% respectivamente no LES-SD e EM. a idade média de 30,5 anos para LES-NP e 47, 5 anos para EM e $p=0,001$; a pontuação do EDSS com valor médio de 3,0 para LES-NP e para EM e $p=0,082$; e o tempo de doença com valores médios de 3,5 para LES-NP e 5,0 para EM e $p=0,05$.

As tabelas 1 demonstram os achados da análise das ressonâncias, segundo a tipologia, LES-SD e EM. Não houve correlação dos padrões de achado de IRM com os achados laboratoriais ou clínicos, exceto pela presença de uma correlação positiva do anti-ENA com um maior número de lesões (>9 lesões) e comprometimento renal com vasculite. Dos 40 pacientes examinados, 24 apresentavam comprometimento renal (60%).

A tabela 2 demonstra a distribuição dos achados laboratoriais, segundo a tipologia da doença (LES-SD e EM).

Tabela 1: Distribuição dos Achados de Imagem por Ressonância Magnética (IRM), Segundo a Tipologia das Doenças (LES-NP e EM) na Amostra de Goiânia e Regiões

	LES-NP		EM		P
	N= 40	%	N=100	%	
Critérios de Barkhof e Tintoré (CBT)	04	10,00	100	100,00	<0,0001
Presença de 9 ou mais lesões	16	40,00	100	100,00	<0,0001
Lesões periarteriolar (corticosubcortical)	28	70,00	80	80,00	0,76
Lesões perivenular	19	47,50	100	100,00	<0,0001
Padrão misto	18	45,00	50	50,00	0,64
Lesões justacorticais	15	37,50	100	100,00	<0,0001
Vasculit/Gadolíneo	3	7,50	35	35,00	0,01
Lesões periventriculares focais	18	45,00	100	100,00	0,01
Lesões periventriculares lineares	33	82,5	81	81,00	0,87
Lesões infratentoriais (central)	2	5,00	69	69,00	0,01
Lesões infratentoriais (subpial e periventricular)	2	5,00	21	21,00	0,05
Tamanho (maior que 6mm)	26	65,00	61	61,00	0,88
Tamanho(menor que 6mm)	10	25,00	11	11,00	0,56
Tamanho variável	6	15,00	28	28,00	0,43
Lesão extensa	4	10,00	20	20,00	0,05
Forma alongada	4	10,00	59	59,00	0,01
Forma circular	24	60,00	33	33,00	0,01
Forma mista	12	30,00	08	08,00	0,01

Tabela 2: Distribuição dos Achados Laboratoriais (Autoanticorpos e Líquido Cefalorraquiano (LCR) Segundo a Tipologia das Doenças (LES-NP e EM) na Amostra de Goiânia e Regiões

	LES-NP		EM		P	OR
	N= 40	%	N=100	%		
Valor positivo de FAN	29/38	72,50	21/79	26,6	0,00	13,77
Valor positivo de anti-DNA	9/26	34,61	0	0	0,05	15,62
Valor positivo de anti-ENA	15/23	65,21	0	0	0,003	26,43
Valor positivo de LAC	16/20	80,00	0	0	0,001	175,0
Valor aumentado de proteína no líquido	9/24	37,50	6/24	25,0	0,003	16,50
Valor aumentado de IgG no líquido	13/24	54,16	11/26	42,3	0,21	00
Presença de Bandas Oligoclonais no LCR	7/24	29,16	10/34	29,4	0,35	00

DISCUSSÃO

Os pacientes de LES-SD e EM não apresentaram grandes diferenças quanto aos aspectos demográficos. Houve significância estatística quanto a idade média e o tempo de doença, maior nos pacientes de EM. Esta diferença pode ser compreendida pelas próprias características desta população. Parte dos pacientes de EM fazem parte de um ambulatório específico e seguem o seu tratamento há vários anos, enquanto os pacientes de LES-SD, 40% tiveram seu diagnóstico no momento da avaliação, enquanto apenas 9,52% ($p<0,001$) dos pacientes de EM estavam no momento do diagnóstico. Os estudos epidemiológicos apontam algumas similaridades do LES e EM. As duas doenças são mais frequentes em mulheres, jovens, evoluem em surtos e estão relacionadas a classe II do complexo da histocompatibilidade (MHC).

O achado da pontuação do EDSS sem uma diferença estatística aponta para o diagnóstico de LES-NP, sendo que o EDSS foi sensível para mostrar o envolvimento do sistema nervoso, porém com prejuízo de um diagnóstico topográfico exato.

A presença dos autoanticorpos é uma característica marcante do LES, porém não é exclusiva e está presente em uma porcentagem variável dos pacientes (18 a 78%), não sendo diferente do encontrado nesta pesquisa¹⁰⁻¹². A presença de LAC em 80% dos pacientes testados corrobora com dados de literatura mundial de sua ligação e lesão do

SNC, bem com o achado de uma maior carga lesional (> 9 lesões) e a presença de anti-ENA¹³.

Desmielinização só pode ser melhor estudada e compreendida após o surgimento da IRM. Varias são as causas de lesões desmielinizantes: inflamatória, vascular e metabólica¹⁴⁻¹⁶.

A patogenia do LES é complexa e envolve múltiplos mecanismos e o envolvimento do sistema nervoso segue também os mesmos mecanismos¹⁷. As descrições do LES-SD não trazem uma definição exata do quadro clínico e padrão de envolvimento do SNC.

A análise da IRM pode mostrar que WMHs podem ocorrer de forma variada, sendo mais que predominou o padrão arteriolar de causa vascular (70%). No entanto, o padrão venular, típico da EM, ocorreu em 47,50%, indicando um possível mecanismo inflamatório direto, que associado ao fato de muitos dos pacientes avaliados nesta pesquisa estarem no momento do diagnóstico, indica que o envolvimento neurológico não é secundário como muitos acreditam, mas pode ser decorrente de fatores que ocasionam lesão diretamente no SNC¹⁸.

Estes resultados também ajudam a dar ferramentas ao clínico em quadros iniciais, quando o SNC é afetado isoladamente em um evento desmielinizante, determinando a síndrome clinicamente isolada (CIS) e há um dilema diagnóstico com a EM. Se usarmos os CBT, tamanho de lesão, forma de lesão que caracterizam a EM, a possibilidade de erro diagnóstico é mínima, se associarmos a IRM, a presença de autoanticorpos¹⁹.

As anormalidades n LCR (aumento de proteínas, dosagem de IgG e presença de BO), porém, não foram indicativas de qualquer diagnóstico e apenas indicam que existe processo inflamatório próprio do SNC²⁰.

CONCLUSÃO

Os dados obtidos ajudam na caracterização do padrão de envolvimento do SNC pelo LES-SD e contribuem no diagnóstico diferencial com a EM.

REFERÊNCIAS

1. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
2. Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2001;57:496-500.
3. Brey RL. Neuropsychiatric lupus: clinical and imaging aspects. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65:194-199.
4. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, et al. Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2010;69:529-535.
5. Unterman A, Nolte JE, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Neuropsychiatric Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2010.
6. Appenzeller S, Kobayashi E, Costallat LT, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with aseptic meningoencephalitis and connective tissue disorders. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:45-51.
7. Bosma GP, Steens SC, Petropoulos H, et al. Multisequence magnetic resonance imaging study of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:3195-3202.
8. Peterson PL, Howe FA, Clark CA, Axford JS. Quantitative magnetic resonance imaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12:897-902.
9. Govoni M, Castellino G, Padovan M, Borrelli M, Trotta F. Recent advances and future perspective in neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:149-158.
10. Anderson JR, Gray KG, Beck JS, Buchanan WW, Mc EA. Precipitating auto-antibodies in the connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 1962;21:360-369.
11. Beck JS, Anderson JR, Bloch KJ, Buchanan WW, Bunim JJ. Antinuclear and Precipitating Auto-Antibodies in Sjogren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1965;24:16-22.

12. Arbuckle MR, James JA, Kohlhase KF, Rubertone MV, Dennis GJ, Harley JB. Development of anti-dsDNA autoantibodies prior to clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol* 2001;54:211-219.
13. Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. Autoantibodies involved in neuropsychiatric SLE and antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:297-315.
14. Merrill JE, Graves MC, Mulder DG. Autoimmune disease and the nervous system. Biochemical, molecular, and clinical update. *The Western journal of medicine* 1992;156:639-646.
15. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS, Jr. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986;314:1535-1542.
16. Sabet A, Sibbitt WL, Jr., Stidley CA, Danska J, Brooks WM. Neurometabolite markers of cerebral injury in the antiphospholipid antibody syndrome of systemic lupus erythematosus. *Stroke* 1998;29:2254-2260.
17. Rhiannon JJ. Systemic lupus erythematosus involving the nervous system: presentation, pathogenesis, and management. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:356-360.
18. Hanly JG, Urowitz MB, Siannis F, et al. Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis: results from an international inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2008;58:843-853.
19. Theodoridou A, Settas L. Demyelination in rheumatic diseases. *Postgrad Med J* 2008;84:127-132.
20. Brum DG, Barreira AA, dos Santos AC, et al. HLA-DRB association in neuromyelitis optica is different from that observed in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:21-29.

6.5 ARTIGO 5

ÍNDICE DE CORPO CALOSO - ESTUDO COMPARATIVO DE LES-SD E EM E AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

CORPUS CALLOSUM INDEX - COMPARATIVE STUDY OF NPSLE-SD AND MS AND
NEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT

Denise Sisterolli Diniz, Nílzio Antônio da Silva.

^I Médica Neurologista, membro titular da ABN, professora assistente II da CM/FM/ UFG, coordenadora do Centro de Investigação, tratamento e Pesquisa em EM- CRIEM/ FM/UFG. Endereço: Primeira avenida, s/número, HC/FM/UFG, setor leste universitário. CEP 74650-050. Email: dsd@brturbo.com.br

^V Médico, Doutor em Reumatologia. Professor titular do Departamento de Clínica Médica da FM/UFG. Primeira avenida, s/número, HC/FM/UFG, setor leste universitário. CEP: 74650-050. Email: nasilva@terra.com.br.

RESUMO

Introdução: Síndrome desmielinizante é um dos quadros do lúpus neuropsiquiátrico (LES-SD) que apresenta com distúrbios cognitivos (SD). Esta pesquisa se propôs avaliar o índice de corpo caloso (ICC) em pacientes com LES-SD e correlacionar com DC, comparando com o ICC de pacientes com esclerose múltipla (EM), o protótipo da doença desmielinizante. **Metodologia:** Após aprovação do CEP local, 25 pacientes de LES-SD e 24 de EM, foram submetidos a protocolo de imagem de ressonância magnética (IRM) e com medida do ICC de forma semi automatizada em sagital T1. Bateria de testes neuropsicológicos foram aplicados nos dois grupos pela mesma profissional. O teste t de Student para amostras independentes para comparação de LES-SD e EM. Para a análise das variáveis neuropsicológica com o corpo caloso utilizamos o coeficiente de correlação de Pearson. O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 17,0 e $p \leq 0,05$. **Resultados:** Pacientes com LES-SD obtiveram ICC maior que os de paciente de EM ($p = 0,05$). Não foi observado nenhuma correlação com a bateria de testes aplicados. **Conclusão:** Nesta população não houve correlação do ICC com DC, apresentados pelos pacientes.

INTRODUÇÃO

O Colégio Americano de Reumatologia (ACR) definiu 19 síndromes neurológicas para o comprometimento neurológico associado ao lúpus eritematoso sistêmico (LES-NP)¹. Uma destas síndromes, a síndrome desmielinizante (LES-SD) é pouco conhecida e mal definida². LES-SD é definida como um quadro neurológico no LES, associado a lesões de substância branca em ressonância magnética de qualquer natureza.

Quando o LES-SD abre o quadro de LES como uma síndrome clínica isolada (CIS), o diagnóstico diferencial com a esclerose múltipla (EM) se faz presente³. Em comum as duas doenças ocorrem com maior frequência em pessoas jovens, do sexo feminino, tem caráter evoluir em surtos, de natureza autoimune⁴.

Uma dos sintomas de importância são as disfunções cognitivas (DC)⁵. DC são relacionados na literatura com medidas de atrofia cerebral⁶. Uma das medidas de atrofia cerebral atualmente utilizada e de fácil realização é o índice de corpo caloso (ICC)⁷.

Esta pesquisa tem como finalidade comparar o ICC de pacientes com LES-SD e EM, correlacionando com achados de avaliação neuropsicológica pré-estabelecida na avaliação da EM, o protótipo da doença desmielinizante.

MATERIA E MÉTODOS

Esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo comitê de ética local. A amostra constitui de 49 pacientes atendidos consecutivamente no serviço de reumatologia e neurologia da HC/FM/UFG, 25 pacientes de LES-SD e 24 de EM. A bateria neuropsicológica utilizada foi o brief neurological repeatable battery (BRB-N) compostas dos testes: teste de recordação seletiva (SRT/ SRTD); teste de recordação espacial (SPART/SPATD); teste de modalidades de símbolos em dígitos (SDMT); teste auditivo compassado de audição seriada (PASSAT); teste de geração de lista de palavras (WLG). Em acréscimo ao BRB-N o teste dos 9 pinos no buraco (9 - HPT); pré teste do FST e o teste de reconhecimento de Faces (FST) foram realizados.

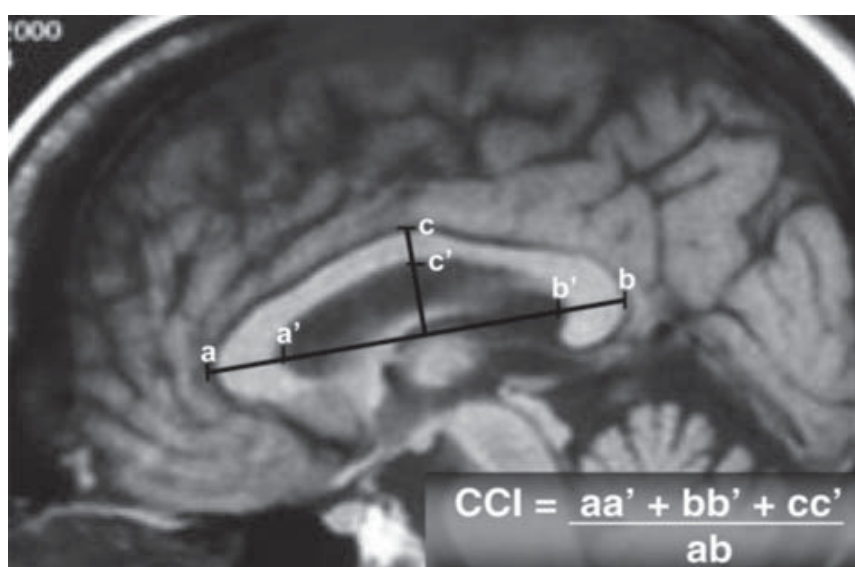
Os pacientes foram submetidos ao protocolo convencional de protocolo de RM com varredura na linha de base utilizando aparelho de 1.5T Phipps Magneton scanner (Philips, Eindhoven, Holanda), de acordo com o *Consortium of Multiple Sclerosis Centers Magnetic Resonance Imaging working group standard recommendations*, incluindo uma

pré-axial e pós Gd T1W, sagital T1W e FLAIR, axial T2W e FLAIR. Todos os MRI foram analisados pelo mesmo examinador, e, ao estudo de base, os dados foram comparados aos de um radiologista cego, para alcançar reprodutibilidade. Corpus callosum índice (CCI) foi obtida em uma imagem melhor T1W convencionais mid-sagital, usando um simples sistema semi-automatizado ortogonais, desenhando uma linha reta de maior diâmetro ântero-posterior do CC e uma perpendicular à sua linha média, devido a pontos de a, b e c (Fig. 1). Anterior (aa'), posterior (bb') e média (cc) e segmentos de CC foram medidos e normalizados para o seu maior diâmetro ântero-posterior (ab). Os valores obtidos foram coletados em planilha de excel e comparados entre grupo de pacientes com LES-DS e EM, bem como com os testes de bateria NPS.

Avaliação clínica foi realizada pelo exame dos sistemas funcionais e pontuação com o EDSS.

A análise estatística comparativa do ICC entre LES-SD e EM foi usado o teste t de Student para amostras independentes, pois esta variável não rejeitou a hipótese de normalidade. Para a análise das variáveis neuropsicológica com o corpo caloso utilizamos o coeficiente de correlação de Pearson. O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 17,0 e $p \leq 0,05$.

Figura 1: Determinação do índice corpo caloso (ICC), usando a "melhor" fatia sagital médio em um cérebro MRI T1W



Fonte: Figueira, Santos, Figueira et al, 2007

RESULTADOS

Houve predominância do sexo feminino com 86,7%, 74% respectivamente no LES-SD e EM. a idade média de 30,5 anos para LES-NP e 47, 5 anos para EM e $p=0,001$; a pontuação do EDSS com valor médio de 3,0 para LES-NP e para EM e $p=0,082$; e o tempo de doença com valores médios de 3,5 para LES-NP e 5,0 para EM e $p=0,05$.

A média de valores encontrados foi superior nos pacientes de LES-SD ($0,4076 \pm 0,4411$) do que nos pacientes de EM ($0,3713 \pm 0,4188$) com significância estatística ($p=0,005$).

Os resultados do exame neuropsicológico foram divididos em classes de I a IV, conforme o desvio padrão fora do normal, conforme exemplifica a tabela 1.

Tabela 1: Intervalos dos Valores dos Exames Neuropsicológicos para Correlacionar com o Índice de Corpo Caloso

	SRT	SPART	SDMT	PASSAT	WLG	FST	9-HOLE	SRTD	SPARTD
I	33,2-25,4	16,4-13,4	42,6-34,4	20,17-14,91	2,72-3,02	23,39-25,31	6,27-4,81	5,34-4,02	54,44-27,32
II	25,3-17,6	13,3-8	34,3-26,2	14,90-9,65	3,01-3,32	25,32-27,23	4,80-3,35	4,01-2,7	27,31-16,64
III	17,5-9,8	7,9-2,6	26,1-18	9,64-4,39	3,33-3,62	27,24-29,15	3,34-1,89	2,6-1,38	16,63-9,52
IV	9,7-0	2,5-0	17,9-0	4,38-0	3,63-0	29,14-0	1,88-0	1,37-0	9,51-0

FST: *face symbol test*; PASSAT: *paced auditory serial addition*; SDMT: *symbol digital modalities test*; SPART: *spatial recall test*; SPARTD: *spatial recall test delayed*; SRT: *selective reminding test*; SRTD: *selective reminding test delayed*; WLG: *word list generation*; 9 HOLE PEG: teste dos 9 pinos.

Não foi encontrada nenhuma correlação com os testes neuropsicológicos.

DISCUSSÃO

O fato dos pacientes de EM apresentarem ICC menor que os pacientes de LES-SD, podem ser explicados por vários fatores: idade média maior, tempo de doença maior e comprometimento maior esperado do corpo caloso nos pacientes de EM em decorrência dos mecanismos adjacentes de lesão.

Os valores encontrados nesta pesquisa são similares aos de outros autores que usaram o ICC como medida de atrofia cerebral⁸. Este autor encontrou uma correlação entre EDSS, ICC e déficit cognitivo nos testes neuropsicológicos, provavelmente por uma avaliação seqüencial.

Como nossa avaliação foi transversal e os pacientes avaliados com comprometimento de moderado a grave nos testes cognitivos, o método apresentou uma limitação de sensibilidade.

CONCLUSÃO

ICC mostrou-se útil na avaliação indireta de atrofia cerebral em várias outras publicações. Em nossa pesquisa, não conseguimos esta relação.

REFERÊNCIAS

1. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
2. Hanly JG, Fisk JD, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1459-1456.
3. Baraczka K, Lakos G, Sipka S. Immunoserological changes in the cerebro-spinal fluid and serum in systemic lupus erythematosus patients with demyelinating syndrome and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2002;105:378-383.
4. Theodoridou A, Settas L. Demyelination in rheumatic diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:290-295.
5. Kozora E, Arciniegas DB, Zhang L, West S. Neuropsychological patterns in systemic lupus erythematosus patients with depression. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R48.
6. Kozora E, West SG, Kotzin BL, Julian L, Porter S, Bigler E. Magnetic resonance imaging abnormalities and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheum* 1998;41:41-47.
7. Figueira FF, Santos VS, Figueira GM, Silva AC. Corpus callosum index: a practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:931-935.
8. Yaldizli O, Atefy R, Gass A, et al. Corpus callosum index and long-term disability in multiple sclerosis patients. *J Neurol* 2010;257:1256-1264.

6.6 ARTIGO 6

AVALIAÇÃO DE SINTOMAS DEPRESSIVOS E ANSIOSOS PELO INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO E ANSIEDADE DE BECK EM PACIENTES COM LÚPUS NEUROPSIQUIÁTRICO E ESCLEROSE MÚLTIPLA: ESTUDO COMPARATIVO

Denise Sisterolli Diniz^I, Andréia Mendonça costa Rabelo^{II}, Elizabete F. Guimarães Zenha^{III}, Geraldo Francisco do Amaral^{IV} e Nílzio Antônio da Silva^V.

^I Médica Neurologista, membro titular da ABN, professora assistente II da CM/FM/ UFG, coordenadora do Centro de Investigação, tratamento e Pesquisa em EM- CRIEM/ FM/UFG. Endereço: Primeira avenida, s/número, HC/FM, CRIEM. Setor leste universitário, Goiânia/GO. CEP: 74601.

^{II}Psicóloga com formação na PUC Goiás e especialização em neuropsicologia. Integrante do grupo multidisciplinar do CRIEM. Primeira avenida, s/número, HC/FM, CRIEM. Setor leste universitário, Goiânia/GO. CEP: 74601.

^{III}Psicóloga com formação na PUC Goiás e especialização em neuropsicologia. Integrante do grupo multidisciplinar do CRIEM. Primeira avenida, s/número, HC/FM, CRIEM. Setor leste universitário, Goiânia/GO. CEP: 74601

^{IV}Médico, doutor em Ciência da Saúde. Professor assistente do Departamento de Psiquiatria da FM/UFG.

^VMédico, Doutor em Reumatologia. Professor titular do Departamento de Clínica Médica da FM/UFG

RESUMO

Introdução: Em decorrência da importância dos sintomas depressivos e ansiosos no quadro das doenças inflamatórias, este estudo se propôs a comparar características destes sintomas na síndrome desmielinizante do lúpus neuropsiquiátrico (LES-SD) com a esclerose múltipla (EM), protótipo da doença desmielinizante. **Metodologia:** Após aprovação do CEP local, 42 pacientes com LES-SD e 54 com EM preencheram o inventário de Beck de depressão (BDI) e de ansiedade (BAI) para serem analisados. Aspectos demográficos e do exame neurológico foram registrados. O teste t de Student e o teste de Mann-Whitney para análise comparativa dos dois grupos de doenças e o teste de X^2 , o teste de Fisher e o coeficiente de correlação de Spearman foram usados para análise de correlação. O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 17,0 e $p \leq 0,05$. **Resultados:** Não houve diferença dos sintomas depressivos nos pacientes de LES-SD e EM, quando se analisa o BDI13. Sintomas ansiosos graves e moderados foram maiores no grupo de EM ($p=0,02$). **Conclusão:** Sintomas depressivos e de ansiedade foram encontrados de forma importante nos pacientes de LES-NP e EM e merecem atenção e tratamento adequado.

INTRODUÇÃO

Sintomas depressivos e de ansiedade estão entre as 5 quadros principais das doenças crônicas e inflamatórias e correlacionam-se com atividade inflamatória¹⁻³, e podem prever agudização ou piora clínica^{4, 5}. Estes sintomas estão correlacionados diretamente com a qualidade de vida e são a causa ou são fatores de piora de sintomas cognitivos, fadiga e dor^{6, 7, 8}.

O termo lúpus neuropsiquiátrico (LES-NP) foi definido pelo Colégio Americano de Reumatologia para as síndromes neurológicas do LES⁹. Um dos quadros de LES-NP é a síndrome desmielinizante, pouco conhecida e mal definida (LES-SD)¹⁰⁻¹².

Este estudo se propôs avaliar os sintomas depressivos e de ansiedade em pacientes com LES-SD e EM, utilizando a forma longa e curta do inventário de depressão e o de ansiedade de Beck (BDI, BAI), fazendo uma comparação entre as duas doenças, bem como, analisando o perfil dos sintomas emocionais e orgânicos. Para efeito de correlação, pacientes deprimidos (DP) foram avaliados pelo mesmo instrumento.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo CEP/HC/UFG. Da amostra de 42 de LES-SD e 54 pacientes de EM, 40 com LES-SD e 52 com EM responderam o BDI e 38 com LES-NP e 52 com EM responderam o BAI. A amostra comparativa de DP foi realizada com 11 pacientes.

Os dados demográficos e clínicos foram registrados em questionário específico. O exame neurológico foi avaliado pelos sistemas funcionais e o EDSS.

A análise estatística usou o teste t de Student e o teste de Mann-Whitney para análise comparativa dos dois grupos de doenças. O teste de X^2 , o teste de Fisher e o coeficiente de correlação de Spearman foram usados para análise de correlação. O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 17,0 e $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

A amostra foi composta em 86,7%, 74% e 50% de mulheres respectivamente no LES-SD, EM e DP. O tempo de doença e idade foram superiores no grupo de EM.

Quanto a escolaridade, o nível fundamental predominou nos pacientes de LES-SD e DP e o nível médio e superior na EM.

A aplicação do BDI em sua forma completa (21 questões) mostrou níveis de sintomas depressivos graves e mais freqüentes nos pacientes de LES-NP. Porém quando se analisa os sintomas somente emocionais (BDI13) não há diferença estatística entre os dois grupos.

A análise das questões referentes ao BDI13 constatou que nos pacientes que tiveram pontuação acima de 9 pontos, os itens mais pontuados foram: sentimento de punição, desesperança, anedonia, irritabilidade e sensação de fracasso no grupo de LES-NP e sentimento de punição, choro fácil, irritabilidade, anedonia e culpa no grupo de EM. No BAI, os pacientes de EM apresentaram ansiedade mais grave, enquanto no LES-NP os sintomas de ansiedade foram mais leves. Nos DP, 90,90% apresentaram sintomas graves de depressão. Os resultados estão demonstrados nas figuras 1, 2 e 3.

A pontuação do EDSS e valores de BDI21, BDI13 e BAI mostraram uma correlação positiva, sendo que os sistemas funcionais responsáveis por esta correlação foram o sensitivo, cerebelo, esfíncter e visual. A pontuação do BDI foi menor nos pacientes com maior escolaridade.

Figura 1: Aspectos demográficos, segundo tipologia, lúpus neuropsiquiátrico com síndrome desmielinizante (LES-SD), esclerose múltiplos (EM) e pacientes deprimidos (DP), em amostra de Goiânia e regiões

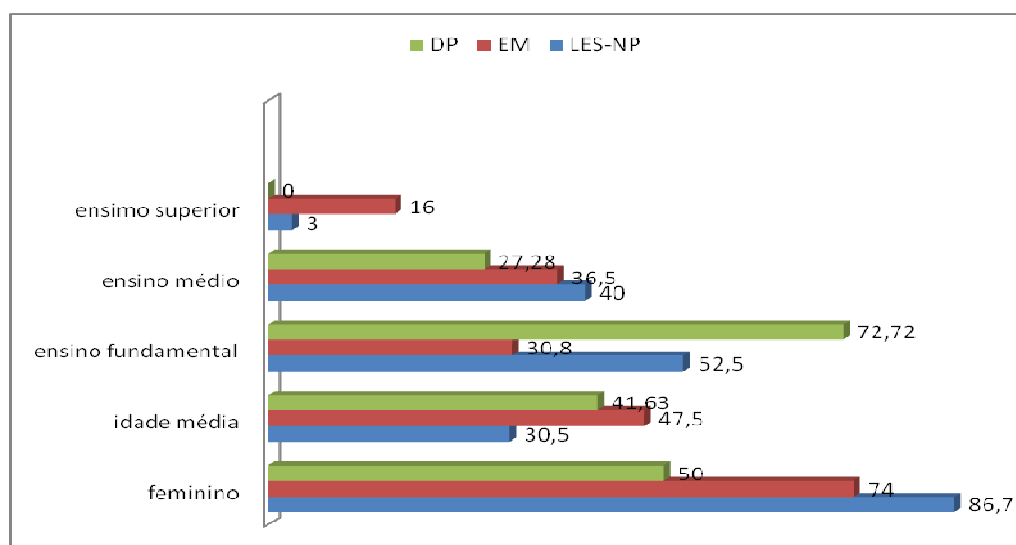


Figura 2: Distribuição da porcentagem de pacientes nas subdivisões do BDI e BAI, segundo tipologia das doenças (LES-SD, EM e DP), em amostra de Goiânia e regiões

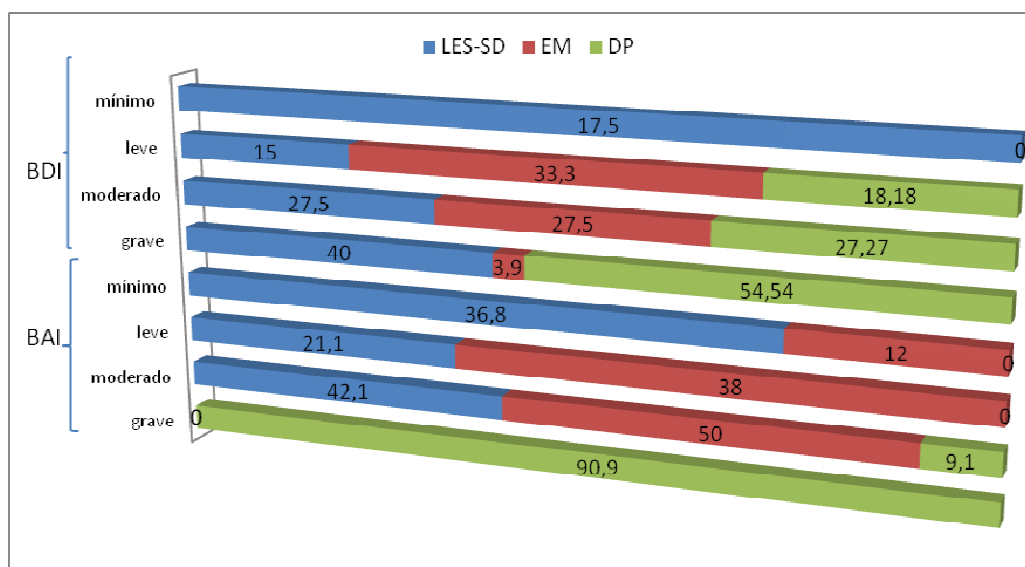
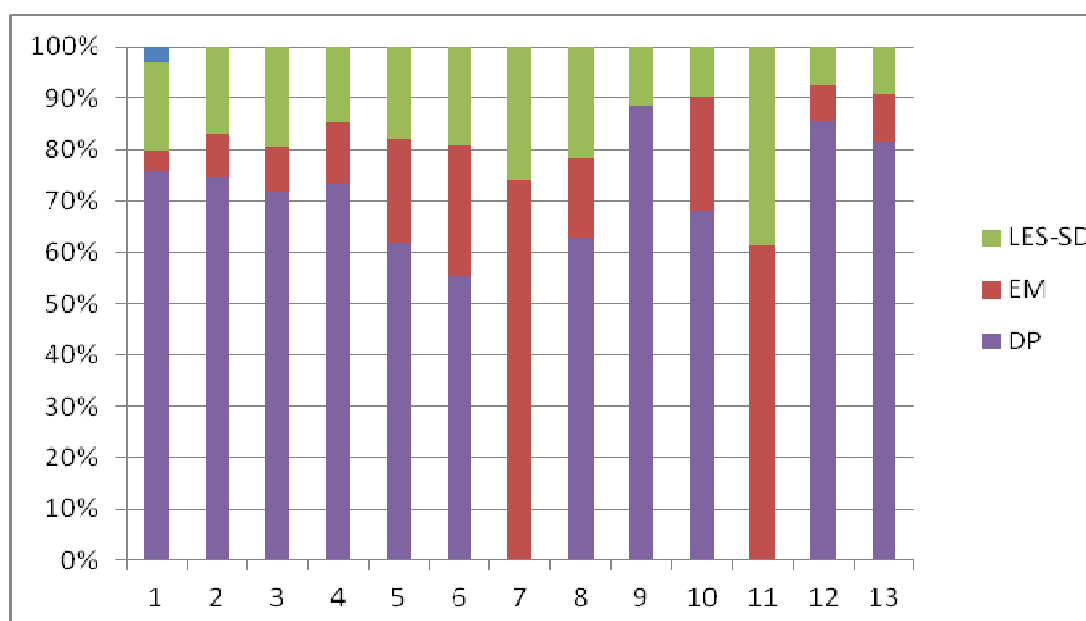


Figura 3: Distribuição de percentagem de pacientes com valores = 3 nas questões de 1 a 13 do BDI, segundo tipologia da doença (NPSLE-DS e EM) em amostra de Goiânia e regiões



DISCUSSÃO

Os resultados obtidos mostram uma frequência de sintomas depressivos e de ansiedade quando investigados pelo BDI e BAI, classificados como graves e moderados de 67,5 e 31,4% respectivamente em LES-SD e EM, comparados com 100% dos DP. Esta frequência de sintomas apresenta grande variação na literatura, sendo verificada uma porcentagem de pacientes de

Os sintomas depressivos foram mais graves e mais frequentes nos pacientes de LES-SD quando investigados com a forma completa do BDI (BDI21). Apesar do BDI não ser um instrumento de diagnóstico de depressão, recentemente estudo mostrou uma correspondência próxima da pontuação do BDI acima de 16 pontos e o diagnóstico de depressão maior pela entrevista estruturada para com o manual de diagnóstico e de estatística das perturbações mentais (DMS-IV)¹³. Quando se analisa apenas as 13 primeiras questões do BDI (BDI13), não há diferença dos grupos de pacientes de LES-NP e EM. O BDI13 avalia apenas os sintomas emocionais ligados a depressão, enquanto as 7 perguntas finais se referem aos sintomas orgânicos. Há evidências que em pacientes com doenças orgânicas graves, a pontuação desta segunda parte do BDI pode ser contaminada pelo envolvimento sistêmico da doença, como no caso dos pacientes de LES-NP, e, portanto, a forma reduzida do BDI (BDI13) seria mais sensível ao diagnóstico de sintomas depressivos que indicassem depressão maior em pacientes com condição médica grave¹⁴.

A determinação dos escores do BAI foi mais grave nos pacientes de EM e provavelmente relacionados com mecanismos próprios do comprometimento cerebral e associados com o fato de terem que conviver com uma doença de natureza crônica e incapacitante, mostrado pela correlação positiva do BAI com a idade do paciente.

Quando se compara os resultados do BDI13 nas doenças avaliadas, a média de pontuação alcançada nos pacientes de LES-SD, EM e DP foi respectivamente: 9,77; 9,51 e 21,65. Podemos notar que apesar da média dos pacientes de LES-SD e EM obtiveram valores médios acima do ponto de corte que prediz depressão (=9), ela foi muito inferior da alcançada pelos DP.

Analisando a figura 3, observamos que as questões predominantes relacionadas com o BDI 13, nos paciente de LES-SD foram: tristeza, desesperança, sensação de

fracasso, desgosto próprio, auto-acusação e irritabilidade; nos pacientes de EM foram: sentimento de punição, desgosto próprio, choro fácil e irritabilidade. Nos pacientes deprimidos a representação foi muito maior, com predomínio em quase todas as 13 questões, exceto para as questões referentes ao desgosto próprio e irritabilidade, que predominaram nos pacientes de EM.

CONCLUSÃO

Sintomas depressivos e de ansiedade foram encontrados de forma importante nos pacientes de LES-NP e EM e merecem atenção e tratamento adequado.

REFERÊNCIAS

1. Figueiredo-Braga M, Mota-Garcia F, O'Connor JE, et al. Cytokines and anxiety in systemic lupus erythematosus (SLE) patients not receiving antidepressant medication: a little-explored frontier and some of its brief history. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:286-291.
2. Peruga I, Hartwig S, Thone J, et al. Inflammation modulates anxiety in an animal model of multiple sclerosis. *Behav Brain Res* 2011;220:20-29.
3. Arnett PA, Barwick FH, Beeney JE. Depression in multiple sclerosis: review and theoretical proposal. *J Int Neuropsychol Soc* 2008;14:691-724.
4. Su S, Miller AH, Snieder H, et al. Common genetic contributions to depressive symptoms and inflammatory markers in middle-aged men: the Twins Heart Study. *Psychosom Med* 2009;71:152-158.
5. Adams SG, Jr., Dammers PM, Saia TL, Brantley PJ, Gaydos GR. Stress, depression, and anxiety predict average symptom severity and daily symptom fluctuation in systemic lupus erythematosus. *J Behav Med* 1994;17:459-477.
6. Ayatollahi P, Nafissi S, Eshraghian MR, Kaviani H, Tarazi A. Impact of depression and disability on quality of life in Iranian patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:275-277.
7. Koch M, Mostert J, Heerings M, Uyttenboogaart M, De Keyser J. Fatigue, depression and disability accumulation in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *Eur J Neurol* 2009;16:348-352.

8. Kozora E, Arciniegas DB, Zhang L, West S. Neuropsychological patterns in systemic lupus erythematosus patients with depression. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R48.
9. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
10. Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis Rheum* 2001;45:419-423.
11. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002;58:1214-1220.
12. Unterman A, Nolte JE, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Neuropsychiatric Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2010.
13. Furlanetto LM, Del Moral JAG, Gonçalves AHB, Rodrigues K, Jocomino MeMLP. Diagnosticando depressão em pacientes internados com doenças hematológicas: prevalência e sintomas associados. *J Bras Psiquiatr* 2006;55(2):96-101.
14. Furlanetto LM, Mendlowicz MV, Romildo Bueno J. The validity of the Beck Depression Inventory-Short Form as a screening and diagnostic instrument for moderate and severe depression in medical inpatients. *Journal of affective disorders* 2005;86:87-91.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A mudança epidemiológica na ocorrência de doenças infecciosas para doenças degenerativas e inflamatórias no Brasil criou um cenário onde é importante o estudo das doenças auto-imunes. O lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a esclerose múltipla (EM) fazem parte deste cenário e é inquestionável um aumento da incidência das duas doenças no mundo e no Brasil.

Com o aprimoramento dos métodos paraclínicos no diagnóstico das doenças, a procura de um marcador específico ou um aspecto característico de um exame laboratorial, de uma técnica de imagem ou de alguma sintomatologia específica ou com a criação de critérios diagnósticos, se tornaram uma preocupação constante em pesquisas.

O setor de paradiagnóstico que mais desenvolveu nas últimas décadas foi a ressonância magnética, com todas as técnicas derivadas e os métodos de imagem funcionais. O progresso tecnológico envolvendo, o conhecimento físico, as propriedades eletromagnéticas dos componentes corporais e a informática, geraram este novo método de diagnóstico que vem revolucionando o conhecimento dos mecanismos de desenvolvimento das doenças, diagnosticando lesões estruturais que não podiam ser visualizadas, descobrindo formas de monitoramento de terapias.

Uma das doenças que mudou o comportamento da comunidade científica na forma de diagnosticar, na forma conduzir, monitorar e investigar a progressão e os mecanismos patológicos envolvidos “em vivo” foi a EM. Em 2001, McDonald e seus colaboradores formularam critérios diagnósticos para a EM, baseado em achados de RM, associados a clínica. Os achados de maior sensibilidade ao diagnóstico de EM que define localizações e a disseminação de espaço e tempo e atualmente usados, são os critérios de Barkhof e Tintoré. Em 2005, Polmann, descreveu novos critérios, baseados nos critérios de McDonald, conhecidos como critérios diagnósticos modificados de McDonald e Polmann de 2005 e recentemente 2010.

A evolução dos meios de imagem também foi o responsável por um conhecimento novo das manifestações neurológica do LES (LES-NP). Pelo conhecimento obtido da avaliação de pacientes com ou sem sintomas neuropsiquiátricos (NP), podem ser conhecidos os tipos de lesão estrutural ou funcional que vários mecanismos patogênicos envolvidos no LES, produzem no SN. Foi possível verificar alterações agudas e aplicar medidas terapêuticas direcionadas a natureza da lesão. No entanto a síndrome desmielinizante (SD), um dos quadros do LES-NP ainda carecia de uma avaliação e definição exatas.

A valorização dos DC, depressão e outros sintomas emocionais e psiquiátricos, mudando o olhar do médico para o paciente, na valorização das queixas que são a causa de uma qualidade de vida ruim, impulsionou também os métodos neuropsicológicos da avaliação destas alterações. Novas baterias de investigação foram criadas, visando a avaliação de domínios cognitivos envolvidos na gênese destas alterações, antes valorizada apenas na investigação da doença de Alzheimer.

Levando em consideração todo este cenário, é que esta pesquisa realizou um revisão histórica do envolvimento neurológico no LES, e a investigação da extensão do envolvimento do SNC pela SD, usando a avaliação clínica, laboratorial e por imagem de um grupo de pacientes com LES que fazem seu tratamento no HC/FM/UFG, Goiânia/Go, e fez uma comparação com os pacientes de EM , o protótipo da doença desmielinizante do SNC.

Após a criação de um protocolo de pesquisa e instituído a coleta de dados, os resultados obtidos e a experiência vivida nos trouxe algumas conclusões.

Anterior a coleta de dados, foi necessária ampla revisão do tema a partir da hipótese levantada e dimensionando o problema no cenário mundial. Desta revisão, pode-se perceber que o tema é atual e tem relevância.

Além desta revisão, foram preparados quatro artigos, como proposta de apresentação do tema.

O primeiro artigo apresenta uma descrição das populações estudadas quanto aos aspectos demográficos, história médica e aspectos clínicos.

O segundo artigo apresenta a comparação de achados de imagem e laboratoriais dos pacientes das duas enfermidades, comparando-os.

O terceiro artigo analisou os pacientes com a síndrome desmielinizante do LES-NP pelos critérios de Barkhof e Tintoré, com a finalidade de estabelecer definições de padrão de comprometimento do SNC.

O quarto e quinto artigos decorreram dos resultados da avaliação dos DC, transtornos depressivos e ansiosos nos pacientes de LES e EM, mostraram o quanto estas alterações fazem parte da sintomatologia das duas doenças, a gravidade e os fatores associados. Não mostrou uma característica específica de um teste neuropsicológico, mas acredito que cumpriu seu papel por revelar a extensão do acometimento das duas populações e sugerir medidas para preveni-las ou tratá-las.

A avaliação conjunta dos pacientes de EM foi oportuna, porque revelou que existe uma interface das doenças auto-imunes que merece ser avaliada, e que pode ainda revelar outras variantes de EM, como no caso da neuromielite óptica (NMO) que por muito tempo era conhecida como uma forma da EM e atualmente foi estabelecida como uma entidade clínica com sintomatologia própria. Comparar a SD do LES-NP com a EM foi oportuno, pois além do dilema diagnóstico que raramente existe, pode-se caracterizar melhor a SD a partir da EM, cujo mecanismos já se conhece bem.

Podemos, portanto, enumerar algumas conclusões a partir dos resultados desta pesquisa:

1. O comprometimento neurológico do LES é freqüente, podendo ocorrer no início, na evolução e tardiamente em decorrência de outras comorbidades. O comprometimento neurológico do grupo de LES revelou-se importante, representado pelo EDSS, achados de imagem e neuropsicológicos.

2. A SD do LES-NP, definida neste estudo como o conjunto de sinais e sintomas neurológicos, associado a alteração de substância branca focal ou difusa, independente de seu mecanismo e etiologia, ocorreu em 70% dos pacientes de LES-NP e pode ser dividida em: mecanismo arteriolar, mecanismo venular e misto.
3. Os achados de RM convencional têm valor preditivo para o diagnóstico de EM, quando se aplica os critérios de Barkhof e Tintorré, estabelecidas para o seu diagnóstico.
4. Os resultados laboratoriais demonstram que há grande valor preditivo para o diagnóstico de LES na detecção dos autoanticorpos, principalmente para o anti-DNA, anti coagulante lúpico (LAC) e anti-ENA.
5. O LAC foi fortemente relacionado com as manifestações do SNC.
6. Dosagem de proteína no LCR e produção intratecal de IgG tiveram significância estatística, com valores maiores nos paciente de LES, demonstrando processo inflamatório agudo e importante.
7. BO não tem valor preditivo para o diagnóstico de LES e EM, representando apenas a existência de produção intratecal de imunoglobulinas no SNC.
8. Os DC, sintomas depressivos e de ansiedade são sintomas comuns nas duas doenças, e na atual pesquisa predominou nos pacientes do grupo de EM, semelhante a avaliação de história médica destes pacientes
9. Em se tratando dos aspectos demográficos não houve nenhuma diferença estatística significativa relacionada as duas populações, quanto ao sexo, porém a idade e tempo de doença foram maiores nos pacientes de EM..

10. Os antecedentes pessoais e familiares de doenças autoimunes não mostraram diferenças entre as duas enfermidades, porém, foi superior a da população geral.
11. Sintomas tipicamente de manifestações sistêmicas (artigo 1), tiveram frequência aumentada nas pacientes de LES, porém ocorreram nos pacientes de EM em 2,9 a 35,3% dos pacientes.
12. Sintomas neurológicos tipicamente relacionados ao comprometimento neurológico da EM tiveram frequência aumentada nos pacientes de EM, porém ocorreram nos pacientes de LES-NP na frequência de 9,4 a 49,1% dos pacientes, demonstrando que os pacientes de LES apresentam sintomas neurológicos como queixa se ativamente indagados.
13. O exame neurológico dos sistemas funcionais apresentou escores maiores nos pacientes de EM nos itens: funções sensoriais; cerebelares; incontinência e/ou retenção urinária. Os itens função piramidal, função do tronco cerebral; função visual e função mental não mostraram diferenças nos dois grupos de doença.

A convivência com os doentes, a participação dos seus dramas clínicos, sociais é um impulso a investigar fatores que possam estar envolvidas nas duas doenças. Poder fazer um diagnóstico correto é fundamental na condução de qualquer enfermidade. Este estudo demonstrou que se associarmos quadro clínico, alterações laboratoriais e alterações de imagem com critérios bem estabelecidos de diagnóstico do LES e da EM, poderemos alcançar uma acuracidade bem próxima de 100% no diagnóstico das duas enfermidades. A pesquisa pode evidenciar que a SD no LES-NP é uma realidade e que devemos continuar a investigar ativamente para conhecer os mecanismos que permeiam esta manifestação.

Tivemos dificuldade em alguns exames, tais como o Ac Anticardiolipina que não é realizado pelo HC e sim na rede pública e como não havia meio de uma padronização,

preferimos não analisá-lo. Também o acesso ao exame de RM só foi possível em clínicas externas ao HC, e, portanto, não houve disponibilidade para realizarmos o exame do neuroeixo de todos os pacientes de LES-NP e EM, da rede de SUS.

Esperamos que esta pesquisa seja um incentivo para outros pesquisadores da área das ciências, novos ou experientes, como fonte de inspiração, questionamento e reavaliações.

Esperamos também que as conclusões aqui obtidas possam de alguma forma contribuir para uma prática clínica com maior compreensão das manifestações e das características das duas doenças.

REFERÊNCIAS

- ACHIRON A e BARAK, Y: **Cognitive Impairment in Probable Multiple Sclerosis**. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2003) 74(4): 443-446.
- ACHIRON A, POLLIACH M, RAO S M et al: **Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves**. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2005) 76: 744-749.
- ACR AD HOC COMMITTEE ON NEUROPSYCHIATRIC LUPUS NOMECLATURE: **The American College of Rheumatology Nomenclature and Case Definitions for Neuropsychiatric Lupus Syndromes**. Arthritis Rheum (1999) 42: 599-608.
- AINIALA H, DASTIDAR P, LOUKKOLA J et al: **Cerebral MRI abnormalities and their association with neuropsychiatric manifestations in SLE: a population-based study**. Scandinavian Journal of Rheumatology (2005) 34 (5): 376-382.
- AINIALA H, HIETAHARJU A, DASTIDAR P et al: **Increased serum matrix metalloproteinase 9 levels in systemic lupus erythematosus patients with neuropsychiatric manifestations and brain magnetic resonance imaging abnormalities**. Arthritis & Rheumatism. (2004) 50 (3): 858-65.
- AINIALA H, HIETAHARJU A, LOUKKOLA J et al: **Validity of the New American college of Rheumatology Criteria for Neuropsychiatric Lupus Syndromes: A Population-Based Evaluation**. Arthritis Care & Research (2001) 45: 419-423.
- AKTAS O, ULLRICH O, DUARTE C I et al: **Neuronal Damage in Brain Inflammation**. Arch Neurol. 64: 185-189, 2007.
- ALARCÓN G S, CALVO-ALÉN J, MCGWIN Jr G et al: **Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time**. Ann Rheum Dis (2006) 65 (9): 1168-1174.
- AMARAL G F, JARDIM P C B V, BRASIL M A A et al: **Prevalência de transtorno depressivo maior em centro de referência no tratamento de hipertensão arterial**. Rev. Psiquiatr R S (2007) 29 (2): 161-168.
- AMATO M P e ZIPOLI V: **Clinical Management of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: a Review of Current Evidence**. The International MS Journal (2003) 10: 72-83.
- AMATO M P, BARTOLOZZI M L, ZIPOLLI V et al: **Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment**. Neurology (2004) 63: 89-93.
- AMATO M P, PORTACCIO E, ZIPOLI V et al: **Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study**. Mult Scler (2010) 16: 1474-1482.
- ANDERSON M, ALVAREZ-CERMEÑO J A, BERNADINO G et al: **Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report**. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry (1994) 57: 897-902.
- APENZELLER S, CARNEVALLE A D, LI L M et al: **Cerebral and Corpus Callosum Atrophy in Systemic Lupus erythematosus**. Arthritis e Rheumatism (2005) 52 (9): 2783-2789.
- APENZELLER S, CARNEVALLE A D, LI L M et al: **Hipocampal atrophy in systemic lupus erythematosus**. Ann Rheum Dis (2006) 65: 1585-1589.
- APENZELLER S, COSTALLAT L T L, LI L M et al: **Magnetic Resonance Spectroscopy in the Evaluation of Central Nervous System Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus**. Arthritis e Rheumatism (2006) 55 (5): 807-811.

- APPENZELLER S, AMORIM B J, RAMOS C D et al: **Voxel-based morphometry of brain SPECT can detect the presence of active central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus.** Rheumatology. (2006) 46: 467-472.
- APPENZELLER S, PIKE G B e CLARKE A E: **Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Central Nervous System Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus.** Clinic Rev Allerg Immunol (2008) (34): 361-366.
- APPENZELLER S, RONDINHA J M, LI LM et al: **Cerebral and Corpus Callosum Atrophy in Systemic Lupus Erythe Matosus.** Arthritis Rheym. (2005) 52(9): 2783-2789.
- ARBUCKLE M R, McCLAIN M T, RUBERTONE M V et al: **Develoment of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus.** The New England J. of Medicine (2003) 349: 1526-1533.
- ARNETT P A, BARWICK F H and BEENEY J E: **depression in multiple sclerosis: Review and theoretical proposal.** Journal of the International Neuropsychological Society (2008) 14: 691-724.
- AUDOIN B, IBARROLA D, MALIKOVA I et al: **Onset and underpinnings of white matter atrophy at the very early stage of multiple sclerosis-a two year longitudinal MRI/MRSI study of corpus callosum.** Mult Scler (2007) 13: 41-51.
- AXFORD J S, HOWE F A, HERON C et al: **Sensitive of quantitative 1H magnetic resonance spectroscopy of the brain in detecting early neuronal damage in systemic lupus erythematosus.** AM Rheum Dis (2001) 60: 106-111.
- BANWELL B e ANDERSON P E: **The cognitive burden of multiple sclerosis in children.** Neurology (2005) 64: 891-894.
- BARKHOF F, FILIPPI M, MILLER DH et al: **COMPARISON of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis.** Brain (1997) 120: 2059-2069.
- BAUM W L: **The practical medicine year books.** Book Plublishers (1904) 10: 94
- BECK A T, WARD C H, MENDELSON M et al: **An Inventory for measuring depression.** Archives of general psychiatry (1961) 4: 461-571.
- BENEDETTI B, ROVARIS M, ROCCA M A et al: **In-vivo evidence for stable neuroaxonal damage in the brain of patients with benign multiple sclerosis.** Multi Scler (2009) 15: 789-794.
- BENEDICT R H B e ZIVADINOV R: **Realibility and validity of neuropsychological screening and assessment strategies in MS.** J Neurol (2007) 254 (supl 2): II/22-II/25.
- BENEDICT R H B, BRUCE J, DWYER M G et al: **Diffusion-Weighted imaging predicts cognitive impairment in multiple sclerosis.** Multiple Sclerosis (2007) 13: 722-730.
- BENEDICT R H B, SHUCARD J L, ZIVIDINOV R et al: **Neuropsychological impairment in systemic lupus erythematosus: A comparison with multiple sclerosis.** Neuropsychol Rev. (2008) 18 (2): 149-166.
- BENEDICT R H B, WEINSTOCK-GUTTMAN B, FISHMAN I et al: **Prediction of Neuropsychological Impairment in Multiple Sclerosis.** Arch Neurol (2004) 61: 226-230.
- BERCK A T, EPSTEIN N, BROWN G et al: **An Inventory for measuring clinical anxiety. Psychometrics proprerties.** Journal of Consulting and Clinical Psychology (1988) 56: 893-897.
- BERK M A, SLOAN J B and FRETZIN D F: **Lupus evythematosus in a patient with long-standing multiple sclerosis.** Journal Am Acad Dermatol (1988) 19 (2): 969-72.

- BICAKCI S, SULEYMAN OZBEK S, BICAKCI K et al: **Recurrent Headache and MRI Findings in Systemic Lupus Erythematosus**. Journal of the national medical association (2008) 100 (3): 323-326.
- BIRBOIM S and MILLER A: **Cognitive strategies application of multiple sclerosis patients**. Mult Scler (2004) 10: 67-73.
- BONESCHI F M, ROVARIS M, COMI G et al: **The use of magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: lessons learned from clinical trials**. Mult Scler (2004) 10: 341-347.
- BORBA E F, LATORRE L C, BRENOL J C T et al: **Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico**. Temas de Reumatologia Clínica (2009) 10 (1): 15-26.
- BORINGA J B, LAZERON R H C, REULING I E W et al: **The Brief Repeatable battery of Neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice**. Multiple sclerosis (2001) 7: 263-267.
- BOSMA G P Th, STEENS S C A, PETROPOULOS H et al: **Multisequence Magnetic Resonance Imaging Study of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus**. Arthritis & Rheumatism (2004) 50 (10): 3195-3202.
- BRASS S D, BENEDICT R H, WEINSTOCK-GUTTMAN B et al: **Cognitive Impairment is Associated With Subcortical Magnetic Resonance Image Grey Matter T2 Hypointensity in Multiple Sclerosis**. Mult Scler (2006) 12(4): 437-444.
- BREX P A, MISZKIEL K A, O'RIORDAN J I et al: **Assessing the risk of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes: the role of follow up MRI**. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2001) 70: 390-393.
- BREX P A, O'RIORDAN J I, MISZKIEL K A et al: **Multisequence MRI in clinically isolated syndromes and the early development of MS**. American Academy of Neurology (1999) 53 (6): 1184-1190.
- BREY R L, HOLLIDAY S L and SAKLAD A R: **Neuropsychiatric syndromes in lupus**. Neurology (2002) 58:1214-1220.
- BUBOIS E L: **Systemic Lupus Erythematosus**. Early Histologic Diagnosis (1954) 80(3): 154-158.
- CALABRESE M, RINALDI F, GROSSI P et al: **Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis**. Mult Scler (2010) 16: 1220-1228.
- CALABRESE P E, PENNER I K: **Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis – a “multiple disconnection Syndrome?”**. J Neurol (2007) 254(suppl): 118-121.
- CHAMPS STUDY GROUP: **MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group**. Neurology (2002) 57 (8): 998-1005.
- CHIARAVALLOTTI N D and DeLUCA J: **Assessing the Behavioral Consequences of multiple Sclerosis: An Application of the Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe)**. Cognitive and Behavioral Neurology (2003) 16 (1): 54-67.
- CLAESSON I M, YTTERBERG C, JOHANSSON S et al: **Rapid cognitive screening in multiple sclerosis accomplished by the free recall and recognition test**. Mult Scler (2007) 13: 272-274.
- CLAUSEN J: **Endogenous Retrovirus and MS: Using ERVs as Disease Markers**. The International MS Journal (2003) 10: 22-28.
- CONFAVREUX C, LASSMANN H, McDONALD et al: **McAlpine's Multiple Sclerosis**. Churchill Livingstone Elsevier (2006) 2ª edição.

- CRISPIN J C, STAMATIS-NICK C L, TOTH K K et al: **Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances**. Trends Mol Med (2010) 16 (2): 47-57.
- CSÉPÁNY T, BERECZKI D, KOLLÁR et al: **MRI findings in central nervous system systemic lupus erythematosus are associated with immunoserological parameters and hypertension**. J Neurol (2003) 250: 1348-1354.
- CUNHA J A. **Manual da Versão em Português das Escalas BECK**. Casa do Psicólogo (2001) 1-171.
- D'INTINO G, PARADISI M, FERNANDEZ M et al: **Cognitive deficit associated with cholinergic and nerve growth factor down-regulation in experimental allergic encephalomyelitis in rats**. PNAS (2005) 102: 3070-3075.
- DADOS DO CENSO 2010, publicados no Diário Oficial da União do dia 04/11/2010 -. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (04 de novembro de 2010)**. Página visitada em 05 de junho de 2011.
- DALTON C M, BREX P A, JENKINS R et al: **Progressive Ventricular Enlargement in Patients with Clinically Isolated Syndromes is Associated with the Early Development of Multiple Sclerosis**. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2002) 73(2): 141-147.
- DALTONNN C M, BREX P A, JENKINS R et al: **Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis**. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry (2002) 73: 141-147.
- DALY D: **Central Nervous system in acute disseminated lupus erythematosus**. J Nerv Ment Dis (1945) 102: 461-465.
- DATASUS: **Departamento de Informática do Sistema Unificado de Saúde (SUS)**. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>.
- DELLAVANCE A, JUNIOR A G, CINTRA A F U et al: **II Consenso Brasileiro de Fator Antinuclear em Células HEp-2**. N (2003) 43 (3): 129-40.
- DELOIRE M S A, BONNET M C, SALORT E et al: **How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis?** Multiple Sclerosis (2006) 12: 445-452.
- DELOIRE M S A, SALORT E, BANNET M et al: **Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing multiple sclerosis**. J Neuro Neurosurg Psychiatry (2005) 76: 519-526.
- DEVINSKY O, PETITO C K and ALONSO D R: **Clinical and neuropathological findings in systemic lupus erythematosus. Association with anticardiolipin antibody**. Arch Inter Med (1991) 151: 389-392.
- DIFRANCESCO M W, HOLLAND S K, RIS M D et al: **Functional Magnetic Resonance Imaging Assessment of Cognitive Function in Childhood-Onset systemic Lupus Erythematosus**. Arthritis & Rheumatism (2007) 56 (12): 4151-4163.
- DORAISWAMY P M and RAO S M: **Treating cognitive deficits in multiple sclerosis. Are we yet?** Neurology (2004) 63: 1552-1553.
- DUDDY M e BAR-OR, A: **B Cells in Multiple Sclerosis**. In Ms J (2006) 13(3): 84-90.
- DUPREZ T, NZEUSSEU A, PEETERS A et al: **Selective Involvement of the Choroid Plexus on Cerebral Magnetic Resonance Images: A New Radiological Sign in Patients with Systemic Lupus Erythematosus with Neurological Symptoms**. J Rheumatol (2001) (28): 387-91.
- EBERS G: **Environmental Factors in Multiple Sclerosis**. MS Forum (1998): 1-32.
- EBERS G: **Genetic Factors in Multiple Sclerosis**. MS Forum. Boston (1995): 1-33.

ELLIS S G and VERITY M A: **Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases, 1955-1977.** Semin Arthritis Rheum (1979) 8: 212-221.

EMMER B J, STEUP-BEEKMAN G M and STEENS S C: **Correlation of magnetization transfer ratio histogram parameters with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus criteria and proton magnetic resonance spectroscopy: association of magnetization transfer ratio peak height with neuronal and cognitive dysfunction.** Arthritis Rheum (2008) 58 (5): 1451-1457.

EMMER B J, van der GROND J and STEUP-BEEKMAN, G M: **Selective involvement of the amygdala in systemic lupus erythematosus.** PLoS Med (2006) 12 (3): e499

ENGEL C, GREIM B and ZETTL U: **Diagnostics of cognitive dysfunctions in multiple sclerosis.** J Neurol (2007) 254 (suppl 2): II/30-II/34.

FAISS J H: **Cognitive dysfunction in different stages in multiple sclerosis-presentation 3 cases.** J Neurol (2007) 254 (suppl 2): II/77-II/79.

FAZEKAS F, OFFENBACHER H, FUCHS S et al: **Criteria for an increase specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis.** Neurol (1988) 57: 853-857.

FEINSTEIN A: **Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis.** J Neurol (2007) 254 (suppl 2): II/73-II/76.

FERREIRA S, D'CRUZ D P and HUGHES G R V: **Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand.** Rheumatology (2005) 44: 434-442.

FEUILLET L, REUTER F, AUDOIN B et al: **Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis.** Multiple Sclerosis (2007) 13: 124-127.

FIGUEIRA F F A, SANTOS V S, FIGUEIRA G M A et al: **Corpus Callosum Index. A practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis.** Arq Neuropsiquiatr (2007) 65 (4-A): 931-935.

FILIPPI M and ROCCA M A: **MRI Imaging of Gray Matter Involvement in Multiple Sclerosis: Implications for Understanding Disease Pathophysiology and Monitoring Treatment Efficacy.** Am J Neuroradiol (2010) 31: 1171-1177.

FILLIPPI M e ROCCA M A: **Magnetic resonance imaging techniques to define and monitor tissue damage and repair in multiple sclerosis.** J Neurol (2007) 254 (1): I/55-I/62.

FILLIPPI M, ROCCA M A, ARNOLD D L et al: **EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis.** European Journal of Neurology (2006) 13: 313-25.

FILLIPPI M, YOURSY T A, ROCCA M A et al: **The effect of cross-talk on MRI lesion numbers and volume in multiple sclerosis using conventional and turbo spin-echo.** Mult Scler (1998) 4: 471-474.

FOX R J, CRONIN T, LIN J et al: **Measuring Myelin Repair and Axonal Loss With Diffusion Tensor Imaging.** Am J Neuroradiol (2011) 32: 85-91.

FREDRIKSON S: **Clinical Usefulness of Cerebrospinal Fluid Evaluation.** The International MS Journal (2010) 17: 24-27.

FREEDMAN M S: **"Time is brain" also in multiple sclerosis.** Mult Scler (2009) 15: 1133-1134.

FREEDMAN M S: **Multiple Sclerosis and Demyelinating Diseases.** Advances in Neurology (2006) 98: 375 pgs.

FREEDMAN S O and GOLD P: **Clinical Immunology.** Lippincott Williams & Wilkins (1976): 339-424.

- FRUCHWALD S, LOEFFLER-STASTKA H, EHER R et al: **Retartionship Between Synptoms of Depression and Anxiety and The Quality of Life in Multiple Sclerosis**. Wien Klin Wochenschr (2001) 13(9): 333-338.
- FUNATA N: **Cerebral vascular changes in systemic lupus erythematosus**. Ball Tokyo Med Dent Univ (1979) 26: 91-112.
- GE Y, JOHNSON G, HEBERT J et al: **Dynamic Suscetibility Contrast Perfusion MR Imaging of Multiple Sclerosis Lesions: Characterizing Hemodynamic Impairment and Inflammatory Activity**. Am J Neuroradiol (2005) 26: 1539-1547.
- GLADMAN D D, IBAÑEZ D e UROWITZ M B: **Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000**. The Journal of Rheumatology (2002) 29: 288-291.
- GOVONI M, CASTELLINO G, PADOVAN M et al: **Recent advances and future perspective in neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus**. Lupus (2004) 13: 149-158.
- GRAHAN K L e UTZ P J: **Sources of autoantigens in systemic lupus erythematosus**. Corrent Opinion Rheumatol (2005) 17: 513-517.
- GREISMAN S G, THAYAAPARAN R S, GODWIN A et al: **Oclusiva vasculopathy in lupus erythematosus. Association with anticardilipin antibory**. Arch Inter Med (1991) 151 (2): 389-392.
- GRIFFIN C M, DEHMESKI J, CHARD D T et al: **T1 histograms of norma-appearing tissue are abnormal in early relapsing-remitting multiple sclerosis**. Mult Scler (2002) 8: 211-216.
- GRONSETH G S e ASHAMAN E J: **Practice Parameter: The Ulsefulness of Evoked Pottentials in identifying clinically silent lesions in patient whith suspected multiple sclerosis (na evidence – based review)**. American Academy of Neurology (2000) 54: 1720-1725.
- GUARIZE J, APPENZELLER S e COSTALLAT L T L: **Avaliação do índice de danos permanentes através do SLICC/ACR-DI em pacientes brasileiros com lúpus eritematoso sistêmico / Cumulative organ damage evaluation using the SLICC/ACR-DI in Brazilian patients with systemic lupus erythematosos**. Rev. Brás. Reumatol (2004) 44 (2): 109-114.
- HALLIDAY A M, MCDONALD W I e MUSHIN J: **Visual Evoked Response in diagnosis of Multiple Sclerosis**. Brittsh Medical Journal (1973) 4: 661-664.
- HANDA R, SAHOTA P, KUMAR M et al: **In vivo proton magmetic resonance spectroscopy (MRS) and sigle photon emission computerized tomogramphy (SPECT) in systemic lupus erythematosus (SLE)**. Magnetic Resonance Imaging (2003) 21: 1033-1037.
- HANLY J G, MCCURDY G, FOUGERE L et al: **Neuropsychiatric events in systemic Lupus Erytematosus: Attribution and clinical significance**. The journal of Rheumatology (2004) 31(11): 2156-2162.
- HANLY J G, UROWITZ M B, SANCHEZ-GUERREIRO J: **Neuropsychiatric Events at the Time of Diagnosis of Systemic Lupus Erythomatosusian International Inception Coior Sfcesity**. Arthritis Rheom (2006) 1: 265-273.
- HANLY J G, UROWITZ M B, SIANNIS F et al: **Autoantibodies and Neuropsychiatric Events at the Time of Systemic Lupus Erythematosus Diagnosis. Results From an International Inception Cohort Study**. Arthritis & Rheumatism (2008) 58 (3): 843-853.
- HANLY J G, UROWITZ M B, SU L et al: **Prospective Analysis of Neurpsychiatric Events In Na International Diseases Inception Cohort of SLE Patients**. Ann Rheum Dis (2010) 69 (3): 529-535.

- HANLY J G, WALSH N M G, SANGALANG V: **Brain pathology in systemic lupus erythematosus.** J Rheumatol (1992) 19: 732-741.
- HANLY J G: **Desmystifying Neuropsychiatric Lupus. Is it Possible?** Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases (2009) 67 (3): 276-280.
- HANLY J G: **Neuropsychiatric lúpus.** Rheum Dis Clin North Am (2005) 31 (2): 273-298.
- HANLY J G: **The neuropsychiatric SLE SLICC inception cohort study.** Lupus (2008) 17: 1059-1063.
- HARRINGTON M G and KENNEDY G E: **The clinical use of fluid studies in demyelinating neurological diseases.** Postgraduate Medical Journal (1987) 63: 735-740.
- HEBRA F and KAPOSÍ M: **On diseases of the skin including the exanthema.** The New Sydenham Society (1875) 4:1-12.
- HEWAGAMA e RICHARDSON: **The Genetics and Epigenetics of Autoimmune Diseases.** J Autoimmun (2009) 33(1): 3-11.
- HILDEBRANDT H, HAHN H K, KRAOS J A et al: **Memory Performance in Multiple Sclerosis Patients.** European Journal of Neurology (2006) 12(4): 428-436.
- HIROHATA S, ARINUMA Y, TAKAYAMA M et al: **Association of cerebrospinal fluid anti-ribosomal P protein antibodies with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus.** Arthritis Research & Therapy (2007) 9 (3): R44-54.
- HOCHBERG M G: **Updating the American College of Rheumatology revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus.** Arthritis Rheum (1997) 40 (9): 1725.
- HOHOL M J, GUTTMANN C R, ORAV J et al: **Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis.** Archives of neurology (1997) 54 (8): 1018-1025.
- HORSTMAN L L, JY W, BIDOT C J et al: **Antiphospholipid antibodies: Paradigm in transition.** J Neuroinflammation (2009) 6: 3.
- [HTTP://PT.WIKIPEDIA.ORG/WIKI/GOI%C3%A2NIA](http://pt.wikipedia.org/wiki/GOI%C3%A2NIA): **Wikipédia, a enciclopédia livre** (2011).
- HUGH V, WOOLLEY S T and ANTHONY D C: **The role of axonal pathology in MS disability.** MS Journal (1999) 6 (1): 7-13.
- HUIJBREGTS S C, KALKEIS N F de SONNEVILLE L M et al: **Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS.** Neurology (2004) 63(2): 335-339.
- HUIZINGA T W J and DIAMOND: **B. Lupus and the central nervous system.** Lupus (2008) 17: 376.
- HUIZINGA T W J, STEENS S C A and van BUCHEM M A: **Imaging modalities in central nervous system systemic lupus erythematosus.** Current Opinion in Rheumatology (2001) 13: 383-388.
- HUTCHINSON M and BRESNIHAN B: **Neurological lupus erythematosus with tonic seizures simulating multiple sclerosis.** Neurology (1983): 583-585.
- JAGER P L De, JIA X, WANG J et al: **Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci.** Nature Genetics (2009) 41 (7): 778-782.
- JANSSENS A C, BUIJEVAC D, VAN DOONR P A et al: **Prediction of anxiety and distress following diagnosis of multiple sclerosis: a two year longitudinal Study.** Mult Scler (2006) 12(6): 794-801.

- JANSSENS A C, VaM DOOM P A, de BOER J B et al: **Auxiety and depression influence the relation between desability status and quality of life in multiple sclerosis.** Mult Scler (2003) 9(4): 397-403.
- JENNEKENS F G I, KATER L: **The central nervous system in systemic lúpus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation.** Rheumatology (2002) 41 (6): 605-618.
- JOHNSON R T e RICHARDSON E P: **The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. A clinical-pathological study of 24 cases and review of literature.** Medicine (1968) 47 (4): 337-369.
- JULIAN L J, MELUZZI N M, MOHR D C: **The relation ship among depression, subjetive cognitive impairment and neurosecliological performace in mutiple sclerosis.** Mult Scler (2007) 13(1): 81-86.
- JULIAN L J, VELLA L, FRANKEL D et al: **ApoE alleles, depression and positive affect in multiple sclerosis.** Mult Scler (2009) 15: 311-315.
- JUNG R E, CAPRIHAN A, CHAVEZ R S et al: **Diffusion tensor imaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus.** BMC Neurology (2010) 10: 65-74.
- KALKERS N F, STRIJERS R L M, JASPERSE M M S et al: **Motor evoked potential: A reliable and objective measure to document the functional consequence of multiple sclerosis? Relation to disability and MRI.** Clinical Neurology (2007) 118: 1332-1340.
- KAO CHIA-HUNG, HO YUNG-JEN, LAN JUNG-LIANG et al: **Discrepancy between regional cerebral blood flow and glucose metabolism of the brain in systemic lupus erythematosus patients with normal brain magnetic resonance imaging findings.** Arthritis & Rheumatism (1999) 42 (1): 61-68.
- KARASSA F B, IOANNIDIS J P A, BOKI K A et al: **Predictors of clinical outcome and radiologic progression in patients with neuropsychiatric manifestation of systemic lupus erythematosus.** AM J MED (2000) 109: 628-634.
- KENDALL B E, RUDGE P, THOMPSON E J et al: **A study of oligoclonal band negatives in multiple sclerosis.** Journal of Neurology & Neurosurgery & Psychiatry (1996) 60 (1): 27-30.
- KHALIL M, ENZINGER C, LANGKAMMER C et al: **Cognitive imparment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome.** Mult Scler (2011) 17 (2): 173-180.
- KHOCH M, MOSTERT J, HEERINGSM M et al: **Fatigue, depression and disability accumulation in multiple sclerosis: a cross-sectional study.** (Eur J Neurol (2009) 16 (3): 348-352.
- KOCH M, HEERSEMA D, MOSTERT J et al: **Cerebrospinal fluid oligoclonal bands and progression of disability in multiple sclerosis.** European Journal of Neurology (2007) 14: 797-800.
- KOROZA E, ELLISON M C and WEST S: **Realibility and Validity of Proposed American College of Rheumatology Neuropsychological Battery for Systemic Lupus Erythematosus.** Arthritis & Rheumatism (2004) 51 (5): 810-818.
- KORTEWEG T, TINTORÉ M, UITDEHAAG B et al: **MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up-study.** Lancet Neurol (2006) 5: 221-227.
- KOZORA E, ELLISON M C, WEST S: **Depression, fatigue and pain in systemic lúpus erythematosus (SLE): relationship to the American College of Rheumatology SLE neuropsychological battery.** Arthritis Rheum (2006) 55 (4): 348-352.
- KÜMPFEL T, HOFFMAN L A, PELKOFER H et al: **Multiple sclerosis and the TNFRSF1 R92Q mutation: Clinical characteristics of 21 cases.** Neurology (2008) 71: 1812-1820.

LANGE KFA: **Die Ausflockung kolloidalen Goldes durch Zentralnervensystems.** Z. Chemother (1913) 1: 44-78.

LANZ M, HAHN H K and HILDEBRANDT H: **Brain atrophy and cognitive impairment in multiple sclerosis: a review.** J Neurol (2007) 254 (suppl 2): II/43-II/48.

LaPOINT L L, MAITLAND C G, BLANCHARD A A et al: **The effects of auditory distraction on visual cognitive performance in multiple sclerosis.** J Neurol-Ophthalmol (2005) 25 (2): 92-94.

LAPTEVA L, NOWAK M, YARBORO C H, TAKADA K et al: **Anti-N-Methyl-D-aspartate Antibodies, Cognitive Dysfunction, and Depression in Systemic Lupus Erythematosus.** Arthritis & Rheumatism (2006) 54 (8): 2005-2514.

LAPTEVA L, NOWAK M, YARBORO C H, TAKADA K et al: **Anti-N-Methyl-D-aspartate Antibodies, Cognitive Dysfunction, and Depression in Systemic Lupus Erythematosus.** Arthritis & Rheumatism (2006) 54 (8): 2005-2514.

LAZERON R H, de SONNEVILLE L M, SCHLTENS P et al: **Cognitive slowing in multiple sclerosis is strongly associated with brain volume reduction.** Mult Scler (2007) 12 (6): 760-768.

LEBRUN C, BENS A C e DEBOUVEIEM: **Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid and visual evoked potential: follow-up to 70 patients.** Arch Neurol (2009) 66 (7): 841-846.

LEBRUN C, BLANC F, BRASSAT D: **Cognitive function in radiologically isolated syndrome.** Mult Scler (2010) 16 (8): 919-925.

LEIGH R, OSTUNI J, PHAM D et al: **Estimating cerebral atrophy in multiple sclerosis patients from various MR pulse sequences.** Mult Scler (2002) 8: 420-429.

LEWIS BI, SINTON B W and KNOTT J R: **Central Nervous System involvement in disorders of collagen.** Arch Inter Med (1954) 93: 315-327.

LIPSY R J, SCHAPIRO R T e PROSTKO C R: **Current and future directions in MS management key considerations for manager care pharmacists.** J Manag Care Pharm (2009) 15 (9 suppl A): S2-S15.

LOHR J, KNOECHEI B, NAGABHUSHANAM V et al: **T-cell tolerance and autoimmunity to systemic and tissue – restricted self-antigens.** Immunological Reviews (2005) 204(1): 116-127.

LÓPEZ-LONGO F J, CARO N, ALMOGUERA M I et al: **Cerebral hypoperfusion detected by SPECT in patients with systemic lupus erythematosus is related to clinical activity and cumulative tissue damage.** Lupus (2003) 12: 813-819.

MACIEL EP and DAMASCENO B: **Esclerose Múltipla: correlação líquido cefalorraquiano e neuroimagem.** Tese de Doutorado – Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. Campinas-SP (2002): 1-98.

MACKAY I R and ROSEN F: **AUTOIMUNE DISEASES.** N Engl J Med (2001) 345 (5): 340-350.

MALTA D C, CEZÁRIO A C, MOURA L: **A construção da vigilância e prevenção das doenças crônicas não transmissíveis no contexto do Sistema Único de Saúde.** Epidemiologia e Serviços de Saúde (2006) 15 (1): 47-65.

MALTHIESEN H K, JONSSON A, TSCHERNING T et al: **Correlation of global N-acetyl aspartate with cognitive impairment in multiple sclerosis.** Arch Neurol (2006) 63 (4): 533-536.

MASJUAN J, ALVARES-CERMEÑO J C, GARCIA-BARRAGAN N et al: **Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS.** Neurology (2006) 66 (4): 576-578.

- MASTORODEMOS V, MAMOULAKI M, KRITIKOS H et al: **Central nervous system involvement as the presenting manifestation of autoimmune rheumatic diseases: an observational study using the American College of Rheumatology nomenclature for neuropsychiatric lupus.** Clinical and Experimental Rheumatology (2006) (24): 629-635.
- MATTHEWS W B, SMALL D G, SMALL M et al: **Pattern Reversal Evoked visual potential in the diagnosis of multiple sclerosis.** Journal of Neurology and Psychiatry (1977) 40: 1009-1014.
- McALLISTER W S, BELMAN A L, MILAZZO M et al: **Cognitive functioning in children and adolescents with sclerosis.** Neurology (2005) 64 (8) 1422-1425.
- McDONALD W I, COMPSTON A, EDAN G et al: **Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis.** Ann Neurol (2001) 50: 121-127.
- McFARLAND H F, BARKHOF F, ANTEL J et al: **The role of MRI as a surrogate outcome measure in multiple sclerosis.** Mult Scler (2002) 8:40-51.
- McFARLAND H F: **The emerging role of MRI in multiple sclerosis and the new diagnostic criteria.** Mult Scler (2002) 8: 71-72.
- MEISLER D M, TOMSAK R L, KHOURY S et al: **Anterior uveitis and multiple sclerosis.** Cleveland Clinic Journal of Medicine (1999) 56: 535-538.
- MESAROS S, ROCCA M A, SORMANI M P et al: **Bimonthly assessment of magnetization transfer magnetic resonance imaging parameters in multiple sclerosis: a 14-month, multicentre, follow-up study.** Mult Scler (2010) 16 (3): 325-331.
- MILLER D H, WEINSSHENKER B G, FILIPPI M et al: **Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach.** Multiple Sclerosis (2008) 14: 1157-1174.
- MILLER D, BARKHOF F, MONTALBAN X et al: **Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, Parte 2: non-conventional MRI, recovery processes and management.** Lancet Neurol (2005) 4: 341-348.
- MINAGAR A, ALEXANDER J S: **Inflammatory Disorders of the Nervous System.** Arch Neurol (2006) 63: 297.
- MONTALBAN X, TINTORÉ M, SWANTON J et al: **MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes.** Neurology (2010) 75 (5): 427-434.
- MOREIRA M A, SOUZA A L S, LANA-PEIXOTO M A et al: **Chemokines in the cerebrospinal fluid of patients with active and stable relapsing-remitting multiple sclerosis.** Brazilian Journal of Medical and Biological Research (2006) 39: 441-445.
- MORTILLA M, ERMINI M, NISTRI M et al: **BRAIN study using magnetic resonance imaging and proton MR spectroscopy in pediatric onset systemic lupus erythematosus.** Clinical and Experimental Rheumatology (2003) 21: 129-135.
- MOVASSAT M, PIRI N, AHAMADABADI M N: **Visual Evoked Potential Study in Multiple Sclerosis Disease.** Iranian Journal of Ophthalmology (2009) 21(4): 37-44.
- MYHR K – M: **Diagnosis and treatment of multiple sclerosis.** Acta Neurol Scand (2008) 117 (188): 12-21.
- O'CONNOR A B, SCHWID S R, HERMANN D N, MARKMAN J D, Markman J D, Dworkin R H: **Pain associated with multiple sclerosis: Systematic review and proposed classification.** Pain (2008) 137: 96-111.

O'RIODAN J I, THOMPSON A J, KINGSLEY D P E e Et al: **The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS.** Brain (1998) 121: 495-503.

OSLER W: **On the visceral manifestation of erythema group of skin diseases.** Am J Med Sci (1904) 123-127.

OTADUY M C G, CALLEGARO D, BACHESCHI L A et al: **Correlation of magnetization transfer and diffusion magnetic resonance imaging in multiple sclerosis.** Mult Scler (2006) 12: 754-759.

OZTURK A, SMITH S A, GORDON – LIPKIN E M, Harrieson D M, Shiee N, Pham D L, Caffo B S, Calabresi P A, Reich D S: **MRI of corpus callosum im multiple sclerosis: association with disability.** Multiple Sclerosis (2010) 16 (2): 166 – 177.

PALMANC H, REINGOLD S C, BANWELL B: **Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria.** Ann Neurol (2011) 69 (2): 292-302.

PARAMETER B A, DENNEY O R, LYNCH S G et al: **Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: association with the ApoE gene and promoter polymorphisms.** Mult Scler (2007) 13 (1): 25-32.

PARAMETER B A, WEINSTOCK-GUTTMAN B, GARG N et al: **Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the symbol digit modalities test.** Mult Scler (2007) 13: 52-57.

PATY D W, OGER J J, KASTRUKOFF L F, Hashimoto S A, Hooge J P, Eisen K A, Purves S J, Low M D. Brandejs V: **MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT.** Neurology (1988) 38: 180-185.

PATY D W: **Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Disease Activity in Multiple Sclerosis.** Can. J. neurol. Sci (1988) 15: 266-272.

PEAKMAN V: **Tolerância e mecanismos da auto - imunidade.** Imunologia Básica, Editora Guanabara Koogan (1999) 9: 113-175.

PELIDOU S H, GIANOPOULOS S, TZAVIDI S, Lagos G, Kyritsis A P: **Multiple Sclerosis presented as clinically isolated syndrome: the need for early diagnosis and treatment.** Therapeutics and Clinical Risk Management (2008) 4 (3): 627 – 630.

PENNER J K, OPWIS K e KAPO S L: **Relation between functional brain imaging, cognitive impirment and cognitive rehabilitation in patients with multiple sclerosis.** J NEUROL (2007) 254 (suppl 2): II53-II57.

PETER J B, BOWMAN R L: **Infra-blood –brain barrier synthesis of IgG: Comparasion of IgG synthesis formulas in a computer model and in 1.629 consecutive specimens.** Neurology (1992) 42: 510-515.

PETERSON P L, HOWE F A, CLARK C A et al: **Quantitative magnetic resonance imaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus.** Lupus (2003) 12: 897-902.

PEYSER J M, RAO G J, LAROCCA N G, KAPLAN E: **Guidelines Fo neuropsychological research in multiple esclerosis.** Arch Neurol (1990) 47: 685-691.

PLOHMANN A M, KAPPOS L, AMMANN W et al: **Computer assisted retraining attetional impairment in patients with multiple sclerosis.** Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry (1998) 64: 455-462.

POLMAN C H, REINGOLD S C, EDAN G et al: **Diagnostic Criteria for multiple scleriosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria”** Ann Neurol (2005) 58:840-846.

POONAWALLA A H, DATTA S, JUNEJA V et al: **Composite MRI scores improve correlation with EDSS in multiple sclerosis.** Mult Scler (2010) 16: 1117-1125.

POSER C P: **Multiple Sclerosis: Diagnosis and Treatment.** Med Principles Prat (1992) 93 (3): 1-16.

PROTOCOLO N° 493: **Protocolo clinic e diretrizes terapêuticas - Esclerose Múltipla.** Ministério da Saúde – Secretaria de Atenção à Saúde (2010).

QIN Y, DUQUETTE P: **B-cell Immunity in MS.** The international MS Journal (2003)10: 110-120.

RAO S M, LEO G J, BERNARDIN L et al: **Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction.** Neurology (1991) 41: 685-691.

RAO S M, LEO G J, BERNARDIN L, Unverzagt F: **Cognitive dysfunction in multiple sclerosis.** Neurology (1991) 41: 685-691.

RHIANNON J J: **Systemic Lupus Erythematosus involving the Nervous System: Presentation, Pathogenesis, and Management** (2008) 34: 356-360.

RIECKMANN P: **Neurodegeneration and clinical Relevance for early treatment in Multiple Sclerosis.** The International MS Journal (2005) 12: 42-51.

ROVARIS M, BARKHOF F, CALABRESE M et al: **MRI features of benign multiple sclerosis.** Neurology (2009) 72: 1693-1701.

ROVARIS M, ROCCA M A, BARKHOF F et al: **Relationship between brain MRI lesions load and short-term disease evolution in non-disabling MS: a large-scale, multicentre study.** Mult Scler (2011) 17: 319-326.

ROVIRA A, SWANTON J, TINTORÉ M et al: **A single early magnetic resonance imaging study in the diagnosis of multiple sclerosis.** Arch Neurol (2009) 66 (5): 587-592.

RUDICK R A: **Contemporary Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis.** Newtown, Pennsylvania, USA, Handbooks in Health Care Co. First Edition, 2004.

SAILER M, O'RIORDAN J I, THOMPSON A J et al: **Quantitative MRI in patients with clinically isolated syndromes suggestive of demyelination.** Neurology (1999) 52: 599-606.

SALLE J Y, HUGON J, TABARAUD F et al: **Improvement in motor evoked potentials and clinical course post-steroid therapy in multiple sclerosis.** Journal of the Neurological Sciences (1992) 181: 181-188.

SAMPAT M P, BERGER A M, HEALY B C et al: **Regional WHITE Matter Atrophy-Based CLASSIFICATION OF Multiple Sclerosis in Cross-Sectional and Longitudinal Data.** Am J Neurolradiol 30: 1731-1739.

SANDBERG-WOLLEIM M, AXEL T, HANSEN B U, Henriesson V, Ingesson E, Jacobsson L, Larsson A, Lieberkind K, Manthorpe R. **Primary Sjögren's syndrome in patients with multiple sclerosis.** Neurology (1992) 42: 845-847.

SANNA G, BERTOLACCINI M L, CUADRADO M J et al: **Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies.** J Rheumatol (2003) 30 (5): 985-992.

SCHERER P, PENNER I K, ROHR A et al: **The FACES Symbol Test, a newly developed screening instrument to assess cognitive decline related to multiple sclerosis: first results of the Berlin Multi-Centre FST Validation Study.** Mult Scler (2000) 00: 00-00.

SCHERER P: **Cognitive screening in multiple sclerosis.** J Neurol (2007) 254 (suppl 2): II/26-II/29.

SCHUR P H, KHOSHBIN S: **Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus**. UpToDate (2009):1-20.

SCHUR P H: **Lupus erythematosus**. Adv Nephrol Necker Hosp (1976) 6: 63-77.

SEDGWICK RP, VON HAGEN KO: **The neurological manifestations of lupus erythematosus and periarteritis nodosa; report of ten cases**. Bull Los Angel Neuro Soc (1948) 13(3):129-132.

SEPULCRE J, VANOTTI S, HERNANDEZ R et al: **Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test**. Mult Scler (2006) 12:187-195.

SHARRACK B, HUGHES, A C: **Clinical scales for multiple sclerosis**. J NeurolSci (1996) 135: 1-9.

SIBBITT Jr W L, BRANDT J R, JOHNSON C R: **The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus**. J Rheumatol (2002) 29 (7): 1536-1542.

SIEGERT R J and ABERNETHY D A: **Depression in multiple sclerosis: a review**. Jurnal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry (2005) 76: 460-475.

SIEPMAN T A M, JANSSENS A C J W, de KONING I et al: **The role of disability and depression in cognitive functioning within 2 years after multiple sclerosis diagnosis**. J Neurol (2008) 255: 910-916.

SIMO M, BARSÍ P, ARANYI Z: **Predictive role of evoked potential examinations with clinically isolated optic neuritis in ligh of the revised McDonald criteria**. Mult Scler (2008) 14 (4): 472-478.

SISTEMA IBGE DE RECUPERAÇÃO AUTOMÁTICA (SIDRA): **População residente, em 1º de abril de 2007: Publicação Completa** (14 de novembro de 2007).

Simon JH, Li D, Traboulsee A et al: **Standardized MR Imaging Protocol for Multiple Sclerosis: Consortium of MS Centers Consensus Guidelines**. AJNR Am J Neuroradiol (2006) 27:455– 461.

STEENS S C A, BOSMA G PTh, STEUP-BEEKMAN G M et al: **Association between microscopic brain damage as indicated by magnetization transfer and cardiolipin antibodies in neuropsychiatric lupus**. Arthritis Research & Therapy (2006) 8 (2): R38-R45.

STEENS S C A, STEUP-BEEKMAN G M, BOSMA G P Th et al: **The effect of corticosteroid medication on quantitative MR parameters of the Brain**. Am J Neuroradiol (2005) 26: 2475-2480.

STURN W: **Neuropsychological assessment**. J Neurol (2007) 254 (suppl 2): II/12-II/14.

SWANTON J K, FERNANDO K T, DALTON C M et al: **Early MRI in optic neuritis: the risk for clinically definite multiple sclerosis**. Mult Scler (2010) 16: 156-165.

TEDESCHI G, DINACCI D, COMERCI M et al: **Brain atrophy evolution and lesion load accrual in multiple sclerosis: a 2-year follow-up astudy**. Mult Scler (2009) 15: 204-211.

TEKTONIDOU M G, VARSOU N, KOTOULAS G et al: **Cognitive deficits in patients with antiphospholipid syndrome: association with clinical laboratory and brain magnetic resonance imaging findings**. Arch Inter Med (2006) 166 (20): 2278-2284.

THEODORIDOU A, SETTAS L: **Demyelination in rheumatic diseases**. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2006) 77: 290 – 295.

THEOHARIDES T C M S, WEINKAUF C B S: **Brain Cytokines and Neuropsychiatric Disorders**. Clinical Psycopharmacology, Lippincott Williams & Wilkins (2004) 24: 577-581.

THOMPSON A J: **Neurorehabilitation in multiple sclerosis: foundations, facts and fiction**. Curr Opinion in Neurol (2005) 18: 267-271.

- TILBERY C P, MENDES F, THOMAZ R B, Oliveira B E S, Kelian G L R, Busch R, Miranda P P C, Caleffi P. **Padronização da Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC) na População Brasileira.** Arq Neuropsiquiatria 2005 63 (1):127-132.
- TINTORE M, ROVIRA A, HERNANDEZ D, RIO J, MARZO M E, MONTALBAN X. **[Optic neuritis, brain stem syndromes and myelitis: rapid conversion to multiple sclerosis].** Med Clin (Barc). 1999 May 22; 112(18):693-694.
- TINTORÉ M, ROVIRA A, RIO J, Nos C, Grivé E, Sastre-Garriga J, Pericot I, Sánchez E, Comabella M, Montalban X. **New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode.** Neurology (2003) 60(1): 6-7.
- TOMASSINI V, JOHANSEN-BERG H, LEONARDI L et al: **Preservation of motor skill learning in patients with multiple sclerosis.** Mult Scler (2010) 17: 103-115.
- TORRES P P T S, VILELA T T, COSTA F H A A, Carneiro R D, Rocha L G, Teixeira K-I-S S. **Xantomatose cerebrotendínea: relato de dois casos.** (2010) 43(2): 133-135.
- TRABOULSEE A, DEHMESHI J, PETERS K R et al: **Disability in multiple sclerosis is related to normal appearing brain tissue MTR histogram abnormalities.** Mult Scler (2003) 9: 566-573.
- TRAPP B D, PETERSON J, RANSOHLF R M, et al: **Axonal transactional in lesions of multiple sclerosis.** New England J Med (1998) 338: 278-285.
- TRAPP B D, RANSOHOFF R M, and FISHER E, Ruddick R A: **Neurodegeneration in Multiple Sclerosis: Relationship to Neurological Disability.** Progress in Clinical Neuroscience (1999) 5:48-57.
- TRYSGBERG E, H-GLUND K, SVENUNGSSON, E. et al: **Decrease levels of soluble amyloid beta-protein precursor and beta-amyloid protein in cerebrospinal fluid of patients with systemic lupus erythematosus.** Arthritis Res Ther (2004) 6 (2): R129-R136.
- TUMANI H and UTTNER I: **Influences on cognition by immunosuppression and immunomodulation in multiple sclerosis.** J Neurol (2007) 254 (suppl 2): II/69-II/72.
- UKKONEN M, VAHVELAINEN T, HÄMÄLÄINEN P et al: **Cognitive dysfunction in primary progressive multiple sclerosis: a neuropsychological and MRI study.** Mult Scler (2009) 15: 1055-1061.
- UNTERMAN A, NOLTE E S, BOAZ M et al: **Neuropsychiatric Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis.** Semin Arthritis Rheum (2010) 10: 151-154.
- UROWITZ M B, GLADMAN D D: **Atherosclerosis and Lupus. The SLICC study.** Lupus (2007) (16): 925.
- UTKU U, ASIL T, CELIK Y et al: **Reversible MR angigraphic findings in a patient with autoimmune Graves disease.** AJNR Am J Neuroradiol (2004) 25 (9): 1541-1543.
- Van den ELSKAMP I J, KNOL D L, VRENKEN H et al: **Lesional magnetization transfer ratio: a feasible outcome for remyelinating treatment trials in multiple sclerosis.** Mult Scler (2010) 16: 660-669.
- VENKETASUBRAMANIAN N e HUI F: **Neuroimaging in acute stroke.** Singapore Med J (2002) 43 (3): 113-115.
- VRENKEN H, POWWELS S R, KNOL D L et al: **Magnetization transfer ratio measurement in multiple sclerosis normal-appearing brain tissue: limitade differences with controls but relationships with clinical and MR measure of disease.** Mult Scler (2007) 13: 708-716.
- WALLACE D J, HAHN B H, DUBOIS E L: **Dubois' Lupus Erythematosus.** Lippincott Williams & Wilkins (2003): 1441 pgs.

- WALLIN M T, WILKEN J A, TURNER A P et al: **Depression and multiple sclerosis: review of lethal combination.** J Rehabil Res Dev (2006) 43 (1): 45-62.
- WALTER U, HOROWSKI S, BENECKE R et al: **Transcranial brain sonography findings related to neuropsychological impairment in multiple sclerosis.** J Neurol (2007) 254 (suppl 2): II/49-II/52.
- WILLIAMS J, O'ROURKE K, HUNTCHINSON M et al: **The Face-Symbol Test and the Symbol-Digit Test are not reliable surrogates for the Paced Auditory serial Addition Test in multiple sclerosis.** Mult Scler (2006) 12 (5): 599-604.
- WILSON WA, GHARAVI AE, KOIKE T et al: **International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop.** Arthritis Rheum (1999) 42:1309-1311.
- WINKELMANN A, ENGEL C, APEL A et al: **Cognitive impairment in multiple sclerosis.** J Neurol (2007) 254 (suppl 2) /II/35-II/42.
- YAO Song-Yi, STRADON C W, MITCHELL W M et al: **CSF oligoclonal bands in MS include antibodies against Chlamydomonas antigens.** Neurology (2001) 56: 1168-1176.
- YEE C S, FAREWELL V, ISENBERG D A et al: **British Isles Lupus Assessment Group 2004 Index Is Valid for Assessment of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus.** Arthritis & Rheumatism. (2007) 56 (12): 4113-4119.
- ZANDMAN-GODDARD G, CHAPMAN J and SHOENFELD Y: **Autoantibodies involved in Neuropsychiatric SLE and Antiphospholipid Syndrome.** Semin Arthritis Rheum (2007) 36: 297-315.
- ZETTL U K and MIX E: **Cognitive and neuropsychological disorders in neuroimmunological diseases.** J Neurol (2007) 254 (suppl 2): II/1.
- ZETTL U K and TUMANI H: **Multiple Sclerosis and Cerebrospinal Fluid.** Blackwell publishing (2005) First edition: 1-118.
- ZHANG X, ZHOU F C, ZHANG F: **Diagnostic value of single-emission computed tomography in severe central nervous system involvement of systemic lupus erythematosus/ a case control study.** Arthritis Rheum (2005): 845-849.
- ZHOU H Q, ZHANG F C, TIAN X P et al: **Clinical features and outcome of neuropsychiatric lupus in Chinese: analysis of 240 hospitalized patients.** Lupus (2008) 17: 93-99.
- ZIPOLI V, GORETTI B, HAKIKI B et al: **Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes.** Mult Scler (2010) 16: 62-67.
- ZONANA-NACACH A, YAÑEZ P, JIMÉNEZ-BALDERAS F J et al: **Disease activity, damage and survival in Mexican patients with acute severe systemic lupus erythematosus.** Lupus (2007) 16: 997-1000.

Anexos

ANEXO 1: PARECER FAVORÁVEL DO CEP/HC/UFG



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
HOSPITAL DAS CLÍNICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA MÉDICA HUMANA E ANIMAL



PROTOCOLO CEPMHA/HC/UFG Nº 135/09

Goiânia, 26/11/2009

INVESTIGADOR (A) RESPONSÁVEL: Dra. Denise Sisterolli Diniz

Orientador: Dr. Nilzio Antonio da Silva

Co-orientador: Dr. Kim- Ir- Sem Santos Teixeira

TÍTULO: "Estudo transversal da correlação clínico-laboratorial do lúpus eritematoso sistêmico (LES) e esclerose múltipla (EM) no HC/UFG, Goiânia-GO, ênfase na manifestações neurológicas"

Área Temática: Grupo III

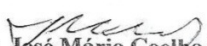
Local de realização: Hospital das Clínicas/UFG

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, analisou e aprovou o projeto de pesquisa acima referido, juntamente com os documentos apresentados e o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes.

Informamos que não há necessidade de aguardar o parecer da CONEP- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa para iniciar a pesquisa.

Após início do estudo, o pesquisador responsável **deverá encaminhar ao CEPMHA/HC/UFG, relatórios semestrais** do andamento da pesquisa, encerramento, conclusão(ões) e publicação(ões).

O CEPMHA/HC/UFG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 196/96 (*Manual Operacional Para Comitês de Ética em Pesquisa – Item 13*)


Farm. José Mário Coelho Moraes
Coordenador do CEPMHA/HC/UFG

ANEXO 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO

Você está sendo convidado(a) para participar, como voluntário(a), em uma pesquisa. Meu nome é Denise Sisterolli Diniz, e sou o pesquisador responsável, sendo a minha área de atuação é a Neurologia e estou realizando esta pesquisa no Serviço de Neurologia e Reumatologia, orientada pelo Dr. Nilzio Antônio da Silva e Kim Ir Sem.

Após ler com atenção esse documento e ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final esse documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa, você não será penalizado(a) de forma alguma. Qualquer dúvida sobre esse projeto, você poderá esclarecer junto aos pesquisadores pelo telefone: 62-81422150. Em caso de dúvida sobre os seus direitos como participante nesta pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de ética em Pesquisa Médica Humana e Animal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás no telefone 3269-8338 (ramal 8338).

Nome _____ completo _____ da
voluntária: _____
Prontuário do HC UFG: _____.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES SOBRE A PESQUISA

Título do projeto: Estudo da correlação clínica-laboratorial do lúpus eritematoso sistêmico (les) e esclerose múltipla (em) no hc/ufg, Goiânia-go (2007-2010) – ênfase nas manifestações neurológicas.

Pesquisador responsável: Denise Sisterolli Diniz - telefone: (62) 81422150

Outros participantes: Dr. Nilzio Antônio da Silva

Dr Kim IR Sem

Dra Vitalina

Psicóloga Andréia Rabelo Mendonça

Psicóloga Elizabeth Zenha

Endereço de realização do projeto: Hospital das Clínicas – UFG, primeira avenida s/número – S. Universitário – Goiânia – Go

Informações sobre os objetivos da pesquisa e procedimentos

Antes de aceitar participar como voluntária nesta pesquisa é importante que você tenha compreendido bem do que se trata a pesquisa e quais os procedimentos que irá realizar, portanto fique livre para questionar sobre o objetivo, os procedimentos, riscos, desconfortos, benefícios e cuidados associados ao estudo.

Objetivo:

Realizar uma comparação clínica e laboratorial entre os pacientes que são portadores de LES-NP, forma neurológica com os pacientes que apresentam doença desmielinizante específica, EM, conforme um protocolo pré-estabelecido.

Procedimentos:

Para participar do projeto você necessita responder a questionários específicos a sua doença: SLICC, SLEDAI e BILAG. O SLICC mede a quantidade de sintomas que permaneceram após seu surgimento, ou seja, o grau de dano do LES. O SLEDAI e BILAG medem por sua vez o grau de atividade da doença, ou seja, se ela está ativa ou

em remissão. Além desses questionários específicos você também será inquirido sobre dados próprios pessoais, como idade, sexo, profissão, data dos diagnósticos, sintomas de início, tempo de doença, medicamentos de uso, sintomas de evolução e/ou outros sintomas correlacionados como dor de cabeça, exame neurológico e bateria de exames bioquímicos (sangue) e em alguns casos a colheita do líquido céfalo-raquiano (líquido que envolve o sistema nervoso central, fica entre as membranas do cérebro e o próprio cérebro). Este procedimento apesar de invasivo é feito na rotina da Neurologia e será sempre realizado com seu consentimento específico e por pessoas treinadas e capacitadas para o procedimento.

Irá realizar também exame de imagem, a ressonância nuclear magnética (RNM) em clínica especializada. A RNM é um procedimento não invasivo, feito em campo magnético e em seguida reconstrução das imagens. Usa em determinadas situações um contraste paramagnético para acentuar certas anormalidades. O contraste muito raramente pode apresentar em algumas pessoas reações adversas.

Duração da pesquisa:

Você será avaliado para esta pesquisa apenas em uma ocasião, onde será realizado os questionários, o exame clínico e os procedimentos ambulatoriais e de imagem.

Confidencialidade:

Qualquer resultado de pacientes individuais, obtido nessa pesquisa, será mantido de forma estritamente sigilosa, sendo utilizado somente nesse estudo e não será divulgada publicamente a sua identidade.

Benefícios da pesquisa:

Este estudo visa verificar o grau e como a doença lúpus eritematoso sistêmico (LES), afeta o sistema nervoso. Você será examinado por profissionais capacitados, realizará exames importantes para avaliação da doença: clínicos, laboratoriais e ressonância nuclear magnética. Os resultados da pesquisa ajudaram a compreender mecanismos da lesão neuronal pelo LES.

Riscos da pesquisa:

Este estudo você não fará nenhum procedimento terapêutico ou invasivo não estabelecido pela prática médica atual. Os riscos são os inerentes os procedimentos clínicos e de exames já relacionados e já conhecidos na prática diária da medicina.

Custos e ajuda de custo:

A participação do estudo é voluntária, você pode decidir participar ou não na pesquisa sem prejuízo de seu tratamento no HC. Não há benefícios financeiros para os participantes e nem para os pesquisadores neste estudo.

Indenização:

Se houver danos comprovados em consequência da sua participação na pesquisa, você pode entrar com pedido de indenização.

Retirada da participação voluntária:

A qualquer momento você poderá decidir retirar sua participação no estudo, sem que haja qualquer prejuízo de seu tratamento no HC- UFG. Para retirar sua participação basta entrar em contato com o pesquisador responsável pelo estudo.

ACORDO PARA ESTAR NO ESTUDO:

Responda sim ou não sobre as informações contidas neste termo de consentimento.

- 1- Você entendeu o conteúdo deste termo de consentimento? _____
- 2- Você entendeu o objetivo dos pesquisadores com este estudo? _____
- 3- Você entendeu que vai ser perguntada sobre questões relativas a sua doença segundo questionários específicos? _____
- 4- Você entendeu que esta avaliação será realizada para este estudo em uma ocasião de sua entrada neste estudo? _____ -
- 5- Você entendeu que fará procedimentos invasivos, como a retirada do líquido cefalo-raquiano? _____ -
- 6- Você entendeu que será submetido ao estudo de imagem – RNM?
- 7- Suas dúvidas foram esclarecidas de forma satisfatórias pela pessoa que leu este termo? _____
- 8- Você entendeu que como voluntário não receberá nenhum benefício financeiro pela sua participação? _____
- 9- Você entendeu que a qualquer momento pode sair do estudo sem prejuízo futuro para o
- 10- seu tratamento no HC- UFG? _____

Consentimento da participação da pessoa como sujeito da pesquisa.

Eu, _____
RG _____ CPF _____

Abaixo assinado, concordo em participar do estudo comparativo clínico-laboratorial entre lúpus eritematoso sistêmico e esclerose múltipla, ênfase nas manifestações neurológicas, tendo como pesquisadora principal a Dra. Denise Sisterolli Diniz e orientador o Dr Nilzio Antônio da Silva. Fui devidamente informado sobre o objetivo da pesquisa e os procedimento a serem realizados e os possíveis benefícios e riscos inerentes. Foi-me esclarecido que minha participação é voluntária e portanto nada receberei financeiramente pela minha participação. Foi-me garantido que posso retirar minha participação a qualquer momento da pesquisa sem prejuízo de meu tratamento no HC-UFG.

Goiânia, _____ de _____ de _____

Assinatura do participante ou nome por extenso do participante ou representante legal

Assinatura da pessoa que explicou o termo de consentimento

Assinatura do pesquisador principal

ANEXO 3: CRITÉRIOS DO ACR PARA DIAGNÓSTICO DE LES

1-Eritema malar

2-Lesão cutânea crônica (discóide)

3-Fotossensibilidade

4-Úlcera oral ou nasofaríngea

5-Artrite não erosiva, acometendo 2 ou mais articulações

6-Pleurite (dor, atrito, derrame) ou pericardite (dor, atrito, derrame, alterações do ECG).

7-Acometimento renal: proteinúria persistente (0,5g/dia ou +++)

8-Convulsões

9-Alterações hematológicas: anemia hemolítica com reticulose ou leucopenia < 4000/mm³ ou linfopenia < 1500/mm³, ou trombocitopenia < 100.000 mm³, na ausência de uso de medicamentos trombocitopênicos.

10-**Alterações imunológicas:** títulos elevados de anticorpos anti-DNA ou presença de anticorpo antifosfolípides baseado em: a) teste positivo para o anticorpo anticoagulante lúpico usando método stanrd; b) níveis elevados de anticorpos séricos anticardiolipina IgM ou IgG; c) teste falso-positivo para Treponema pallidum por pelo menos 6 meses e confirmado por testes de imobilização ou fluorescência.

11-**Presença de anticorpos antinucleares:** um título elevado de ANA pela IFI ou teste equivalente, em qualquer época de investigação, na ausência do uso de medicamentos capazes de induzi-los.

Um indivíduo poderá ser identificado como portador de LES se 4 ou mais destes 11 critérios estiverem presentes, simultâneos periodicamente, durante qualquer intervalo de observação.

ANEXO 4: CRITÉRIO DE McDONALD MODIFICADOS POR POLMAN, 2005, PARA DIAGNÓSTICO DE EM

EM é clinicamente definida quando os critérios são inteiramente preenchidos e não há uma melhor explicação para a apresentação clínica. Diagnóstico é possível quando os critérios não são completamente preenchidos, mas a apresentação é suspeita de EM e finalmente não se considera EM se outro diagnóstico surge durante a avaliação que explica melhor a apresentação clínica.

Apresentação clínica	Disseminação no espaço	Disseminação no tempo	Diagnóstico de EM
Dois ou mais surtos Evidência clínica de duas ou mais lesões	Não requerida	Não requerida	Sim
Dois ou mais surtos Evidência clínica de uma lesão	RNM positiva Duas ou mais lesões consistentes com EM associada com LCR positivo ou Aguardar novo surto que implique em um sítio diferente	Não requerido	Sim
Um surto Evidência clínica evidente de duas ou mais lesões	Não requerida	RNM positiva ou Aguardar mais um surto	Sim
Um surto Evidência clínica de uma lesão	RNM positiva ou Duas ou mais lesões consistentes com EM associado com LCR positivo	RNM positiva ou Aguardar novo surto	Sim
EM primariamente progressiva Progressão insidiosa neurológica, sugestiva de Em	Um ano de progressão da doença (retrospectivamente e prospectivamente determinada) e Dois ou mais dos seguintes: - RNM positiva (nove lesões ou mais em T2 ou quatro ou mais lesões positivas em T2 com PEV positivo) - Duas ou mais lesões em RNM de medula espinhal - LCR positivo		Sim

Incluir os critérios de Barkhof e Tintoré para avaliar a RM

ANEXO 5: QUESTIONÁRIO DE ANTECEDENTES PESSOAIS E FAMILIARES

ANEXO 6: QUESTIONÁRIO DE SINTOMAS

Questionário geral para pacientes com EM:

- 1-Você já apresentou ou apresenta alguma lesão de pele? ()sim ()não
Lugar:..... Quando?.....
- 2- Você tem ou teve ou teve hipersensibilidade ao sol? ()sim ()não
- 3-Você já apresentou ou apresenta ulcera/aftas em mucosas (boca, nariz, órgãos sexuais internos)? ()sim ()não Quando?.....
- 4-Você tem ou teve dores articulares? ()sim ()não Quando?.....
- 5-Você já apresentou ou apresenta edema e/ou sinais de inflamação articular?
()sim ()não Quando?.....
- 6-Você já apresentou ou apresenta alguma inflamação no pulmão ou coração?
()sim ()não Quando?.....
- 7- Você já apresentou ou apresenta algum problema renal?
()sim ()não Qual?.....
- 8-Você já apresentou ou apresenta alguma anormalidade no “sangue”?
()sim ()não Qual?..... Quando?.....
- 9-Têm algum exame de “reumatismo” positivo no sangue? ()sim ()não Qual.....
Quando?.....
- 10- Já apresentou alguma convulsão e/ou desmaio? ()sim ()não
Quando?.....
- 11- Você apresenta ou apresentou dores de cabeça freqüente? ()sim ()não
Quando?.....
- 12-Você já apresentou ou apresenta problemas visuais? Borramento visual? ()sim ()não e ou
visão dupla? ()sim ()não e ou dor a movimentação ocular?
()sim ()não Quando?.....
- 13- Você apresentou ou apresenta “dormência”e/ou formigamento em alguma região do corpo?
()sim ()não Qual?..... Quando?.....
- 14- Você já apresentou ou apresenta alguma perda de força em braço ou perna?
()sim ()não Qual lugar? Quando?.....
- 15- Você já apresentou ou apresenta algum desequilíbrio ou incoordenação?
()sim ()não
- 16- Você já apresentou ou apresenta sintomas de “labirintite”? ()sim ()não
Quando?.....
- 17-Você apresentou ou apresenta algum problema ao urinar? Urina “solta”?
()sim ()não Urina “presa” ()sim ()não Quando?.....
- 18- Você apresenta ou apresentou problema de marcha? ()sim ()não
Quando?.....
- 19-Você apresentou algum distúrbio de movimento (tremor, choque, arranco e outros)? ()sim ()
não Quando?.....
- 20-Você apresentou ou apresenta problema de fala e/ou deglutição? ()sim ()não
Quando?.....
- 1- Apresenta diminuição ou ausência do olfato?
()sim ()não

ANEXO 7: SISTEMAS FUNCIONAIS NEUROLÓGICOS

Sistemas Funcionais:

Piramidal

0 – Normal

1 - Sinais anormais sem incapacidade

2 – Incapacidade mínima

3 – Discreta ou moderada Paraparesia ou Hemiparesia moderada; Monoparesia Grave

4 - Para ou Hemiparesia acentuada –Tetraparesia moderada ou Monoplegia

5 - Paraplegia, Hemiplegia ou Tetraparesia acentuada

6 – Tetrapegia

V - Desconhecido

Cerebelar

0 – Normal

1 - Sinais anormais sem disabilidade

2 Ataxia leve em qualquer membro

3 - Ataxia moderada de tronco ou de um membros

4 – Incapaz de realizar qualquer movimento coordenado devido a ataxia

V - Desconhecido

Tronco

0 - Normais

1 - Somente sinais anormais

2 - Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve

3 – Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros pares cranianos

4 - Disartria ou ou outra incapacidade grave

5 – Incapacidade de deglutir ou falar

V - Desconhecido

Sensitivo

0 - Normal.

1 – Diminuição de sensibilidade vibratória ou estereognosia em 1 – 2 membros.

2- Diminuição discreta do tato, dor ou posição segmentar e /ou diminuição moderada vibratória ou estereognosia em um ou dois membros, ou diminuição isolada da sensibilidade vibratória em três ou quatro membros.

3 – Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, e/ou perda de vibratória em 1 -2 membros; ou diminuição moderada de toda propriocepção em mais de 2 membros

4 – Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça.

5 - Perda da sensibilidade em um ou dois membros ou diminuição moderada do tato ou dor e/ou perda da propriocepção para na maior parte do corpo

6- Anestesia da cabeça para baixo

V - Desconhecido

Esfíncteres

0 - Normal

1 – Sintomas urinários sem incontinência

2 - Incontinência urinária menor ou igual a ix por semana

3 - Incontinência maior que ix por semana

4 – Incontinência diária ou mais que 1 vez por dia

5 – Caterização continua

6 - Perda da função vesical e intestinal

V - Desconhecido

Visual

0 - Normal.

1 - Escotoma com acuidade visual (Corrigida) igual ou melhor que 20/30.

2 - Pior visão com acuidade visual máxima corrigida e AV de 20/30 a 20/59.

3 - Pior olho com grande escotoma ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99

4 – Pior olho com diminuição acentuada dos campos visuais e AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor igual ou menor que 20/60

5 – Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ao menor que 20/60

6- Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60

V - Desconhecido

Síndrome Mental

0 - Normal

1 - Alteração isolada do humor

2 - Leve alteração mental

3 – Moderada alteração mental

4 - Grave alteração da cognição (moderada síndrome cerebral crônica)

5 – Demência ou grave síndrome cerebral crônica

V – Desconhecido

Outras Funções:

0 – nenhuma

1 – Qualquer outro achado devido à EM

V - Desconhecido

ANEXO 8: ESCALA EXPANDIDA DE INCAPACIDADE: EDSS

0.0	Exame neurológico normal (todos SF grau 0; grau 1 SF mental é aceitável)
1.0	Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em 1 SF
1.5	Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais de 1 SF
2.0	Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros 0 ou 1)
2.5	Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros 0 ou 1)
3.0	Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros 0 ou 1), ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3 ou 4 SF grau 2, outros 0 ou 1)
3.5	Pode caminhar a distância que quiser. Incapacidade moderada em 1 SF (grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2 SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1)
4.0	Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 500m. Auto-suficiente. (1 SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou vários graus 3 ou menores)
4.5	Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 300m. Hábil para trabalhar todo o dia, podendo apresentar alguma limitação ou requerer mínima assistência. (1 SF grau 4 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam limites de estágios anteriores)
5.0	Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 200m. Apresenta incapacidade que compromete as atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4)
5.5	Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 100m. Incapacidade grave suficiente para impedir a realização das atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4)
6.0	Auxílio intermitente ou unilateral constante (bengalas, muletas) para caminhar cerca de 100m com ou sem descanso. (combinações de SF com mais de 2 com grau 3)
6.5	Auxílio bilateral constante para caminhar 20m sem descanso. (combinações de SF com mais de 2 com grau 3)
7.0	Incapacidade para caminhar mais de 5m, mesmo com auxílio; uso de cadeira de rodas; capaz de entrar e sair da cadeira sem ajuda. (combinações com mais de 1 SF grau 4; mais raramente, SF piramidal grau 5 isolado)
7.5	Não consegue dar mais do que alguns poucos passos, essencialmente restrito à cadeira de rodas; pode precisar de ajuda para entrar e sair da cadeira; não consegue permanecer na cadeira de rodas comum o dia inteiro (somente na motorizada). Combinações com mais de 1 SF grau 4
8.0	Essencialmente confinado à cadeira de rodas ou à cama. Consegue se locomover com a cadeira de rodas, porém não consegue ficar fora da cama por muito tempo. Consegue realizar algumas funções de sua higiene e mantém o uso dos braços. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções)
8.5	Permanece na cama a maior parte do dia; consegue realizar algumas funções para cuidar de sua própria higiene e mantém algum uso dos braços. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções)
9.0	Acamado e desamparado; consegue se comunicar e comer. Não realiza higiene própria. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).
9.5	Totalmente desamparado; não consegue se comunicar efetivamente ou de comer/engolir. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).
10	Morte devido envolvimento tronco ou falência respiratória; ou morte conseqüente longo tempo acamado no leito com pneumonia, sepsis, uremia ou falência respiratória.

ANEXO 09: PROCEDIMENTO DA AVALIAÇÃO

Toda esta bateria é realizada em uma única seção, com duração aproximada de 50 a 60 min. e sempre realizada em uma sequência pré-estabelecida. Para afastar problemas de visão graves ou problemas de incapacidade tão acentuados que poderiam prejudicar a realização do protocolo, são realizados pré-testes para verificar a existência de alterações importantes que podem prejudicar a realização dos testes.

A seguir então, toda a sequência do procedimento.

Inicialmente os sujeitos a serem avaliados eram esclarecidos sobre a natureza do exame, sua finalidade e a duração da bateria. Após o seu consentimento, passava-se para a segunda etapa do protocolo.

Realiza-se primeiro um pré-teste com o FST (FST Pretest), em que o examinado é solicitado a copiar o mais rápido possível os símbolos apresentados, com duração máxima de 30 segundos (*Hand function*). Se ele fosse capaz de realizar com sucesso esta tarefa, era solicitado a fazer uma leitura do cartão de correção de visão para perto binocular (*Near-Vision With Near Correction Binocular*). Nesta prova ele lê uma sequência de números com o uso de óculos se for o caso, e o indivíduo tem que ter uma visão de 75% ou mais para que ele possa realizar o FST. Neste teste é apresentado um cartão com 9 modelos de faces e seus respectivos símbolos e o avaliado é instruído a ligar o símbolo com a face e a pontuação é feita pela quantidade de associação correta e o tempo de realização da prova (no máximo 300 segundos). Em seguida era aplicada a bateria de testes do BRB-N.

O primeiro dos sub-testes a ser realizado é a lista de 12 palavras (SRT). O avaliador explica que dará uma lista de 12 palavras para que a pessoa leia e guardar o máximo que puder e em seguida diga as palavras. O examinador repete somente as palavras esquecidas e pede novamente que diga as palavras. Este procedimento é realizado 6 vezes e é pontuado pelo número de palavras lembradas. Passa-se ao sub-teste seguinte (SPART), onde é mostrado um tabuleiro com 36 quadrados e é colocado 10 peças em lugares pré-determinados e o sujeito avaliado tem 10 segundos para memorizar e é retirado o tabuleiro para que se proceda a montagem. A atividade é repetida por mais 2 vezes e a pontuação é realizada por peças memorizadas nas três tentativas.

Em seguir, realiza-se o SDMT. O teste é composto de 9 números que são associados a 9 símbolos. O indivíduo é orientado a memorizar os 9 números associados aos 9 símbolos, realizando um exercício de associação e depois ele tem que falar em um período de 90 segundos o máximo de números quando é mostrado o símbolo. A pontuação é dada com a contagem de acertos no tempo determinado.

A próxima avaliação é o PASSAT, teste que compreende um CD com uma sequência de números que é dita de 3 em 3 segundos e a pessoa deve somar o último número com a soma dos dois anteriores. Antes do exame propriamente dito, faz-se um treino com o sujeito. A pontuação é a quantidade de acertos no tempo estabelecido.

Nesta etapa da bateria, é solicitado que o avaliado lembre as 12 palavras (SRTD), reconstrua o tabuleiro (SPARTD) e, após, é realizado o WLG, na qual é dada uma categoria, por exemplo, frutos, animais, vegetais e um tempo de 90 segundos para que a pessoa diga o maior número de palavras ligadas a categoria, não sendo permitido repetições, diminutivos ou o gênero oposto ao que já foi falado. A pontuação depende do número de palavras corretas geradas.

Na próxima avaliação é fornecido um tabuleiro com 15 buracos e nove pinos e é solicitado que a pessoa encaixe os pinos nos buracos o mais rápido possível, 2 vezes com a mão dominante e 2 vezes com a mão não dominante e, também, retirá-los. A pontuação depende do tempo gasto para realizar o teste.

O inventário de depressão e ansiedade de Beck é entregue para que a pessoa escolha a melhor opção das situações colocadas, levando em consideração a última semana. Se o examinado tem dificuldade para ler ou não sabe ler, é lido pelo avaliador para que seja escolhida a melhor opção. Nesta pesquisa o inventário de depressão e ansiedade foi lido para os participantes.

ANEXO 10: SELECTIVE REMINDING TEST(SRT)

Patient's initials	Tester signature	Visit no.	Patient no.	Date of examination
1st name/surname				day month year

Selective Reminding Test (Portuguese)

Words		1	2	3	4	5	6
Leite	HF						
Pé	HF						
Praia	HF						
Carta	HF						
Rei	HF						
Casa	MF						
Pau	MF						
Passe	MF						
Relva	HF						
Motor	MF						
Rio	HF						
Irmão							

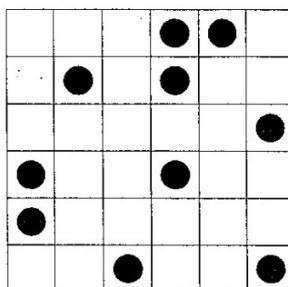
HF ⇒ High Frequency
MF ⇒ Medium Frequency
LF ⇒ Low Frequency

	1	2	3	4	5	6
Long Term Storage						
Consistent Long Term Retrieval						

ANEXO 11: SELECTIVE SPSTIAL RECALL TEST(SPART)

Patient's initials	Tester signature	Visit no.	Patient no.	Date of examination
1st name/surname				day month year

Spatial Recall Test



Trial 1

Number correct:

Number confabs.:

Trial 2

Number correct:

Number confabs.:

Trial 3

Number correct:

Number confabs.:

ANEXO 12: SYMBOL DIGIT TEST (SDMT)

Patient's initials	Tester signature	Visit no.	Patient no.	Date of examination
1st name/surname				day month year

Symbol Digital Modalities Test

5	9	3	4	9	1	2	4	6	9	2	4	9	2	9	4
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

20	6	2	9	4	3	2	1	6	9	4	2	8	6	1	7
----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

35	6	3	5	7	9	1	5	6	7	3	4	8	1	6	5
----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

50	4	6	3	9	2	6	9	3	2	5	8	7	1	2	6
----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

65	8	3	7	1	2	5	6	3	4	1	5	8	4	7	9
----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

80	2	8	5	4	1	2	6	8	9	5	4	3	2	7	6
----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

95	4	7	5	8	1	5	7	3	9	8	4	9	6	1	2
----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

110	3	1	4	2	6	1	4	4	2	6	5	1	2	6	7
-----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

ANEXO 13: PACED AUDITORY TEST(PASSAT)

Patient's initials	Tester signature	Visit no.	Patient no.	Date of examination
1st name/surname				day month year

Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

3 seconds rate

1+4	8	1	5	1	3	7	2	6	9
5	12	9	6	6	4	10	9	8	15
4	7	3	5	3	6	8	2	5	1
13	11	10	8	8	9	14	10	7	6
5	4	6	3	8	1	7	4	9	3
6	9	10	9	11	9	8	11	13	12
7	2	6	9	5	2	4	8	3	1
10	9	8	15	14	7	6	12	11	4
8	5	7	1	8	2	4	8	7	9
9	13	12	8	9	10	6	13	16	16
3	1	5	7	4	8	1	3	8	2
12	4	6	12	11	12	9	4	11	10

Total correct (raw)

ANEXO 14: WORD LIST GENERATION(WLG)

Patient's initials	Tester signature	Visit no.	Patient no.	Date of examination
ISI name/surname				day month year
Word List Generation				
Time of examination			02	hr min
FRUTOS e VEGETAIS				

	Number correct	
	Perseverations	
	Intrusions	

ANEXO 15: FACES SYMBOL TEST (FST)

FST Pretest

Copyright SCHERER 2002

Name of patient: _____

Date of birth: _____

Date of examination: _____

Hand function (copying symbols)

Por favor copie o seguinte o mais rapidamente possível!

☐	—	∏	∩	∪	∇	=	+	^	

Time in seconds:.....

Near-vision with near correction, binocular:

Check the lines that were read completely without any mistakes.

Line read correctly

3	6	2	5	8	7	9	4	1	☐	50 %
2	5	7	4	3	1	6	9	8	☐	75 %
6	5	2	8	4	3	9	1	7	☐	85 %
1	7	5	8	2	6	3	9	4	☐	90 %
8	3	6	4	9	7	2	1	5	☐	95 %
4	2	9	4	7	3	1	8	6	☐	100 %

FST (Faces Symbol Test)

Copyright SCHERER 2002

ANEXO 17: BECK ANXIETY INVENTORY

BAI _____ Data: _____

Nome: _____ Estado Civil: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a última semana, incluindo hoje, colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absolutamente não	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável mas pude suportar	Gravemente Dificilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento.				
2. Sensação de calor.				
3. Tremores nas pernas.				
4. Incapaz de relaxar.				
5. Medo que aconteça o pior.				
6. Atordoado ou tonto.				
7. Palpitação ou aceleração do coração.				
8. Sem equilíbrio.				
9. Aterrorizado.				
10. Nervoso.				
11. Sensação de sufocação.				
12. Tremores nas mãos.				
13. Trêmulo.				
14. Medo de perder o controle.				
15. Dificuldade de respirar.				
16. Medo de morrer.				
17. Assustado.				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen.				
19. Sensação de desmaio.				
20. Rosto avermelhado.				
21. Suor (não devido ao calor).				

"Traduzido e adaptado por permissão de The Psychological Corporation, U.S.A. Direitos reservados ©1991, e Aaron T. Beck. Tradução para a língua portuguesa. Direitos reservados ©1992 a Aaron T. Beck. Todos os direitos reservados."
Tradução e adaptação brasileira, 2001, Casa do Psicólogo® Livraria e Editora Ltda. BAI é um logotipo da Psychological Corporation.

ANEXO 18: BECK DEPRESSION INVENTORY



Data: _____

Nome: _____ Estado Civil: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira que você tem se sentido última semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

- | | |
|---|--|
| <p>1 0 Não me sinto triste.
1 Eu me sinto triste.
2 Estou sempre triste e não consigo sair disto.
3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.</p> <p>2 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
2 Acho que nada tenho a esperar.
3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.</p> <p>3 0 Não me sinto um fracasso.
1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.</p> <p>4 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.
1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
2 Não encontro um prazer real em mais nada.
3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.</p> <p>5 0 Não me sinto especialmente culpado.
1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo.
2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
3 Eu me sinto sempre culpado.</p> <p>6 0 Não acho que esteja sendo punido.
1 Acho que posso ser punido.
2 Creio que vou ser punido.
3 Acho que estou sendo punido.</p> <p>7 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
1 Estou decepcionado comigo mesmo.
2 Estou enojado de mim.
3 Eu me odeio.</p> | <p>8 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraqueza ou erros.
2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.</p> <p>9 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar.
1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
2 Gostaria de me matar.
3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.</p> <p>10 0 Não choro mais que o habitual.
1 Choro mais agora do que costumava.
2 Agora, choro o tempo todo.
3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.</p> <p>11 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.
1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.
2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo.
3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar.</p> <p>12 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas.
1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.
2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.
3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas.</p> <p>13 0 Tomo decisões tão bem quanto antes.
1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava.
2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes.
3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões.</p> |
|---|--|

Subtotal da Página 1

CONTINUAÇÃO NO VERSO

Traduzido e adaptado por permissão de The Psychological Corporation, U.S.A. Direitos reservados ©1991, a Aaron T. Beck.
Tradução para a língua portuguesa. Direitos reservados ©1993 a Aaron T. Beck. Todos os direitos reservados.

Tradução e adaptação brasileira, 2001, Casa do Psicólogo® Livraria e Editora Ltda.
BDI é um logotipo da Psychological Corporation.

ANEXO 19: RECOMENDAÇÕES PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO PARA O DIAGNÓSTICO DE EM

Deve ser realizado por profissional treinado e experiente, seguindo protocolos já bem definidos na literatura (ZETTI e TUMANI, 2005).

A técnica de colheita de LCR pode ser dividida nas seguintes etapas:

5. Posicionamento do paciente em decúbito lateral ou sentado.
6. Assepsia das costas do paciente com éter e polvidine a
7. Anestesia local com Xilocaína 2% sem adrenalina no espaço intervertebral lombar (L) de L3-L4 ou/e L4-L5.
8. Procedimento de punção lombar com agulha descartável de com bisel afilado do tipo Quincke, tomando-se o cuidado de orientar o bisel na posição vertical para impedir a laceração da dura mater e evitar complicações em decorrência de sintomas decorrentes da pressão intratecal baixa.

Após a punção o paciente deve permanecer deitado, com a posição da cabeça no mesmo nível do corpo, pelo período de tempo de no mínimo 40 minutos e deve ser incentivado a tomar líquidos. Assim que liberado tem que ser orientado a ficar até o final do dia deitado sem travesseiro e ingerir líquidos o máximo possível.

6. Juntamente com a colheita do LCR, é necessário colher sangue por enfermeira habilitada ou técnico de laboratório, em frasco sem coagulantes e procedido a centrifugação para separação do soro para realização de BO, dosagem de IgG, proteínas totais e glicose pareadas no sangue e LCR.