



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdades de Ciências Médicas

ALINE TAMIRES LAPA

ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES NAS ESTRUTURAS DE
SUBSTÂNCIA BRANCA E CINZENTA ATRAVÉS DA
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NO LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO JUVENIL

CAMPINAS

2013



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdades de Ciências Médicas

ALINE TAMIRES LAPA

ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES NAS ESTRUTURAS DE
SUBSTÂNCIA BRANCA E CINZENTA ATRAVÉS DA
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NO LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO JUVENIL

Orientação: Prof^ª Dr^ª Simone Appenzeller

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, para obtenção do Título de Mestra em Ciências, área de concentração Pediatria.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA
DISSERTAÇÃO (TESE) DEFENDIDA PELA ALUNA ALINE TAMIRES
LAPA E ORIENTADA PELA PROF^ª. DR^ª. SIMONE APPENZELLER

Assinatura do orientador: _____

Campinas

2013

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

L31a Lapa, Aline Tamires, 1989-
Análise das alterações nas estruturas de substância branca e cinzenta através da ressonância magnética no lúpus eritematoso sistêmico juvenil / Aline Tamires Lapa. – Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador: Simone Appenzeller.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Ressonância magnética. 2. Lúpus eritematoso sistêmico juvenil. 3. Sistema nervoso central. I. Appenzeller, Simone. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Analysis of structural changes in gray and white matter by magnetic resonance in juvenile systemic lupus erythematosus

Palavras-chave em inglês:

Magnetic resonance

Lupus erythematosus, Juvenile Systemic

Central nervous system

Área de concentração: Pediatria

Titulação: Mestra em Saúde da Criança e do Adolescente

Banca examinadora:

Simone Appenzeller [Orientador]

Maura Mikie Fukujima Goto

Eduardo Ferreira Borba Neto

Data de defesa: 15-07-2013

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

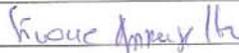
Banca Examinadora de Dissertação de Mestrado

Aluna Aline Tamires Lapa

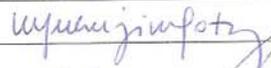
Orientador: Profa. Dra. Simone Appenzeller

Membros:

Profa. Dra. Simone Appenzeller



Profa. Dra. Maura Mikie Fukujima Goto



Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto



Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas.

Data: 15/07/2013

AGRADECIMENTOS

A Professora Dr^a Simone Appenzeller, minha orientadora, pela competência científica e acompanhamento do trabalho ao longo destes anos, assim como pelas críticas, correções e sugestões relevantes feitas durante a orientação, promovendo o meu crescimento e amadurecimento.

Agradeço a Deus que esteve sempre ao meu lado durante esta caminhada, dando-me sabedoria para fazer as escolhas certas e colocando pessoas maravilhosas no meu caminho para me apoiar e ajudar em TODOS os momentos.

Aos amigos do laboratório que sempre estiveram do meu lado, com disponibilidade de ajudar e apoiar, principalmente a Mariana Postal e Nailú Angélica Sinicato pela excelente amizade, acolhimento e apoio manifestados nas horas difíceis, sem vocês tudo ficaria muito difícil.

Agradeço a minha família pelo incentivo, paciência e compreensão sempre, apesar da falta de atenção e ausência da minha parte, pela excitação e orgulho com que sempre reagiram aos resultados acadêmicos, sem essa família maravilhosa jamais conseguiria seguir em frente.

Ao meu namorado, que ao longo desses anos esteve ao meu lado, sempre compreendendo a minha ausência.

À equipe da ressonância magnética pelo auxílio e ajuda nos exames.

Aos pacientes e controles que concordaram em participar desse trabalho.

À FAPESP, pelo apoio financeiro possibilitando a execução desse projeto.

*”A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou
sobre aquilo que todo mundo vê”*

Arthur Schopenhauer

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune e multissistêmica. Cerca de 15-20% dos pacientes com LES desenvolve a doença ainda na infância e adolescência. O comprometimento do sistema nervoso central (SNC) é freqüente. No entanto, muitas vezes, se observa uma dissociação entre a clínica e os achados em neuroimagem. Alguns biomarcadores associados à lesão neuronal têm sido relacionados ao LES neuropsiquiátrico, mas seus papéis na patogênese e sua validade e aplicabilidade clínica não tem sido muito estudado em pacientes LESj. Objetivo: Determinar a prevalência de manifestações neuropsiquiátricas (NP) no LESj, analisar a prevalência de alterações estruturais e lesões de substância branca em imagens de ressonância magnética (RM); além de determinar se S100B e NF-H podem estar associados a alterações estruturais e lesão de substância branca, em pacientes com LESj e controles. Método: Foram incluídos pacientes com LESj e controles pareados. Manifestações clínicas, laboratoriais e medicação em uso foram avaliadas. A atividade da doença foi analisada através do SLEDAI (SLE Disease Activity Index) e o dano cumulativo foi analisado através do SDI (Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index). Os transtornos de humor foram determinados através dos inventários de Depressão (BDI) e Ansiedade (BAI) de Beck e os distúrbios cognitivos foram avaliados pelo teste de inteligência Wechsler de acordo com a idade. As manifestações NP foram analisadas através da revisão de prontuários médicos. Foram consideradas manifestações neuropsiquiátricas presentes no início da doença quando ocorreram nos primeiros seis meses de doença e na evolução, quando ocorreram após este período. Pacientes e controles foram submetidos ao exame de

RM. A dosagem dos marcadores foi realizada por ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). Resultados: No estudo retrospectivo foram incluídos 71 pacientes, no estudo transversal foram incluídos 51 pacientes. Nos dois estudos foram incluídos pacientes com LESj. Observamos que no início da doença as manifestações NP estavam presentes em 49 (69,01%) pacientes e na evolução em 56 (78,87%) pacientes. As lesões da substância branca foram identificadas em 44 (86%) pacientes e em 4 (8%) controles ($p < 0,001$). Tanto o número (número = 1029 vs número = 44) quanto o volume das lesões (volume = 35796,458 vs volume = 1870,559 mm³) foi significativamente maior em pacientes com LESj do que nos controles ($p < 0,001$). A atrofia do corpo caloso foi identificada em seis (11,76%) ($p = 0,005$) e atrofia do volume cerebral foi identificada em 7 (13,72%) pacientes e nenhum controle. Dez (19,61%) pacientes tinham volume ventricular aumentado. Os níveis séricos de S100 β e NF-H estavam aumentado em pacientes com LESj (148,98pg/mL \pm 102,73; 101,80pg/mL \pm 89,40 respectivamente) quando comparados aos controles (48,10pg/mL \pm 38,52; 57,12pg/mL \pm 13,28 respectivamente) ($p < 0,001$; $p = 0,038$ respectivamente). Conclusão: As manifestações NP e as lesões de substância branca são frequentes em pacientes com LESj. Volume do corpo caloso e volume cerebral em pacientes são significativamente menores do que os controles e o volume dos ventrículo foi significativamente maior nos pacientes comparados aos controles, isso mostra que os pacientes apresentam atrofia cerebral. Os níveis séricos de S100 β e NF-H estão aumentados em pacientes LESj, indicando lesão neuronal.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease and multisystem. About 15-20% of SLE patients develop the disease in childhood and adolescence. The involvement of the central nervous system (CNS) is frequent. However, often it is observed a dissociation between clinical and neuroimaging findings. Some biomarkers associated with neuronal injury have been associated with neuropsychiatric SLE, but their roles in the pathogenesis and its validity and clinical applicability has not been studied in patients cSLE. Objective: To determine the prevalence of neuropsychiatric (NP) manifestations in SLE analyze the prevalence of structural changes and white matter lesions on magnetic resonance imaging (MRI), in addition to determining whether S100B and NF- H may be associated with structural changes and white matter lesion in JSLE patients and controls. Methods: Clinical, laboratory and medication use were assessed. Disease activity was assessed by SLEDAI (SLE Disease Activity Index) and the cumulative damage was analyzed by SDI (Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index). Mood disorders were determined through the Depression inventory (BDI) and anxiety (BAI) and Beck's cognitive disturbances were assessed by the Wechsler intelligence test according to age. The NP manifestations were analyzed by reviewing medical records. Neuropsychiatric symptoms were considered present early in the illness when they occurred in the first six months of disease and evolution, as occurred after this period. Patients and controls underwent MRI. The dosage of the markers was performed by ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay. Results: 71 patients were included in the retrospective study and 51 patients were included in cross-sectional study.

Both studies included patients with cSLE. Observed that early in the disease manifestations were NP present in 49 (69.01%) patients and progress in 56 (78.87%) patients.'s white matter lesions were identified in 44 (86%) patients and in 4 (8%) controls ($p < 0.001$). Both the number (1029 vs number = 44) and volume of lesions (volume = volume = 1870.559 35796.458 vs mm^3) was significantly higher in patients with cSLE than in controls ($p < 0.001$). atrophy of corpus callosum was identified in six cases (11.76%) ($p = 0.005$) and atrophy of brain volume was found in 7 (13.72%) and no control. Ten (19.61%) patients had a volume ventricular increased. Serum S100B and NF-H were increased in JSLE ($148.98 \pm 102.73 \text{pg/mL}$; $101.80 \pm 89.40 \text{pg/mL}$ respectively) when compared to controls ($48.10 \pm 38.52 \text{pg/mL}$; $57.12 \pm 13.28 \text{pg/mL}$ respectively) ($p < 0.001$; $p = 0.038$ respectively). Conclusion: According to our results, the NP manifestations and white matter lesions are frequent in patients with JSLE. Corps callosum and brain volume in patients are significantly lower than the controls and the ventricle volume was significantly higher in patients compared to controls, indicating cerebral atrophy. Serum S100 β and NF-H are increased in patients cSLE, indicating injury neuronal.

LISTA DE ABREVIATURAS

anti-dsDNA	Anticorpo Anti-DNA
ACR	Colégio Americano de Reumatologia
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BAI	Inventários de Ansiedade de Beck
BDI	Inventários de Depressão de Beck
BHE	Barreira Hematoencefálica
CDI	Inventário de Depressão Infantil
DP	Desvio Padrão
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
FAN	Fator Anti-Núclear
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HC	Hospital de Clínicas
KG	Quilogramas
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LESj	Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil
NF-H	Neurofilamento de Alto Peso Molecular
NF-L	Neurofilamento de Baixo Peso Molecular
NF-M	Neurofilamento de Médio Peso Molecular
NMDA	<i>N-methyl-D-aspartate</i>

NP	Neuropsiquiátricas
RM	Ressonância Magnética
SDI	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
USP	Universidade de São Paulo
WAIS	Escala Wechsler de Inteligência para adultos
WISC	Escala Wechsler de Inteligência para crianças

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Critérios revisados para a classificação de LES.....	24
Quadro 2: Manifestações do SNC e SNP de acordo com a nomenclatura e classificação do ACR.....	28
Quadro 3: Manifestações NP pelo ACR.....	66

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: Manifestações Neuropsiquiátricas mais frequentes observadas no início da doença..... 55
- Figura 2: Imagem de RM ponderada em FLAIR no plano axial (A) Controle, (B) Paciente com LESj e identificação das lesões de substância branca subcortical; periventricular; substância branca profunda e cortical..... 58
- Figura 3: Imagem de RM ponderada em T1 no plano axial (A) e (B) e no plano sagital (C), (D), (E) e (F), mostrando o aumento do ventrículo em pacientes com LESj (A) identificado em azul, quando comparado com os controles (B) e a diminuição do corpo caloso (C) representado em vermelho e volume cerebral (E) em pacientes com LESj, quando comparado com os controles (D) e (F)..... 62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Dados demograficos dos pacientes com LESj.....	52
Tabela 2:	Manifestações NP observadas nos pacientes com LESj no inicio e na evolução da doença.....	53
Tabela 3:	Dados demograficos dos pacientes com LESj e controles.....	56
Tabela 4:	Volume do corpo caloso e volume cerebral em pacientes foi significativamente menor quando comparado com os controle e o volume ventricular foi significativamente maior em pacientes quando comparado aos controles.....	59
Tabela 5:	Associações observadas entre a atrofia de corpo caloso, cerebral e aumento de ventrículo com as variáveis estudadas.....	61

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
1.1 Definições	21
1.2 Epidemiologia.....	21
1.3 Critérios classificatórios do LES	23
1.4 LES juvenil.....	25
1.4.1 <i>Manifestação clínica</i>	25
1.5 Sistema Nervoso.....	26
1.6 Biomarcadores.....	29
1.6.1 <i>S100β</i>	31
1.6.2 <i>Neurofilamento</i>	32
1.7 Ressonância Magnética e Alterações Cerebrais.....	33
2. JUSTIFICATIVA	36
3. OBJETIVOS.....	37
3.1 Objetivo geral	37
3.2 Objetivo específico	37
4. HIPÓTESES	38

5. PACIENTES e MÉTODOS	39
5.1 Tipo de estudo	39
5.2 Seleção dos pacientes	39
5.2.1 <i>Crítérios de exclusão para estudo transversal</i>	39
5.3 Seleção do grupo controle	40
5.3.1 <i>Crítérios de exclusão</i>	40
5.4 Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	40
5.5 Análise clínica e laboratorial	41
5.6 Análise das Manifestações NP.....	42
5.7 Avaliação dos transtornos de humor.....	43
5.8 Análise de indicadores da doença	44
5.8.1 <i>Índice da atividade da doença</i>	44
5.8.2 <i>Índice de dano cumulativo</i>	45
5.9 Tratamento.....	45
5.10 Investigação laboratorial	46
5.11 Técnica de ELISA	46

5.11.1	<i>Obtenção de resultados</i>	49
5.12	Investigação de ressonância magnética.....	49
5.13	Análise das imagens.....	50
5.13.1	<i>Análise Qualitativa</i>	50
5.13.2	<i>Análise Quantitativa</i>	50
5.14	Análise estatística	51
6.	RESULTADOS	52
6.1	Prevalência de manifestações neuropsiquiátricas no LESj.....	52
6.1.1	Dados demográficos	52
6.1.2	Manifestação NP.....	53
6.2	Prevalência de lesão de substância branca e atrofia cerebral no LESj.....	56
6.2.1	<i>Dados Demográficos</i>	56
6.2.2	Análise das lesões de substância branca.....	57
6.2.3	Análise da prevalência de atrofia cerebral e de corpo caloso.....	59
6.3	Análise da proteína S100 β e NF-H.....	63
7.	DISCUSSÃO	64

7.1 Manifestações NP em pacientes LESj.....	64
7.2 Prevalência de lesão de substância branca.....	71
7.3 Análise da prevalência de atrofia cerebral e de corpo caloso.....	73
7.4 Análise da proteína S100 β e NF-H.....	75
8. CONCLUSÃO	76
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77

1. INTRODUÇÃO

1.1 Definição

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune, crônica e multissistêmica, caracterizada por períodos de exacerbação e remissão da doença. A presença de autoanticorpos, particularmente anticorpos antinucleares, sugere uma ruptura dos mecanismos de vigilância imunológica provocando uma perda da tolerância (Borba, 2008; Pons-Estel, 2010). Suas manifestações clínicas são variadas, podendo apresentar manifestações mais leves, como rash malar e artrites até manifestações mais graves como nefrite e alterações no sistema nervoso (Pisetsky, 1997).

1.2 Epidemiologia

Raça, sexo, etnia e status socioeconômico interferem consideravelmente na incidência e prevalência do LES. A doença acomete, preferencialmente, mulheres (9:1) em idade fértil, entre 15 e 50 anos de idade (Habibi S, 2001; Rahman, 2008; Chiu, 2010; Silva, 2012; Feldman, 2013).

A incidência e prevalência no LES têm ampla variação. Na população adulta, a prevalência nos Estados Unidos é de 24 a 150 por 100 mil habitantes e incidência de 2,2 a 5,6 por 100 mil habitantes, acometendo mais mulheres e afro-americanos em relação aos brancos (Chiu, 2010; Feldman, 2013). Devido à precocidade no diagnóstico da doença, a incidência triplicou (Chiu, 2010).

No Brasil, estudo relata uma incidência de 8,7 pacientes adultos com LES para cada 100 mil habitantes (Villar, 2002). Estudos na região sudeste observaram maior

frequência de LES em caucasóides (77%), do que em não brancos (14% em negros e 9% em mulatos) (Chahade, 1995; Villar, 2002; Borba, 2013).

Cerca de 15-20% dos pacientes com LES tem diagnóstico na infância (Sallmann, 2006; Papadimitraki, 2009; Habibi, 2011). A taxa de incidência e prevalência é menor nesses pacientes, porém, até o momento existe um pequeno número de estudos sobre a prevalência/incidência de LES entre crianças e adolescentes. A incidência em crianças e adolescentes com menos de 16 anos é de 1 por 100 mil habitantes por ano em pesquisa na Europa e América do Norte. Em Taiwan, a prevalência é estimada em 6,3 por 100 mil em 1999 (Chiu, 2010; Hiraki, 2012). A incidência referida por centros de especialistas em reumatologia pediátrica é raramente estudada e relata em estudos uma taxa de 0,28 e 0,48 por 100 mil crianças por ano (Malleon, 1996; Huemer, 2001; Hiraki, 2012).

Recentes estudos sugerem que os pacientes com LES com diagnóstico na infância é mais freqüente e grave em populações caucasóides, especialmente em populações hispânicas, asiáticas e negros aborígenes (Levy, 2013).

Estudos epidemiológicos sobre o LES pediátrico encontram dificuldades devido à falta de um consenso quanto à idade de corte utilizada para definir infância (Papadimitraki, 2009; Kamphuis, 2010), em função disso a real incidência e prevalência nessa faixa etária continuam pouco esclarecidas (Appenzeller, 2005; Pineles, 2011).

1.3 Critérios classificatórios do LES

Não existem critérios definitivos e sim critérios classificatórios para o diagnóstico do LES. O diagnóstico é estabelecido quando o paciente apresenta quatro ou mais critérios clínicos ou laboratoriais entre onze critérios de classificação desenvolvido pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) (Tan, 1982; Levy, 2012), propostos em 1982 e revisados em 1997 (Hochberg, 1997).

Estes critérios foram revisados em 1997 e o item “presença de células LE”, constante no critério “alterações imunológicas”, foi excluído, e o teste falso positivo para sífilis foi substituído pela presença de anticorpos antifosfolípides (Hochberg, 1997) (Quadro 1). Apesar de amplamente utilizados, estes critérios têm suas limitações e novas mudanças estão sendo estudadas (Petri M, 2012). Recentemente os critérios foram revisados aumentando a sensibilidade quando comparado com os critérios do ACR 1997 (94% versus 86%) e igual especificidade (92% versus 93%, $p=0,39$) (Petri M, 2012).

Quadro 1. Critérios revisados para a classificação de LES (Hochberg, 1997).

Crítérios	Observações
Eritema malar	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares, tendendo a poupar sulco nasolabial.
Lúpus discóide	Placas elevadas, eritematosas, com descamação ceratótica e crostículas; cicatrizes atróficas podem aparecer em lesões antigas.
Fotossensibilidade	Eritema cutâneo, às vezes maculopapular, como resultado de uma exposição solar.
Úlceras orais	Ulceração oral ou nasofaríngeana, indolor, observada pelo médico.
Artrite	Artrite não erosiva, envolvendo duas ou mais articulações periféricas.
Serosite	Pleurite ou pericardite documentada por exames radiológicos.
Nefrite	Proteinúria maior que 0,5g/24 h, presente em 3 amostras, e/ou alterações no sedimento urinário (hematúria, cilindros granulosos).
Distúrbio neurológico	Convulsões e psicose (descartando distúrbios metabólicos, infecção ou uso de medicações).
Alterações hematológicas	Anemia hemolítica, auto-imune, com reticulocitose, ou Leucopenia: GB < 4.000 cel/mm ³ , em 2 ou mais ocasiões, ou linfopenia: linfócitos < 1.500 cel/mm ³ , em 2 ou mais ocasiões ou trombocitopenia: plaquetas < 100.000 cel/mm ³ , na ausência de drogas desencadeadoras.
Alterações imunológicas	Presença de anticorpos, como anticardiolipina, ou de anticorpos contra DNA nativo, ou de anticorpos contra antígeno nuclear Sm, ou teste para Lues falsamente positivo, confirmado com teste de fluorescência, com anticorpo contra o <i>Treponema pallidum</i> , negativo.
Fator antinuclear	Títulos anormais de anticorpo antinuclear, por imunofluorescência ou teste equivalente, na ausência de utilização de drogas indutoras de LES.

1.4 LES juvenil

O LES é uma doença rara que afeta 5000-15000 crianças americanas (Muscal, 2010a). Antes da puberdade o LES acomete ligeiramente mais meninas, cerca de 4:3 do que meninos, porém após a puberdade esse número aumenta 4:1 (Habibi, 2012). Recentemente foi estabelecido que pacientes com diagnóstico da doença até os 18 anos devem ser considerados com LES juvenil (LESj) (Silva, 2012; Levy, 2012).

O LES de início juvenil apresenta o curso clínico mais agressivo. Com isso, são necessárias moderadas a altas doses de corticosteróides para controlar a atividade da doença. Seu uso a longo prazo causa vários problemas colaterais, como a osteoporose, retardo do crescimento e a difícil adesão aos medicamentos (Habibi, 2011; Louthrenoo, 2012).

1.4.1 Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas são mais graves em pacientes com início da doença na infância quando comparado com pacientes de início da doença na vida adulta. Os pacientes com LESj tem o acometimento de importantes órgãos logo no início da doença e apresentam maior prevalência de algumas manifestações, principalmente nefrite e manifestações do sistema nervoso central (SNC) (von Scheven, 2009; Mina, 2010; Habibi, 2011; Silva, 2012). A nefrite não é só a mais frequente manifestação, mas também é uma das mais graves, principalmente em pacientes com anticorpos antifosfolípideos e pode levar a resposta inflamatória e trombose glomerular. Outra importante manifestação em pacientes

com LESj é o envolvimento do SNC que pode se manifestar logo no início da doença (Demirkaya, 2008; Muscal, 2010b; Habibi S, 2011).

As características clínicas do LESj são muito variáveis dependendo do órgão ou sistema acometido, pode ser abrupto ou insidioso, incluindo manifestações articulares (80%), mucocutâneas (60 a 85%) (ao contrário do LES na vida adulta o rash discóide é uma manifestação rara nas crianças acometendo menos de 10%), manifestações cardiovasculares (25 a 60%), pulmonares (18 a 81%), manifestações renais (50 a 75%), hematológicas (35-77%) e manifestações neuropsiquiátricas (NP) (15-95%) (Tucker, 2007; Papadimitraki, 2009; Mina, 2010; Levy, 2012).

1.5 Sistema Nervoso

O sistema nervoso é acometido em crianças e adultos com LES, e seu acometimento também está associado a um pior prognóstico e a danos cumulativos (Brey, 2007). O comprometimento do SNC no LES varia de 25-70%, dependendo dos critérios diagnósticos aplicados (Johnson, 1968; Estes, 1971; Feinglas, 1976; Adelman, 1986; McCune, 1998; ACR, 1999; Bruns, 2006; Hanly, 2007; Joseph, 2007; Stojanovich, 2007), do tipo de manifestações incluídas e o método utilizado para a avaliação. Os sintomas podem se apresentar isoladamente ou em conjunto, ocorrendo em episódios únicos durante a fase de exacerbação da doença, associados ou não a outros sinais de atividade do LES. Ocorrem em qualquer tempo da doença, podendo ser o seu primeiro sinal clínico (Johnson, 1968; Adelman, 1986; Estes, 1971; Feinglass, 1976; McCune, 1988; Harel, 2006; Muscal, 2010c). O envolvimento NP pode ser considerado primário se diretamente relacionado ao

LES em atividade no SNC ou sistema nervoso periférico (SNP), ou secundário, quando relacionado com o tratamento, infecções, alterações metabólicas ou outras manifestações sistêmicas, tais como uremia e hipertensão (Appenzeller, 2008a; Avcin, 2008; Jung, 2010).

Em 1999, o ACR elaborou um consenso para a terminologia e definição das síndromes NP que ocorrem no LES (ACR, 1999), com a participação de reumatologistas, neurologistas, psiquiatras, entre outros, e definiu 19 síndromes mais prevalentes (Quadro 2). Estes critérios foram posteriormente validados apresentando uma sensibilidade de 91% e especificidade de 46% (Ainiala, 2001). A baixa especificidade se deu devido à presença de ansiedade, cefaléia, depressão leve, distúrbio cognitivo leve e polineuropatia não confirmada por eletroneuromiografia (Ainiala, 2001). Quando estas manifestações foram excluídas, observou-se uma especificidade de 93% (Ainiala, 2001).

Quadro 2. Manifestações do SNC e SNP de acordo com a nomenclatura e classificação do ACR (ACR, 1999).

Manifestações SNC	Manifestações SNP
Acidente vascular cerebral	Desordens autonômicas
Cefaléia	Miastenia grave
Convulsão	Mononeuropatia simples / múltipla
Distúrbio cognitivos	Neuropatia craniana
Distúrbios de movimento	Plexopatia
Estado confusional agudo	Polineuropatia
Meningite asséptica	Polirradiculoneuropatia inflamatória aguda (Guillain-Barré)
Mielite transversa	
Psicose	
Síndrome desmielinizante	
Transtorno de humor	
Transtornos de ansiedade	

Sintomas de depressão e ansiedade são comumente relatados em pacientes com LES e é, provavelmente, devido ao déficit físico e ao estresse de viver com uma doença crônica (Seawell, 2004; Postal, 2011). Pacientes com transtornos de depressão e ansiedade, muitas vezes sentem vergonha de assumir publicamente os seus sintomas; alguns métodos de avaliação, como questionários podem ser úteis na identificação desses sintomas (Bachen, 2009).

A depressão é o transtorno de humor comum em crianças e adultos, porém não tem diferença de prevalência entre os grupos, ocorre entre 10% a 70% dos pacientes com

LESj, a variação da porcentagem pode ser explicada pelos diferentes métodos de avaliação de transtornos do humor (Benseler 2007; Mina, 2010; Levy 2012).

Entre as manifestações mais frequentemente observadas em pacientes com LESj estão a cefaléia (50 a 95%), o transtorno de humor (10 a 70%). A psicose acomete cerca de 10% dos pacientes, com alucinações auditivas e principalmente visuais. As convulsões são frequentes, porém raramente é um sintoma isolado. A disfunção cognitiva tem sido observada em um terço dos pacientes assintomáticos (Benseler 2007; Mina, 2010; Xu, 2010; Levy, 2012), pode estar relacionados com inflamação, isquemia e os efeitos de autoanticorpos que agem diretamente nas estruturas de substância branca e cinzenta contribuindo assim para o déficit cognitivo (Muscal, 2010b).

O LES, quando associado a insultos neurológicos, durante a infância pode afetar a cognição, desempenho acadêmico, relações interpessoais, e os resultados funcionais em idade adulta jovem. Estes efeitos podem ser devido a danos na substância branca e cinzenta e ao rompimento de padrões de mielinização normal durante toda a infância e adolescência. Danos ao desenvolvimento de estruturas cerebrais em crianças com LES podem ser mais prejudiciais do que em pacientes adultos (Muscal, 2010c).

1.6 Biomarcadores

Estudos têm demonstrado que há uma interação entre o sistema imune periférico e o SNC no LES. Anticorpos produzidos na circulação sanguínea podem ser responsáveis por manifestações do SNC, uma vez que ocorra uma quebra da barreira hematoencefálica (BHE) (Diamond, 2006; Kowal, 2006; Nishimura, 2008). Por outro lado, marcadores de

lesão neuronal também cruzam a BHE e podem ser detectados na circulação sanguínea de pacientes com lesões estruturais do SNC de diferentes etiologias (Portela, 2002; Rothermundt, 2003; Schenatto, 2006).

Vários biomarcadores estão associados à lesão neuronal no LES adulto, mas seu papel na patogênese e sua validade e aplicabilidade clínica não tem sido muito estudados em pacientes pediátricos (Rothermundt, 2003).

Os anticorpos antifosfolípides têm estabelecida sua relação com os fenômenos tromboembólicos cerebrais e também com outras manifestações focais como migrânea e epilepsia além das manifestações difusas como distúrbios cognitivos (Costallat, 1990; Brey, 1993; Sanna, 2003; Kang, 2008). Os anticorpos antigangliosídeos foram associados com o envolvimento do SNC, com papel preditivo, pois o teste negativo diminuiu a chance de LES NP (Zandman-Goddard, 2007). O anticorpo anti-P ribossomal foi relacionado à psicose e depressão no LES (Bonfa, 1987; Teh, 1994). Em pacientes com LESj o anticorpo anti-P ribossomal foi observado em 23%, sendo mais freqüente em pacientes com ansiedade (Aldar, 2012).

Mais recentemente, os anticorpos anti-NR2 os quais são contra o receptor *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) tem sido associado às manifestações NP no LES em modelos animais, porém não se observou uma correlação com achados de RM em estudo transversal no LES de adulto (Diamond, 2006; Lapteva, 2006; Kowal, 2006). Um estudo mostra que os anticorpos anti-NR2 ocorrem em 35% das mulheres com LES, estão associados com a presença do anti-dsDNA (Hanly, 2006).

A identificação e quantificação de biomarcadores associados à lesão neuronal no LES podem ajudar não somente no diagnóstico de lesão, mas também no prognóstico do comprometimento do SNC (Yang, 2008; Frago-Loyo, 2010).

1.6.1 S100 β

O S100 β é uma proteína de ligação ao cálcio de baixo peso molecular é localizada e produzida principalmente pelos astrócitos, abundante no SNC de vertebrados e inexistentes em invertebrados. A proteína S100 β é encontrada em neurônios, mas sua concentração é significativamente maior na astrogliá. Presente nas células gliais, foi identificada na montagem de alguns componentes do citoesqueleto, citoplasma, membrana plasmática e membrana intracelular (Portela, 2002; Rothermundt, 2003; Yang, 2008; Frago-Loyo, 2010). A sua ação intracelular tem efeito regulador sobre o crescimento celular, diferenciação, forma da célula, e sobre o metabolismo energético. Quando liberada em quantidades nanomolares pode estimular a sobrevivência neuronal, a diferenciação e a proliferação de astrócitos e tem o efeito contrário se liberada em quantidades micromolares, podendo causar a morte neuronal por apoptose. Além disso, pode estimular ou inibir a atividade das células inflamatórias, sendo rapidamente liberada na corrente sanguínea (Frago-Loyo, 2010).

A literatura descreve que a proteína S100 β está elevada em pacientes com LES quando comparado a controles sadios. Os níveis séricos dessa proteína estavam significativamente elevados em pacientes com manifestações NP ativas quando

comparados aos pacientes com manifestações crônicas e sem manifestações NP (Portela, 2002; Schenatto, 2006).

1.6.2 Neurofilamentos

Os neurofilamentos, encontrados abundantemente em neurônios, são componentes proteicos essenciais na formação do citoesqueleto neuronal. Seu principal papel é o transporte axonal de metabólitos do corpo celular até a sinapse, sendo elementos fundamentais na manutenção da morfologia neuronal e do calibre axonal. O espessamento do calibre axonal se inicia simultaneamente com a mielinização e continua lentamente na vida adulta, assim os neurofilamentos participam também da diferenciação, crescimento e orientação do axônio (Marszalek, 1996; Trysberg, 2003).

Os neurofilamentos são liberados por neurônios lesionados ou mortos em grande quantidade, também encontrados em doenças autoimunes como a artrite reumatóide e no LES, podendo ter importância na patogênese das complicações neurológicas no LES (Kurki, 1986; Teh, 1994; Salih, 1998; Trysberg, 2003). Os neurofilamentos consistem de três subunidades, os NF-L (neurofilamento de baixo peso molecular), NF-M (neurofilamento de médio peso molecular) e (neurofilamento de alto peso molecular) NF-H. Estudos têm demonstrado que a subunidade NF-H é a mais resistente à degradação e, portanto, pode ser encontrado em grande quantidade no soro de pacientes com lesões do SNC. Pacientes com LES NP tem uma incidência aumentada de anticorpos anti-neurofilamento (Robbins, 1988, Trysberg, 2003).

1.7 Ressonância Magnética e Alterações Cerebrais

A ressonância magnética (RM) é um exame de imagem considerado padrão ouro para diagnóstico de doenças que envolva estruturas como o cérebro, a coluna, articulações e os tecidos moles. A RM foi utilizada pela primeira vez em 1946 pelos físicos Felix Bloch e Edward Mills Purcell que descobriram o efeito da energia em radiofrequência, porém o primeiro a utilizá-la para imagens médicas foi Paul C. Lauterbur em 1971, criando os gradientes que são usados até os dias de hoje (Covolan, 2004).

Os prótons do átomo de hidrogênio é o mais abundante no organismo humano e apresenta menor número de massa atômica, por esse motivo são usados para realização do exame. Sem a ação do campo magnético promovido durante a realização da RM esses prótons de hidrogênio permanecem desalinhados, porém durante a exposição ao campo magnético os prótons de hidrogênio do indivíduo se alinham de acordo com o magneto (ficam perpendicular ao magneto), quando a radiofrequência (ondas eletromagnéticas) é emitida pelo equipamento em direção ao indivíduo, os prótons de hidrogênio ficam “excitados”, e cada próton de hidrogênio da área que está no centro do magneto para ser estudada gira em torno dele mesmo, esse movimento é chamado de *spin* magnético, ao mesmo tempo acontece o movimento de precessão; no qual o próton de hidrogênio apresenta uma rotação adicional em torno do eixo do campo magnético. A radiofrequência é interrompida fazendo os prótons de hidrogênio entrar no processo de relaxamento emitindo um sinal; a bobina de radiofrequência recebe esse sinal e amplifica formando a imagem (Covolan, 2004).

A RM já foi utilizada em estudos anteriores envolvendo pacientes com LES, devido à alta capacidade do exame em diferenciar os tecidos, permitindo avaliar com exatidão e nitidez as estruturas. Nos pacientes com LES as estruturas cerebrais são as comumente estudadas, devido ao frequente acometimento desse órgão durante a doença (Falcini, 1998; Sibbitt, 2003; Appenzeller, 2006; Appenzeller, 2008b; 2008c; Appenzeller,2009; von Scheven, 2009; Appenzeller, 2010; Mina, 2010; Muscal, 2010b; 2010c; Mok, 2011; Habibi, 2011; Silva , 2012).

As lesões de substância branca são caracterizadas por áreas de hipersinal na substância branca, sendo assim analisada principalmente através da RM em imagens ponderadas em T2 e Flair (Mok, 2011). Em pacientes com LESj as lesões de substância branca são frequentemente encontradas e associadas com as manifestações do SNC, porém são mais estudadas em pacientes com LES de início adulto (Szer, 1993; Gieron, 1995; Falcini, 1998; Shibata, 1999; Lin 2005, Muscal, 2010b).

Os padrões de lesão de substância branca são freqüentes e associadas à isquemia focal, desmielinização e vasculopatia nos pacientes com LESj (Sibbitt, 2003), sendo relacionadas com várias deficiências como déficits cognitivos (Gunning-Dixon, 2000), problemas de marcha e equilíbrio (Starr, 2003), e depressão (Steffens, 2002). As lesões de substância branca em pacientes com adultos com LES estão associadas à presença de Raynaud, uso crônico de corticosteróides e HAS (Appenzeller, 2006; Appenzeller, 2009; Appenzeller, 2008c).

A análise das alterações estruturais ainda é pouco realizada em pacientes com LESj, porém alguns estudos observaram atrofia das estruturas cerebrais e aumento do

volume do ventrículo nesses pacientes (Sibbitt, 2010; Muscal, 2010b; 2010c). A perda do volume das estruturas cerebrais foram observadas em pacientes com LESj recém diagnosticados, sugerindo que diminuição das estruturas está associada a perda neuronal e não ao uso de corticosteróides, diferente observado em pacientes adultos com LES nos quais o uso de corticosteróides esta associado com as alterações estruturais (von Scheven, 2009; Sibbitt, 2010; Mina, 2010; Muscal, 2010b; 2010c; Habibi, 2011; Silva , 2012).

Na RM de pacientes com LES podem ocorrer atrofia cerebral localizada ou difusa e lesões em substância branca. A atrofia cerebral é vista na RM em 33 a 67% dos pacientes com LES, sendo fatores causais, entre outros, a longa duração da doença, o infarto cerebral prévio e a idade mais avançada dos pacientes (Estes, 1971).

A RM é o exame mais sensível para se detectar as alterações cerebrais e possibilita a comparação das alterações com os biomarcadores, tanto no LES como em outras doenças difusas do tecido conjuntivo, e é amplamente utilizada para detectar anormalidades cerebrais anatômicas, incluindo a atrofia cerebral. Paciente com LES apresentam alterações estruturais, assim como funcionais, detectáveis através de técnicas de RM, as alterações cognitivas e de neuroimagem seriam prevalentes em crianças submetidas à avaliação neuropsicológica (Kurki, 1986; Robbins, 1988; Marszalek, 1996; Salih, 1998; Teh, 1994; Portela, 2002; Rothermundt, 2003; Trysberg, 2003; Bruns, 2006; Schenatto, 2006; Yang, 2008; Fragoso-Loyo , 2010; Muscal, 2010c).

2. JUSTIFICATIVA

A prevalência de manifestações NP em adultos já está bem estabelecida, porém ainda são escassos os estudos no LESj. Da mesma forma existem poucos estudos analisando a prevalência de alteração estrutural no LESj e o papel de biomarcadores como o S100 β e o NF-H.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar a prevalência das manifestações neuropsiquiátricas e alterações estruturais no LESj e verificar o possível papel dos biomarcadores como a proteína sérica S100 β e NF-H.

3.2 Objetivos específicos

1. Analisar a prevalência de manifestações NP no LESj
2. Analisar a prevalência das alterações estruturais no LESj
3. Determinar se S100 β e NF-H podem estar associados com a presença de alterações estruturais e lesão de substância branca.

4. HIPÓTESES

1. Manifestações NP são frequente nos pacientes com LESj.
2. Atrofia cerebral e lesões de substância branca são frequentes no LESj. A prevalência das manifestações NP esta diretamente associada às lesões de substância branca e a presença da atrofia cerebral.
3. O S100 β e o NF-H estão associados à presença da atrofia cerebral e manifestações NP.

5. PACIENTES E MÉTODOS

5.1 Tipo de Estudo:

Trata-se de dois estudos, um de caráter retrospectivo e um transversal, aberto. O estudo transversal incluiu grupo controle. Os pacientes foram recrutados entre 2010 e 2012.

5.2 Seleção dos Pacientes:

No estudo retrospectivo foram incluídos 71 pacientes, no estudo transversal foram incluídos 51 pacientes. Em ambos os estudos foram incluídos pacientes com LES segundo os critérios estabelecidos pelo ACR (ACR, 1999) com início da doença até os 16 anos, seguidos no ambulatório de Reumatologia pediátrica do HC UNICAMP e cujas manifestações clínicas e laboratoriais foram rotineiramente estudadas de acordo com protocolo estabelecido.

5.2.1 Critérios de Exclusão para o estudo transversal:

Foram excluídos pacientes que:

1. Apresentaram contra-indicações para realização dos exames de RM como presença de marca passo, cliques metálicos ou aparelho ortodôntico.
2. Indivíduos com claustrofobia (não conseguem realizar os exames de imagem).

5.3 Grupo Controle:

O grupo controle foi constituído por 50 voluntários sadios pareados por idade que concordaram em participar do projeto de pesquisa.

5.3.1 Critérios de Exclusão:

Foram excluídos os indivíduos que:

3. Apresentaram contra-indicações para realização dos exames de RM como presença de marca passo, cliques metálicos ou aparelho ortodôntico.
4. Indivíduos com claustrofobia (não conseguem realizar os exames de imagem).
5. Voluntários com hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus, acidente vascular cerebral (AVC) prévio e pessoas com qualquer outra patologia que pudesse dificultar a interpretação adequada dos resultados

5.4 Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE):

Todos os pacientes e controles ou seus responsáveis foram previamente informados e assinaram o TCLE, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UNICAMP (nº CEP 920/2007, nº CAAE: 0669.0.146.000-07).

5.5 Análise clínica e laboratorial:

As variáveis clínicas, laboratoriais e o uso de imunossupressores que se seguem foram analisados em dois períodos: ao diagnóstico do LES e durante o seguimento destes pacientes, através da revisão dos prontuários dos pacientes: presença de adinamia; emagrecimento (> 4 kg); febre ($\geq 37,8^{\circ}$ C); artrite (não erosiva em duas ou mais articulações periféricas, observada pelo médico); necrose asséptica (documentada por radiografia simples, cintilografia ou ressonância nuclear magnética); deformidades articulares (geralmente redutíveis, vistas pelo médico); eritema malar (eritema fixo sobre as eminências malares e/ou pregas naso-labiais); lesões discóides (placas eritematosas com descamação, podendo ocorrer atrofia nas lesões antigas); alopecia; úlcera oral e/ou nasal (ulceração oral e/ou em nasofaringe, geralmente dolorosa, observadas por médico); fotossensibilidade (“rash” cutâneo resultado da exposição à luz solar, relatado na história clínica ou observada por médico); nefrite (definida pela presença de proteinúria maior que 0,5 g/l em 24 horas, aumento progressivo de creatinina sérica ou ainda alterações histopatológicas quando compatíveis com nefrite lúpica, segundo critérios da Organização Mundial de Saúde); HAS: pressão sistólica maior que 99% para o percentil da idade; síndrome nefrótica (proteinúria maior que 3 g/l em 24 horas); serosite (presença de pleurite, pericardite ou ambas documentada no exame clínico e por imagem); outras manifestações pulmonares como hipertensão pulmonar, pneumonite e hemorragia pulmonar; outras manifestações cardíacas como miocardite, endocardite própria do LES e infarto do miocárdio; miopatia (revelada por fraqueza muscular, alterações enzimáticas, alterações da biópsia muscular e /ou da eletromiografia).

Foi considerado também o envolvimento intestinal, hepático, e do sistema retículo-endotelial, presença de tromboembolismo pulmonar e alterações oculares e a presença do fenômeno de Raynaud. A terapêutica atual e pregressa foi analisada através da revisão dos prontuários.

Todos os exames laboratoriais e autoanticorpos foram realizados seguindo técnicas de rotina utilizadas no Laboratório de Patologia Clínica e no Laboratório de Investigação em Alergia e Imunologia. As alterações hematológicas quando induzidas por drogas ou infecções foram excluídas. Foram considerados: leucopenia (< 4000 células/mm³); linfopenia (< 1500 cels/mm³); anemia hemolítica (Coombs direto positivo); trombocitopenia (< 100000 cels/mm³); fator anti-núcleo (FAN) (por imunofluorescência indireta, positivo em títulos maiores que 1:40); anticorpo anti-DNA (anti-dsDNA) (por imunofluorescência indireta com *Crithidia luciliae* como substrato); anticorpo anti Sm (por imunodifusão dupla); Anticorpo anti cardiolipina (por método imunoenzimático); anticoagulante lúpico (por TTPA e Russel).

5.6 Análise das Manifestações NP:

As manifestações do SNC e SNP foram analisadas de acordo com a nomenclatura e classificação do ACR (Adelmann, 1986; ACR, 1999). Os distúrbios cognitivos foram avaliados pelos seguintes testes: Teste de Inteligência Wechsler de acordo com a idade do paciente (Abedi, 1994; Wechsler, 2002; Nascimento, 2003). Para avaliação dos pacientes com idade ≤ 16 anos e 9 meses foi utilizada a Escala Wechsler de Inteligência para Crianças (WISC) (Figueiredo, 2002) e pacientes com idade ≥ 16 anos e 10 meses foram

avaliados pela Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS), foi considerado disfunção cognitiva quando os pacientes apresentaram o Z-escore médio ≤ -2 Desvio Padrão (DP) ou duas ou mais funções com Z-escore médio entre -1 e -2 DP.

A ansiedade e depressão foram avaliadas através dos inventários de Beck de acordo com a idade (Beck, 1961; Beck, 1998) e as manifestações psiquiátricas, segundo ACR (Adelmann, 1986; ACR, 1999), foram analisadas através da revisão de prontuários médicos. Foram consideradas manifestações neuropsiquiátricas presentes no início da doença quando ocorreram nos primeiros seis meses de doença e na evolução, quando ocorreram após este período.

5.7 Avaliação dos transtornos de humor

Todos os indivíduos completaram os Inventários de Ansiedade (BAI) (Beck, 1988; Cunha, 2001) e Depressão de Beck (BDI) (Beck, 1961; Cunha, 2001). Para pacientes com menos de 16 anos foi aplicado o Inventário de Depressão Infantil (CDI) (Kovacs, 1985; Cunha, 2001). Essas escalas consistem em 21 itens, cada um descrevendo um sintoma comum a ansiedade/ depressão. O entrevistado foi convidado a avaliar o quanto ele ou ela foi incomodado por cada sintoma durante o mês anterior em uma escala de 4 pontos variando de 0 a 3. Os itens são somados para obter uma pontuação total que pode variar de 0 a 63. Os valores de corte utilizados para o BDI são: 0-13: sem depressão/mínimo; 14-19: depressão leve; 20-28: depressão moderada e 29-63: depressão severa e para o BAI: 0-7: não/nível mínimo de ansiedade; 15/08: ansiedade leve; 16-25: ansiedade moderada; 26-63:

ansiedade severa. No caso do CDI, o valor de corte é 17. Acima deste valor é considerado depressão.

5.8 Análises de Indicadores de Doença

5.8.1 Índice de atividade da doença

Definiu-se como atividade todas as manifestações reversíveis que resultaram diretamente do processo inflamatório. A atividade da doença foi avaliada pelo *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) (Petri, 1999), composto por 24 manifestações incluindo sintomas e testes laboratoriais. O índice utiliza uma pontuação ponderada com escores variando de 0-105. A doença foi considerada ativa se a somatória de pontos do SLEDAI fosse ≥ 3 (Yee, 2011).

Estudos de sensibilidade e validade da medida em pacientes pediátricos foram conduzidos por Brunner e colaboradores (Brunner,1999) e seu uso foi considerado adequado. A aplicabilidade em crianças brasileiras foi testada em estudo conduzido pelo Instituto da Criança – Universidade de São Paulo (USP) e a Santa Casa de São Paulo e os resultados sugeriram que o instrumento pode ser usado para a verificação nessa população (Okuda, 1995; Machado, 2005).

5.8.2 Índice de dano cumulativo

Definiu-se como dano as alterações persistentes (anatômicas, fisiológicas ou patológicas) que resultam da atividade inflamatória prévias causando atrofia, cicatrizes 45 ou fibrose, assim como as complicações do tratamento e outros eventos (Machado, 2005). As alterações eram irreversíveis e cumulativas e/ou presentes por pelo menos 6 meses. O dano cumulativo foi avaliado pelo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index* (SDI) (Gladman, 1996). Os escores variam de 0 a 47 e a presença de dano foi confirmada se escore ≥ 1 .

Não há estudos de validação do uso do instrumento em crianças, mas a relação entre atividade cumulativa da doença e dano acumulado encontrada em diversos estudos (Tucker, 1994; Stoll, 2004) apóia a validade do índice para essa população.

Dada à capacidade regenerativa própria da infância, modificações no índice têm sido sugeridas, dentre elas: o uso de pesos nos domínios, integração de itens como atraso no crescimento e início da puberdade (Brunner, 2002; Machado, 2005; Gutierrez- Suarez, 2006).

5.9 Tratamento

Foram consideradas as medicações prescritas na data da coleta da amostra sanguínea do paciente. As medicações consideradas foram prednisona, hidroxiquina e outras drogas imunossupressivas (azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato e micofenolato mofetil).

5.10 Investigação Laboratorial:

Foram coletados 10 ml de sangue venoso na ocasião da coleta de sangue de rotina do paciente, no centro de coleta. As amostras de sangue foram centrifugadas, aliquotadas e conservadas a -80°C , para posterior análise no Laboratório de Reumatologia da FCM-Unicamp. Foram dosados os níveis de S100 β e de NF-H pelo método de *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA), conforme previamente apresentado na literatura e descritos a seguir.

5.11 Técnica de ELISA:

AMOSTRA: Soro; colhido em tudo seco com gel. Coagulação a temperatura ambiente durante 30 min. Foi centrifugado a 4000 rpm por 10 min.

Preparo de reagentes:

1. Solução de lavagem: Foram diluídos 100 mL do concentrado em água destilada ou deionizada para um volume final de 1000 mL.
2. Substrato: Foi reconstituído o substrato liofilizado com 6,0 mL de diluente de substrato, pelo menos, 10 minutos antes de usar. O frasco foi novamente tampado e homogeneizado.
3. Foi reconstituído o amplificador liofilizado com de 6,0 mL de diluente do amplificador, pelo menos 10 minutos antes de usar. O frasco foi novamente tampado e homogeneizado.
4. Padrão: Foi reconstituído o padrão com o volume de diluente calibrador impressa no rótulo do frasco do padrão para produzir uma solução estoque. Agitou-se. Esta

reconstituição produziu uma solução de 1X. Foi preparado 15 minutos antes das demais diluições.

a. Foram usados tubos de polipropileno. Foi pipetado 500 μL de Calibrador Diluente em cada tubo. Foi usado o estoque solução para produzir uma série de diluição (abaixo). Foi misturado cuidadosamente cada tubo antes da próxima transferência. O padrão diluído serviu como padrão elevado. Calibrador Diluente serviu como padrão zero (0 pg/mL).

Procedimento:

1. Foram preparados todos os reagentes, amostras e padrões de trabalho, conforme indicado nas seções anteriores.
2. Foi definida a quantidade necessária de tiras na microplaca. O excesso de tiras foi guardado na embalagem e foi fechado para posteriores análises.
3. Foram adicionados 50 μL de Diluente de amostra em todos os poços.
4. Foram adicionados 200 μL de padrão, amostra ou controle em cada poço. Cobrimos com a fita adesiva fornecida. Foi incubado por 3 horas à temperatura ambiente.
5. Foi feita a lavagem.
 - a. Foi removido o líquido dos poços por aspiração ou invertendo a placa e descartando o conteúdo.
 - b. Foi removido o excesso de líquido, segurando firmemente a placa e batendo a placa invertida em toalha de papel limpa (5X).
 - c. Enchemos cada poço com 400 μL de tampão de lavagem usando multicanal ou lavadora automática.

- d. Foi removido o líquido dos poços por aspiração ou invertendo a placa e descartando o conteúdo.
 - e. Foram repetidos os passos b, c, d 5X para um total de seis lavagens. Após a última lavagem, batemos bem sobre o papel toalha para garantir eliminação completa do tampão de lavagem.
1. Foram adicionados 200 μL de conjugado em cada poço. Cobrimos com uma fita adesiva nova. Foi incubado por 2 horas à temperatura ambiente.
 2. Foi repetido a lavagem como no passo 5.
 3. Foram adicionados 50 μL de substrato em cada poço. Cobrimos com uma fita adesiva nova. Foi incubado durante uma 1 à temperatura ambiente. Após incubação não lavamos a placa.
 4. Foram adicionados 50 μL de amplificador em cada poço. Cobrimos com uma fita adesiva nova. Foi incubado durante 30 minutos em temperatura ambiente. Obs.: A adição de Amplificador iniciou o desenvolvimento da cor da solução. Após incubação não lavamos a placa.
 5. Foram adicionados 50 μL de solução de parada a cada poço. Foi adicionada solução de parada não afeta a cor dos poços.
 6. Foi determinada a densidade óptica de cada poço dentro de 30 minutos, usando uma leitora de microplacas ajustada para 490 nm.

5.11.1 Obtenção de resultados:

Após obtenção da média das duplicatas (absorbância), foi subtraída a média do padrão zero. A curva padrão foi desenhada a partir da densidade óptica (absorbância) e as concentrações dos padrões já conhecidos. Os dados podem ser linearizados por log/log.

Para determinar a concentração de S100 β e NF-H de cada amostra, primeiro, encontrar o valor da absorbância no eixo-y e estender uma linha horizontal para a curva padrão. No ponto de intersecção, estender uma linha vertical para o eixo-x e leia a correspondente concentração da S100 β e NF-H.

5.12 Investigação com Ressonância Magnética:

Todos os pacientes e controles foram submetidos ao exame de RM no período entre 2010-2012. As imagens de RM foram obtidas utilizando-se um aparelho de 3 Tesla, com aquisições em plano coronal, sagital e axial, além de aquisições em 3 D (volumétricas), que permitiu a reconstrução das imagens em qualquer plano ou inclinação.

Os parâmetros de imagens para as diferentes aquisições foram:

1. Imagens sagitais T1 ponderadas “spin echo” (espessura de 6 mm, ângulo de excitação –“ tip angle” –de 180° ; TR=430, TE=12, matriz de 200x350, FOV=25x25cm). Estas imagens serão utilizadas para orientar o plano de aquisição das demais imagens.
2. Imagens no plano coronal (T2 ponderadas, FLAIR); T2 ponderadas (espessura de 6 mm, ângulo de excitação de 180° , TR=1800, TE=90, matriz de 165x256, FOV=20x24cm) ou “fast spin echo” T2 ponderadas (espessura de 4mm, ângulo de

excitação de 120° , TR6800, TE=129, matriz de 252x328, FOV=21x23cm); FLAIR (TR= 8500 e 2000 ou 100 e 2200, TE=72 ou 90, matrix= 256 X 296 ou 250 X 256, FOV= 200 X 220 ou 220 x 220 mm)

3. Imagens no plano axial: duplo “spin echo” (T2 ponderadas e densidade de prótons); T2 ponderadas (espessura de 6 mm, ângulo de excitação de 180° , TR=1800, TE=90, matriz de 165x256, FOV=20x24cm) ou “fast spin echo” T2 ponderadas (espessura de 4mm, ângulo de excitação de 120° , TR6800, TE=129, matriz de 252x328, FOV=21x23cm
4. Aquisições em 3D obtidas no plano sagital “gradient echo” T1 ponderadas com espessura de 1mm, ângulo de excitação de 35° TR=22, TE=9, matriz de 256x220, FOV=230x250 cm, pixel 1x1

5.13 Análise das Imagens:

5.13.1 Análise Qualitativa:

A análise qualitativa foi realizada pela análise visual das RM. Para as lesões de substância branca foi avaliada a forma e localização das lesões em pacientes e voluntários sadios.

5.13.2 Análise Quantitativa:

O estudo volumétrico foi à principal forma de análise de RM neste projeto. As segmentações de estruturas de substância branca (exp. corpo caloso), substância cinzenta (exp. hipocampo, amígdala) e das lesões de substância branca foi realizado por um método

semi-automático, desenvolvido no Laboratório de Neuroimagem do Departamento de Neurologia da FCM- UNICAMP e também por programas de segmentação de imagens comerciais e públicos disponíveis no laboratório de neuroimagem. O volume das estruturas e das lesões foi obtido pela somatória das áreas, multiplicada pela espessura do corte da imagem.

Os resultados da análise quantitativa e qualitativa da RM foram comparados com o grupo controle; o padrão de normalidade foi obtido por estas análises a partir das estruturas de interesse dos voluntários sadios.

O volume do corpo caloso foi corrigido pelo volume cerebral. A atrofia do corpo caloso e cerebral foi determinada quando o Z-escore médio foi menor ou igual a -2 DP e foi determinado aumento de ventrículo quando o Z-escore médio foi maior ou igual a 2 DP.

Correlacionamos o volume absoluto de cada estrutura e das lesões de substância branca com os resultados obtidos da análise do S100 β e neurofilamento.

5.14 Análise Estatística:

Para a verificação da distribuição normal ou não dos resultados foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. Para variáveis de distribuição normal foi utilizado o teste T. Para as variáveis não-normais foram utilizados o teste de Mann-Whitney; o teste exato de Fischer foi utilizado para comparar as variáveis categóricas e a correlação de Spearman para correlacionar as variáveis contínuas. Para todas as análises, $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

6. RESULTADOS

6.1 Prevalência de Manifestações NP no LESj

6.1.1 Dados demográficos

Foram incluídos 71 pacientes consecutivos com LESj. Os pacientes tinham média de idade de 18,90 anos (DP±4,64). A média de tempo de doença foi 5,38 anos (DP±4,5) (Tabela 1).

Tabela 1. Dados demográficos dos pacientes com LESj.

	Paciente N=71	Mediana	Intervalo de Confiança (95%)
Sexo			
Feminino	66 (92,95%)	-----	-----
Idade Atual (anos)			
média±DP	18,90±4,64	19	17,8-20,0
Idade no diagnóstico (anos)			
média±DP	12,35±3,32	13	11,4-13,1
Tempo de Doença (anos)			
média±DP	5,38±4,5	4	4,3-6,4

6.1.2 Manifestações NP

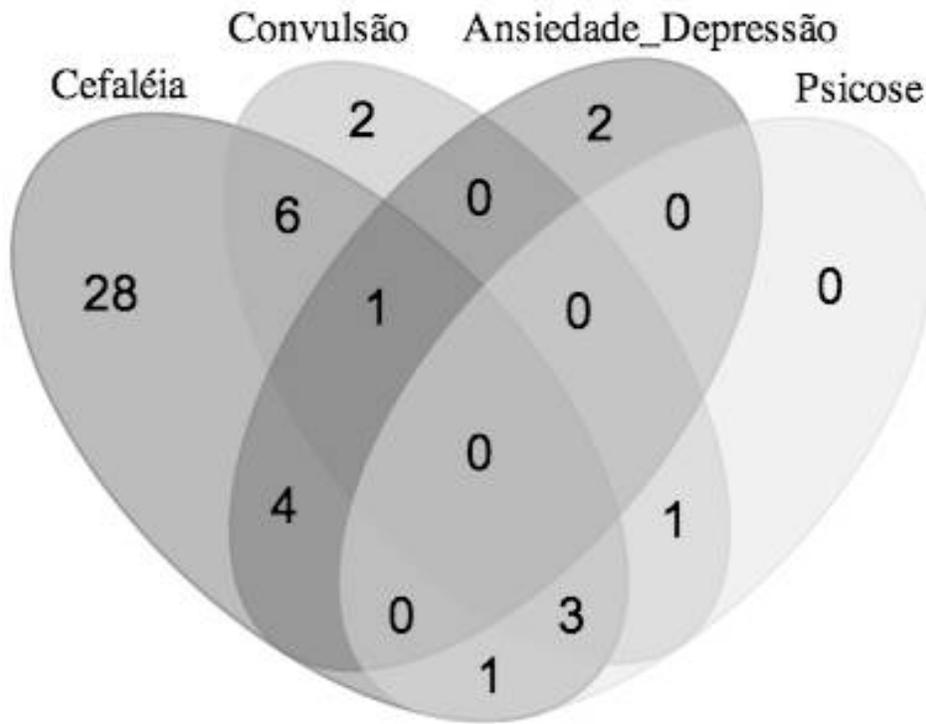
No início da doença as manifestações NP estavam presentes em 49 (69,01%) pacientes. As manifestações mais frequentemente observadas no início da doença foram: cefaléia (61,97%), convulsão (18,31%), psicose (7,04%), depressão (7,04%), ansiedade (4,22%), síndrome confusional agudo (1,41%), transtorno de movimento (coréia) (1,41%) (Tabela 2). Na evolução foram observadas manifestações NP em 56 (78,87%) pacientes. As manifestações NP mais frequentemente encontradas foram cefaléia (59,15%), déficit cognitivo (33,81%), ansiedade (29,57%), depressão (19,71%), convulsão (9,85%), psicose (7,04%), síndrome confusional aguda (2,81%), transtorno de movimento (coréia) (1,41%), polineuropatia (1,41%) (Tabela 2).

Tabela 2. Manifestações NP observadas nos pacientes com LESj no início e na evolução da doença.

Manifestações Neuropsiquiátricas	Início da Doença Nº de pacientes	Evolução da Doença Nº de pacientes	Início e Evolução da Doença
Total de Pacientes	49 (69,01%)	56 (78,87%)	46 (64,79%)
Ansiedade	3 (4,22%)	21(29,58%)	1 (1,41%)
Cefaléia	44 (61,97%)	42 (59,15%)	50 (70,42%)
Convulsão	13 (18,31%)	7 (9,86%)	6 (8,45%)
Depressão	5 (7,04%)	14 (19,72%)	4 (5,63%)
Disfunção cognitiva	Não avaliado	24 (33,80%)	0
Polineuropatia	0	1 (1,41%)	0
Psicose	5 (7,04%)	5 (7,04%)	5 (7,04%)
Síndrome confusional agudo	1 (1,41%)	2 (2,82%)	0
Transtorno de Movimento (coréia)	1 (1,41%)	1 (1,41%)	0

Doze (16,91%) pacientes não apresentaram nenhuma manifestação NP durante o curso da doença. Quarenta e seis (64,79%) pacientes apresentaram manifestações NP tanto no início quanto na evolução. Quarenta e um (57,74%) pacientes apresentaram mais de uma manifestação NP (Figura 1). Observamos associação entre a presença do anti-dsDNA ($p=0,003$) e do anticoagulante lúpico ($p=0,05$) com depressão. A dose cumulativa de corticosteróide por quilogramas (KG) do paciente esteve associada com cefaléia ($p=0,016$), convulsão ($p=0,022$), disfunção cognitiva ($p=0,005$) e estado confusional agudo ($p=0,031$), sendo que o corticosteróide foi utilizado para tratamento tanto na convulsão como para estado confusional agudo. A presença de Raynaud esteve associado com depressão ($p=0,022$) e a atividade da doença esteve associado com ansiedade ($p=0,05$), disfunção cognitiva ($p=0,046$) e psicose ($p=0,039$). Quando analisamos todas as manifestações NP ao longo do tempo elas foram associadas com a prevalência de anticoagulante lúpico ($p=0,034$), dose cumulativa de corticosteróide por KG ($p=0,006$) e o anticorpo anticardiolipina ($p=0,044$).

Figura 1. Manifestações NP mais frequentes observadas no início da doença.



6.2 Prevalência de Lesões de Substância Branca e Atrofia Cerebral no LESj

6.2.1 Dados demográficos

Dos 71 pacientes selecionados, incluímos 51 pacientes com LESj consecutivos que não apresentaram contra-indicação para o exame de RM. Os pacientes tinham média de idade de 17,07 anos (DP±3,91). A média da duração da doença foi 4,85 anos (DP±3,74). O grupo controle foi constituído por 50 indivíduos pareado por idade com média de idade de 18,44 anos (DP±5,76) (p=0,903). (Tabela 3).

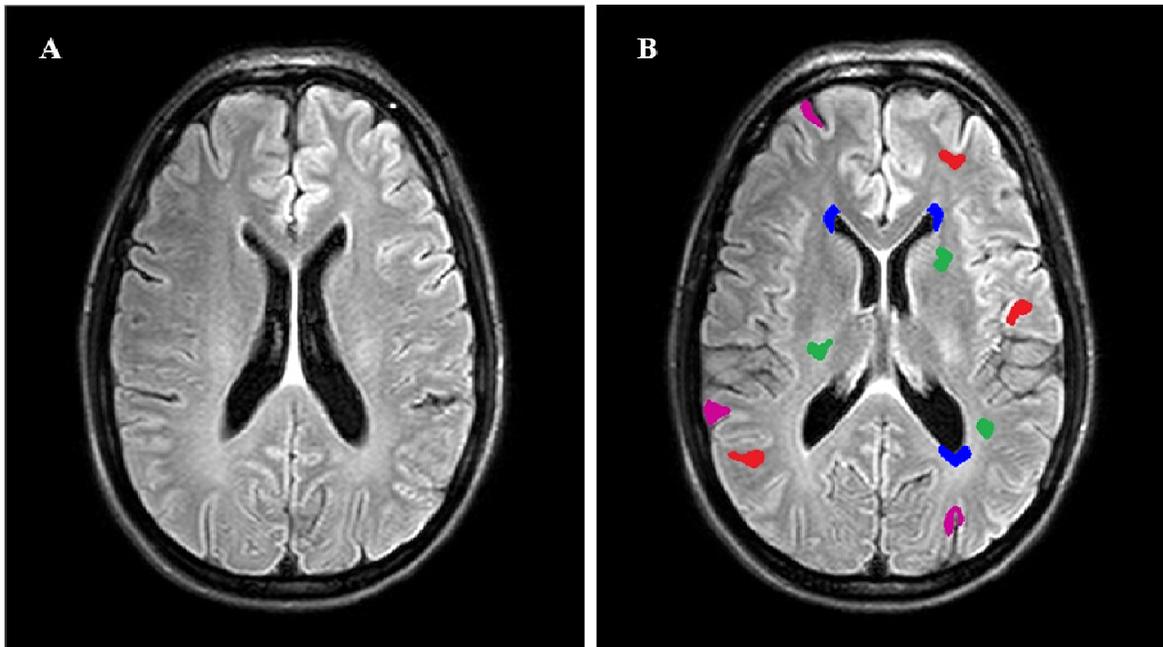
Tabela 3. Dados demográficos dos pacientes com LESj e controles.

	Pacientes N=51	Mediana	Intervalo de Confiança (95%)	Controles N=50
Sexo				
Feminino	48 (94,11%)	-----	-----	38 (76%) (p=0,012)
Idade Atual (anos)				
média±DP	17,07±3,91	17	15,9-18,2	18,44±5,76
Idade no diagnóstico (anos)				
média±DP	12,04±3,51	12,5	11,0-13,0	-----
Tempo de Doença (anos)				
média±DP	4,85±3,71	4	3,9-6,1	-----

6.2.2 Análise das lesões de substância branca

As lesões da substância branca foram identificadas em 44 (86%) pacientes e em 4 (8%) controles ($p < 0,001$). No LESj identificamos predominantemente lesões subcorticais (72%), seguido por lesões periventricular (12%), lesões de substância branca profunda (10%) e lesões corticais (6%) (Figura 2). Nos controles foram observadas predominantemente lesões subcorticais (48%), seguido por lesões de substância branca profunda (27%) e periventricular (2%). Tanto o número (número = 1029 vs número = 44) quanto o volume das lesões (volume total = 35796,458 mm³; média 813,55 ± 814,08 vs volume total = 1870,559 mm³; média 467,63 ± 97,12) ($p < 0,001$) foi significativamente maior em pacientes com LESj do que nos controles. O volume total de lesões de substância branca foi associado com a presença de vasculite na evolução da doença ($p < 0,001$). Observamos uma associação entre a presença do anticorpo anticardiolipina e lesões de substância branca subcortical ($p = 0,032$), periventricular ($p = 0,044$) e profunda ($p = 0,044$). Não houve correlação entre as demais variáveis estudadas.

Figura2: Imagem de RM ponderada em FLAIR no plano axial (A) Controle, (B) Paciente com LESj e identificação das lesões de substância branca: ■ Subcortical; ■ Periventricular; ■ Substância branca profunda; ■ Cortical.



6.2.3 Análise da prevalência de atrofia cerebral e de corpo caloso

O volume do corpo caloso (média de 11,75 cm³, DP ± 1,75) e o volume cerebral (média 1077,11cm³; DP±94,59) dos pacientes com LESj foram significativamente menores do que o volume do corpo caloso (média de 13,31 cm³, DP ± 2,57; p=0,005) e o volume cerebral (média 1191,69 cm³; DP ± 122,11; p<0,001) dos controles e observamos um aumento estatisticamente significativo no volume ventricular dos pacientes (média de 19,68 cm³ DP ± 9,92) quando comparados aos controles (média de 15,51 cm³ , DP ± 6,66; p<0,001) (Tabela 4).

Tabela 4. Volume do corpo caloso e volume cerebral em pacientes foi significativamente menor quando comparado com os controle e o volume ventricular foi significativamente maior em pacientes quando comparado aos controles.

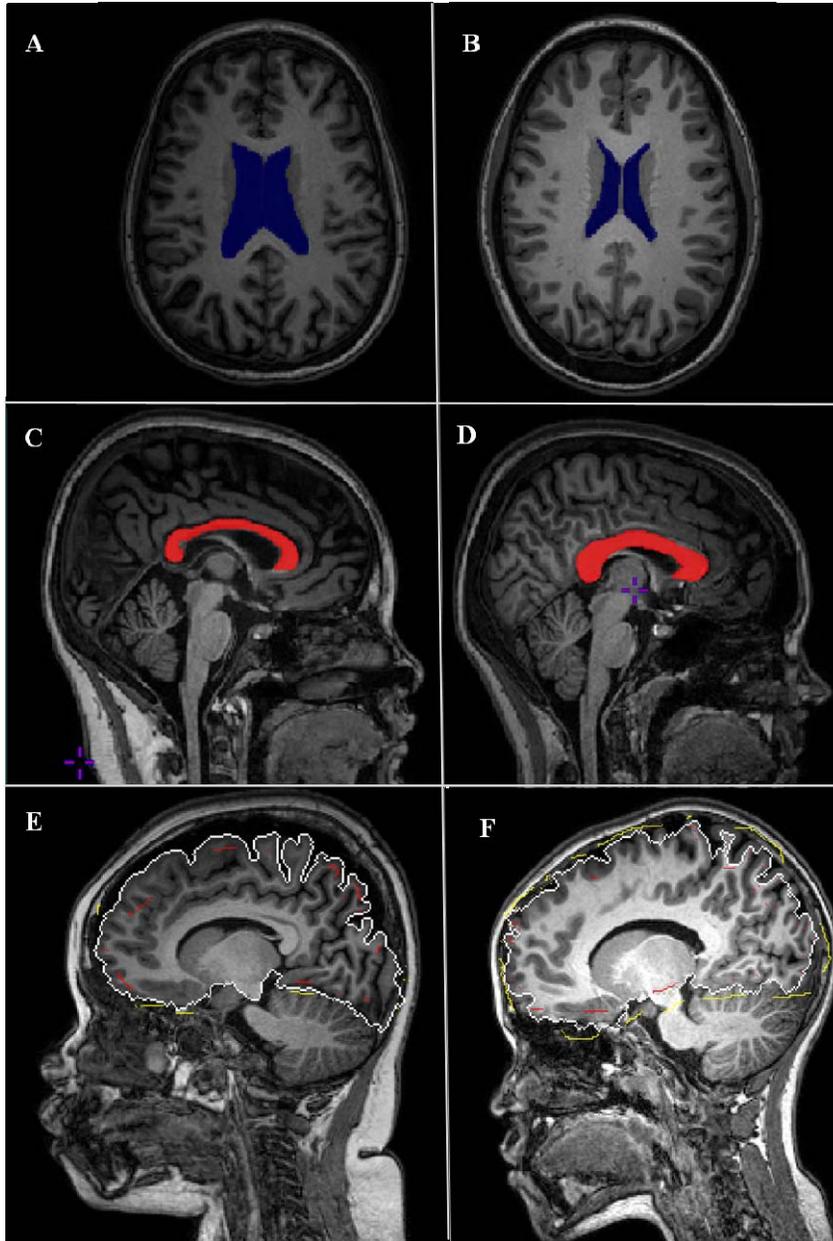
Estrutura	Paciente N=51 Volume cm ³	Controle N=50 Volume cm ³	p≤0,05
Corpo Caloso média±DP	11,75 ± 1,75	13,31 ± 2,57	p=0,005
Cérebro média±DP	1077,11 ± 94,59	1191,69 ± 122,11	p<0,001
Ventrículo média±DP	19,68 ± 9,92	15,51 ± 6,66	p<0,001

A atrofia do corpo caloso foi identificada em seis (11,76%) ($p=0,005$) e atrofia do volume cerebral foi identificada em 7 (13,72%) pacientes e nenhum controle (Figura 3). Dez (19,61%) pacientes tinham volume ventricular aumentado (Figura 3). Observou-se uma correlação indireta entre a idade e o volume do corpo caloso ($r=-0,88$, $p<0,001$). Observamos associação entre a atrofia do corpo caloso e anti-dsDNA ($p=0,05$), atrofia cerebral com SLEDAI ($p=0,041$), depressão ($p=0,007$), leucopenia ($p=0,043$), o anticorpo anticardiolipina ($p=0,038$) e com manifestações clínicas, tais como vasculite ($p<0,001$), miosite ($p<0,001$) e pleurite ($p<0,001$). O aumento ventricular foi associada com SDI ($p=0,022$), dose cumulativa de corticosteróide por KG ($p=0,029$) e trombocitopenia ($p=0,039$) (Tabela 5). Não houve associação entre as demais variáveis.

Tabela 5. Associações observadas entre a atrofia de corpo caloso, cerebral e aumento de ventrículo com as variáveis estudadas:

Associação	Atrofia de Corpo Caloso
anti-dsDNA	p=0,05
Associação	Atrofia Cerebral
SLEDAI	p=0,041
Depressão	p=0,007
Leucopenia	p=0,043
Anticorpo Anticardiolipina	p=0,038
Vasculite	p<0,001
Miosite	p<0,001
Pleurite	p<0,001
Associação	Aumento do Ventrículo
SDI	p=0,022
Corticosteróide por Kg	p=0,029
Trombocitopenia	p=0,039

Figura 3: Imagem de RM ponderada em T1 no plano axial (A) e (B) e no plano sagital (C), (D), (E) e (F), mostrando o aumento do ventrículo em pacientes com LESj (A) identificado em azul, quando comparado com os controles (B) e a diminuição do corpo caloso (C) representado em vermelho e volume cerebral (E) em pacientes com LESj, quando comparado com os controles (D) e (F).



6.3 Análise da proteína S100 β e NF-H

Os níveis séricos de S100 β estavam aumentado em pacientes com LESj (148,98 \pm 102,73 pg/mL) quando comparados aos controles (48,10 \pm 38,52 pg/mL; p<0,001). Não houve correlação com as lesões de substância branca, volume cerebral e de corpo caloso.

Os níveis séricos de NF-H estavam aumentado em pacientes com LESj (101,80 \pm 89,40 pg/mL) quando comparados aos controles (57,12 \pm 13,28 pg/mL; p=0,038). Não houve correlação com as lesões de substância branca, volume cerebral, volume do corpo caloso.

Quarenta e três (84,31) pacientes apresentaram manifestações NP em algum momento da doença e somente 8 (15,68) pacientes não apresentaram manifestações NP, porém não observamos diferença estatística entre a presença das manifestações NP individuais com o aumento dos níveis sérios de S100 β e NF-H em pacientes com LESj.

7. DISCUSSÃO

Pacientes com LESj são submetidos a tratamentos agressivos, prejudicando principalmente o seu desempenho escolar e social (Demirkaya, 2008; Muscal, 2010c). Os pacientes com LESj desenvolvem mais manifestações NP no início da doença quando comparado com os pacientes adultos. Essas manifestações NP podem estar diretamente ligadas com os danos à substância branca e cinzenta, principalmente em pacientes com manifestação NP ativa. A dose cumulativa de corticosteróides também está associada com essas manifestações em pacientes adultos com LES (Muscal, 2010a; Muscal, 2010c).

7.1 Manifestações NP em pacientes com LESj

As manifestações NP são frequentes no LESj porém existem menos estudos em pacientes pediátricos quando comparado aos pacientes adultos. No nosso estudo as manifestações NP prevalentes foram as mesmas descritas na literatura disponível, observamos mais frequentemente no início da doença cefaléia (61,97%) e convulsão (18,31%), e na evolução a cefaléia (59,15%) continuou mais frequente seguido de déficit cognitivo (33,81%), ansiedade (29,57%) e depressão (19,71%); dessa forma observamos maior frequência de manifestações do SNC (Papero, 1990; Wu, 2009).

Na literatura as manifestações NP estão diretamente ligadas à atividade e gravidade da doença afetando a qualidade de vida desses pacientes, essas manifestações ocorrem entre 15-95% dos pacientes com LESj, as principais manifestações são cefaléia, convulsão, disfunção cognitiva, ansiedade e depressão, sendo que os pacientes com LESj possuem maior grau de depressão comparado com os controles e outras doenças reumáticas

(Steinlin, 1995; Olfat, 2004; Yu, 2006; Tucker, 2007; Demirkaya, 2008; Papadimitraki, 2009; Singh, 2009; Wu, 2009; Mina, 2010; Levy, 2012). Encontramos 11 estudos que abordam manifestações NP no LESj, nesses estudos os números de indivíduos variou de 7 a 185, as manifestações do SNC são mais frequentemente observadas em relação às manifestações do SNP (Papero, 1990; Steinlin, 1995; Baca, 1999; Haji, 1999; Olfat, 2004; Harel, 2006; Yu, 2006; Spinosa, 2007; Avcin, 2008; Demirkaya, 2008; Singh, 2009) (Quadro 3).

Quadro 3: Manifestações NP pelo ACR

Autor/ Ano / País	Número de Indivíduos	Média de Idade	LESNP	Convulsão	Coréia	Cefaléia	Depressão	Ansiedade	Psicose	Déficit Cognitivo	Estado confusional agudo	Meningite Asséptica	AVC	Encefalopatia	SNP	Neuropatia Craniana	Síndrome de Guillain-Barré	Mielite Transversa	Neurite Óptica	Papiledema	Associações
Singh, 2009 Índia	53 LESj	9,9	27	19	4	21	5	1	5	9	--	--	--	--	3	--	--	--	--	--	Os pacientes do sexo masculino apresentaram mais manifestações NP.
Avcin, 2008 Canadá	137 LESj	13,0	35	4	2	22	4		13	12			7				2				Nosso estudo sugere associação entre o anticorpo anticoagulante lúpico e AVC no momento do diagnóstico do LESj e com coréia na evolução da doença , não encontraram associação entre o anticorpo antifosfolípides e as manifestações NP.
Demirkaya, 2008 Turquia	20 LESj	17,35	11	--	--	--	9	4	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	Os pacientes com LESj tem maior grau de depressão comparado com controles e outras doenças crônicas. As manifestações NP nem sempre se correlacionam com a atividade da doença.

Spinosa, 2007 Brasil	47 LESj	11,4	29	17	3	7	5	--	3	--	3	3	--	--	--	1	2	--	--	--	Índices de morbidade (SLEDAI e SLICC) foram maiores entre os pacientes com manifestações NP. Manifestações NP são frequentes, e morbidade é significativa no LESj.
Harel, 2006 Israel	106 LESj	12,3	25	10		5	5	1	3	5	1	1	3			1					A convulsão é o sintoma mais frequente. Os anticorpos antifosfolípides são comuns, sua associação com manifestações NP é fraca, exceto para AVC, sugerindo um mecanismo patogênico diferente para manifestações NP no LESj.
Yu, 2006 China	185 LESj	15,2	64	---	--	---	54	--	14	--	--	--	18	--	--	--	--	--	--	--	Pacientes com LESj tem diversas manifestações NP e uma mortalidade elevada. Manifestações NP são comuns em pacientes pediátricos. Ele tem diversas manifestações e uma mortalidade elevada.
Olfat, 2004 Arábia Saudita	90 LESj	8,8	20	10	4	11	--	--	10	--	--	--	6	--	--	--	--	2	--	2	O envolvimento NP no LESj é comum. No entanto, o diagnóstico precoce e o tratamento melhoraram o resultado.
Baca, 1999 México	7 LESj	13,2	7	3	--	---	---	--	3	--	3	--	1	--	--	--	--	1	1	--	O tratamento precoce pode ser uma terapia eficaz nas manifestações NP em crianças com LES.

Haji, 1999 Malásia	24 LESj	11,25	24	11	3	5	---	--	5	--	--	--	3	5	--	--	--	1	--	--	As manifestações NP são comuns no LESj. O diagnóstico é essencialmente clínico, não há marcadores específico para as manifestações NP no LESj.
Papero, 1990 Estados Unidos	21 LESj	15,8	21	---	--	---	---	--	---	9	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	Os resultados sugerem que a prevalência de manifestação NP e elevada LESj similar a observada em p a como tem sido para pacientes com LE na vida adulta
Steinlin, 1995 Canadá	91 LESj	13,3	40	8	1	9	2	1	--	6	--	--	--	--	--	--	--	--	--	2	A maioria dos pacientes com LESj apresentaram excelente recuperação.

No nosso estudo a prevalência de manifestação NP esteve elevada na evolução da doença (56 pacientes 78,87%) quando comparado às manifestações no início (49 pacientes 69,01%). No entanto, na literatura os estudos mostram que pacientes com LESj apresentam mais manifestações NP no início da doença (Papero, 1990; Benseler, 2007; Singh, 2009).

As manifestações NP são frequentemente encontradas nos pacientes com LESj e somente 16,9% dos pacientes não apresentaram manifestações NP. Observou-se também que as manifestações foram recorrentes ao longo da doença e a maioria dos pacientes apresentaram mais de uma manifestação NP (Steinlin, 1995; Wu, 2009).

No nosso estudo observamos associação entre as manifestações NP e a presença de anticorpo anticardiolipina, anti-dsDNA, anticoagulante lúpico, dose cumulativa de corticosteróides, com a presença de Raynaud, SLEDAI. A maioria dos estudos mostra que a presença de anticorpo anticardiolipina está frequentemente associado com as manifestações NP ativas (Baca, 1999; Olfat, 2004; Harel, 2006; Yu, 2006). Entretanto, outro estudo mostrou que 50% dos pacientes com LESj apresentavam o anticorpo anticardiolipina positivo, porém não tendo associação com manifestações NP (Avcin, 2008).

Na literatura a presença de manifestação NP esteve associada com o anti-dsDNA, quando comparado a pacientes que não apresentaram manifestações NP (Yu, 2006). A relação entre a presença do anticoagulante lúpico e a ocorrência das manifestações NP ainda é controversa, há autores que mostraram que o anticoagulante lúpico estava presente em crianças com manifestações NP sem significância estatística (Harel, 2006; Avcin, 2008; Singh, 2009), outros estudos mostraram que o anticoagulante lúpico esteve presente em quatro pacientes associado com coréia e AVC

(Steinlin, 1995; Haji, 1999). O SLEDAI esteve associado com manifestações NP
reincidentes (Spinosa, 2007; Wu, 2009).

7.2 Prevalência de Lesões de Substância Branca

As lesões de substância branca são áreas de hipersinais localizadas na substância branca e visualizadas através da RM em imagens ponderadas em T2 e FLAIR. As lesões de substância branca estão relacionadas com a idade, algumas doenças e com alterações cognitivas (Mok, 2011).

Existem poucos estudos mostrando a prevalência de lesões de substância branca envolvendo indivíduos com LESj (Falcini, 1998; Muscal, 2010b). A etiologia das lesões ainda não está definida no LES, podendo variar de lesões isquêmicas, vasculares e desmielinização, sendo ainda um assunto controverso (Sibbitt, 2003; Appenzeller, 2006; Appenzeller, 2008b; 2008c; 2009; Sibbitt, 2010).

Nos pacientes adultos com LES as lesões de substância branca podem estar associadas com o uso crônico de corticosteróides e HAS. Estas lesões também estão associadas à presença de déficit cognitivo (Sibbitt, 2003; Appenzeller, 2006; Appenzeller, 2008b; 2008c; 2009; Sibbitt, 2010).

Apesar de pouco descritas, as lesões de substância branca foram identificadas em alguns estudos realizados em pacientes com LESj (Falcini, 1998; Szer, 1993; Muscal, 2010b), e observaram através da RM que as lesões de substância branca se apresentam difusas (Gieron, 1995; Shibata, 1999). Um estudo avaliou 5 pacientes no qual 3 destes não apresentaram anormalidades cerebrais, um dos indivíduos apresentou hemorragia focal e outro infarto do lobo parietal (Szer, 1993).

No nosso estudo observamos que a maioria (86%) dos pacientes com LESj apresentou lesões de substância branca, sendo que a maioria delas foram predominantemente lesões subcorticais, seguido por lesões periventricular. A literatura concorda com o nosso resultado (Muscal, 2010).

Dois estudos em pacientes adultos com LES encontraram mais frequentemente lesões de substância branca subcortical e apenas um obteve maior frequência de lesões de substância branca na região cortical (Provenzale, 1996; Appenzeller, 2008c; Castellino, 2008)

Existem outros estudos na literatura sobre lesões de substância branca em pacientes com LESj, porém com metodologia diferente; um relato de caso descreveu múltiplas lesões de substância branca profunda, nos gânglios basais, tálamo e tronco cerebral na RM em imagens ponderadas em T2. Estudo prévio realizado através da tomografia computadorizada mostrou alterações na substância branca periventricular e profunda encontradas nos pacientes com LESj (Shibata, 1999; Lin, 2005).

O volume e número das lesões foram significativamente maiores em pacientes com LESj quando comparado com os controles. Não há estudos relatando o número e o tipo de lesões de substância branca através da RM.

No nosso estudo encontramos uma associação com volume total de lesões em substância branca e vasculite na evolução da doença, também observamos associação com o anticorpo anticardiolipina e as lesões de substância branca subcortical, periventricular e profunda.

Na literatura não encontramos estudos que obtiveram a mesma associação. Não observamos associação entre as demais manifestações.

7.3 Análise da prevalência de atrofia cerebral e de corpo caloso

Estudos sobre atrofia cerebral são encontrados em pacientes com LES adulto, porém há uma escassez de estudo no grupo de pacientes com LESj (Muscal, 2010b).

Nossos resultados mostram que 13,72% pacientes com LESj apresentaram atrofia cerebral e 11,76% pacientes apresentaram atrofia do corpo caloso. 19,61% pacientes apresentaram aumento ventricular. Na literatura observamos resultados semelhantes (Muscal, 2010c)

Quando comparamos o volume cerebral e de corpo caloso dos pacientes com LESj foram significativamente menores que nos controles, já o volume do ventrículo foi maior nos pacientes que nos controles. Há relatos que a maioria dos pacientes apresentou atrofia cerebral, cerebelo, corpo caloso e aumento do ventrículo (Muscal, 2010c).

Os pacientes com LESj apresentam mais manifestações NP no início da doença apresentando também menor volume cerebral e de cerebelo no início do diagnóstico do LESj, ou seja, antes da exposição de corticosteróides (Muscal, 2010c). No LES adulto a atrofia das estruturas cerebrais esta relacionada com a duração da doença, déficit cognitivo, manifestações NP, e altas doses de corticosteróides (von Scheven, 2009; Muscal, 2010c; Mina, 2010; Habibi, 2011; Silva, 2012).

Nossos resultados não mostraram associação entre a atrofia cerebral e de corpo caloso com a dose de corticosteróides; resultado semelhante foi observado por Muscal, et al. (Muscal, 2010c).

No nosso estudo encontramos associação entre a atrofia do corpo caloso e anti-dsDNA. A atrofia cerebral foi associada com SLEDAI, depressão, leucopenia, com o

anticorpo anticardiolipina, vasculite, miosite e pleurite. Na literatura não há relatos com essas associações.

Não observamos relações entre o volume cerebral e corpo caloso e duração da doença, a presença de manifestações do SNC, a dose total de corticosteróides ajustada ao peso do paciente, a presença de anticorpos antifosfolípides e disfunção cognitiva.

Encontramos associação entre o aumento do ventrículo o dano cumulativo, a dose total de corticosteróides ajustada ao peso do paciente e trombositopenia. Na literatura não há relatos disponíveis.

7.4 Análise da proteína S100 β e NF-H

Não existem estudos na literatura mostrando os níveis séricos de S100 β e NF-H em pacientes com LESj.

Em nosso estudo observamos um aumento dos níveis séricos de S100 β e NF-H em pacientes com LESj quando comparados aos indivíduos saudáveis, como já observado em pacientes com LES adulto (Kurki, 1986; Robbins, 1988; Teh, 1994; Marszalek, 1996; Salih, 1998; Portela, 2002; Rothermundt, 2003; Trysberg, 2003; Schenatto, 2006; Yang, 2008; Fragoso-Loyo, 2010).

Vários estudos em pacientes com LES adulto têm mostrado aumento nos níveis séricos de S100 β e NF-H em pacientes com manifestações NP. A proteína S100 β esteve associada com manifestações NP ativas e não esteve elevada em pacientes com manifestações NP crônicas e sem manifestação (Robbins, 1988; Portela, 2002; Schenatto, 2006). No nosso estudo não observamos associação entre manifestações NP e alterações estruturais. Isso pode ser explicado pelo pequeno número de pacientes com LESj incluídos.

8. CONCLUSÃO

As manifestações NP são frequentemente observadas em pacientes com LESj. Observamos que as manifestações do SNC foram mais frequentes do que manifestações acometendo o SNP. A maioria dos pacientes apresentou manifestações recorrentes ao longo da doença.

As lesões de substância branca são frequentes em pacientes com LESj. O número e o volume das lesões de substância branca são mais prevalentes em pacientes com LESj quando comparado aos controles.

Observamos que o corpo caloso e volume cerebral em pacientes são significativamente menores do que os controles e o ventrículo foi significativamente maior nos pacientes comparados aos controles, isso mostra que os pacientes apresentam atrofia cerebral. Atrofia cerebral e de corpo caloso é frequente no LESj.

Os níveis séricos de S100 β e NF-H estão aumentados em pacientes LESj, indicando lesão neuronal.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abedi MR. Standardization of Wechsler Adult Intelligence Scale-R (WAIS-R) Tehran: Tehran Psychiatric Institute, Iran University of Medical Sciences; 1994.
- ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:599-608.
- Adelmann DC, Saltiel E, Klinenberg JR. The neuropsychiatric manifestations of SLE: an overview. *Semin Arthr Rheum.* 1986;15:185-199
- Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Metsänoja R, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis Rheum.* 2001; 45:419-23
- Aldar H, Lapa AT, Bellini B, Sinicato NA, Postal M, Fernandes PT, Costallat LT, Marini R, Appenzeller S. Prevalence and clinical significance of anti-ribosomal P antibody in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2012; 21:1225-31.
- 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.
- Appenzeller S, Faria A, Marini R, Costallat LT, Cendes F. Focal transient lesions of the corpus callosum in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2006;25:568-571.
- Appenzeller S, Faria AV, Zanardi VA, Fernandes SR, Costallat LT, Cendes F. Vascular involvement of the central nervous system and systemic diseases: etiologies and MRI findings. *Rheumatol Int.* 2008b;28:1229-1237.
- Appenzeller S, Pike GB, Clarke AE. Magnetic resonance imaging in the evaluation of central nervous system manifestations in systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008a;34:361-6.
- Appenzeller S, Vasconcelos FA, Li LM, Costallat LT, Cendes F. Quantitative magnetic resonance imaging analyses and clinical significance of hyperintense white matter lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Ann Neurol.* 2008c;64:635-643.
- Avcin T, Benseler SM, Tyrrell PN, Cucnik S, Silverman ED. A followup study of antiphospholipid antibodies and associated neuropsychiatric manifestations in 137 children with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008; 59:206-13.
- Baca V, Lavalle C, García R, Catalán T, Saucedo JM, Sánchez G, Martínez I, Ramírez ML, Márquez LM, Rojas JC. Favorable response to intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide in children with severe neuropsychiatric lupus. *J Rheumatol.* 1999;26:432-9.

- Bachen EA, Chesney MA, Criswell LA. Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009; 61:822-9
- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56:893-7
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71
- Benseler SM, Silverman ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007;16:564-71.
- Bonfá E, Golombek SJ, Kaufmann LD, Skelly S, Weissbach H, Brot N, et al. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med.* 1987;317:265-71
- Borba EF, Araujo D, Bonfá E, Shinjo S. Clinical and immunological features of 888 Brazilian systemic lupus patients from a monocentric cohort: comparison with other populations. *Lupus.* 2013;22:744-9.
- Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, Silva NA, Zimmermann A F, Pádua PM, Costallat LTL, Bonfá E, Sato EI. Consensus of Systemic Lupus Erythematosus. *Rev Bras Reumatol.* 2008;48:196-207
- Brey RL, Gharavi AE, Lockshin MD. Neurologic complications of antiphospholipid antibodies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1993;19:833-50.
- Brey RL. Neuropsychiatric lupus: clinical and imaging aspects. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2007;65:194-9.
- Brunner HI, Feldman BM, Bombardier C, Silverman ED. Sensitivity of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, British Isles Lupus Assessment Group Index, and Systemic Lupus Activity Measure in the evaluation of clinical change in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:1354-60.
- Brunner HI, Silverman ED, To T, Bombardier C, Feldman BM. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: cumulative disease activity and medication use predict disease damage. *Arthritis Rheum.* 2002;46:436-44.
- Bruns A, Meyer O. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine.* 2006;73:639-45.
- Castellino G, Padovan M, Bortoluzzi A, Borrelli M, Feggi L, Caniatti ML, Trotta F, Govoni M. Single photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging evaluation in SLE patients with and without neuropsychiatric involvement. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:319-23.

- Chahade WH, Sato EI, Moura JE Jr, Costallat LT, Andrade LE. Systemic lupus erythematosus in Sao Paulo/Brazil: a clinical and laboratory overview. *Lupus*. 1995; 4:100-3.
- Chiu YM, Lai CH. Nationwide population-based epidemiologic study of systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Lupus*. 2010;19:1250-5.
- Costallat LTL, de Oliveira RM, Santiago MB, Cossermelli W, Samara AM. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: the value of anticardiolipin, antigangliosides and antigalactocerebrosides antibodies. *Clin Rheumatol*. 1990;9:489-97.
- Covolán R, Araújo DB, Santos AC, Cendes F. Ressonância magnética funcional: as funções do cérebro reveladas por spins nucleares. *Cienc. Cult*. 2004; 56: 40-42.
- Cunha, JA Manual da versão em português das Escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001
- Demirkaya E, Bilginer Y, Aktay-Ayaz N, Yalnizoğlu D, Karli-Oğuz K, Işikhan V, Türker T, Topaloğlu R, Beşbaş N, Bakkaloğlu A, Ozen S. Neuropsychiatric involvement in juvenile systemic lupus erythematosus. *Turk J Pediatr*. 2008;50:126-31.
- Diamond B, Volpe BT. Antibodies and brain disease: a convergence of immunology and physiology. *PLoS Med*. 2006;3:e498.
- Estes D, Christian, CL. The natural history of systemic lupus erythematosus studied by prospective analysis. *Medicine*. 1971;50: 85-95.
- Falcini F, De Cristofaro MT, Ermini M, Guarnieri M, Massai G, Olmastroni M, Masi A, Pupi A, Meldolesi U. Regional cerebral blood flow in juvenile systemic lupus erythematosus: a prospective SPECT study. Single photon emission computed tomography. *J Rheumatol*. 1998;25:583-8.
- Feinglass EJ, Arnett FC, Dorsh CA, Zizic TM, Stevens MB: Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum and relationship to the other features of the disease. *Medicine*. 1976; 55:323-339.
- Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcón GS, Winkelmayer WC, Costenbader KH. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Arthritis Rheum*. 2013;65:753-63.
- Figueiredo VLM. WISC-III: Escala de Inteligência Wechsler para crianças: manual/ David Wechsler, 3.ed.: Adaptação e Padronização de uma amostra brasileira, 1.ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2002.
- Fragoso-Loyo H, Cabiedes J, Atisha-Fregoso Y, Llorente L, Sánchez-Guerrero J. Utility of serum S100B protein for identification of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2010;37:2280-5.

- Gieron MA, Khoromi S, Campos A. MRI changes in the central nervous system in a child with lupus erythematosus. *Pediatr Radiol*. 1995;25:184-5.
- Gladman DD, Ginzler EM, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996; 39: 363–369
- Gunning-Dixon FM, Raz N. The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review. *Neuropsychology*. 2000;14:224 –232.
- Gutiérrez-Suárez R, Ruperto N, Gastaldi R, Pistorio A, Felici E, Burgos-Vargas R, et al. A proposal for a pediatric version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology Damage Index based on the analysis of 1015 patients with juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;45:2989-96
- Habibi S, Saleem MA, Ramanan AV. Juvenile systemic lupus erythematosus: Review of clinical features and management. *Indian Pediatr*. 2011;48:879-87.
- Haji Muhammad Ismail Hussain I, Loh WF, Sofiah A. Childhood cerebral lupus in an Oriental population. *Brain Dev*. 1999;21:229-35.
- Hanly JG, Robichaud J, Fisk JD. Anti-NR2 glutamate receptor antibodies and cognitive function in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006;33:1553-8.
- Hanly JG. New insights into central nervous system lupus: a clinical perspective. *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9:116-24
- Harel L, Sandborg C, Lee T, von Scheven E. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 2006;33:1873-7.
- Hiraki LT, Feldman CH, Liu J, Alarcón GS, Fischer MA, Winkelmayr WC, Costenbader KH. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US Medicaid beneficiary population. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2669-76.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:1725
- Huemer C, Huemer M, Dorner T, Falger J, Schacherl H, Bernecker M, *et al*. Incidence of pediatric rheumatic diseases in a regional population in Austria. *J Rheumatol*. 2001;28:2116–9.
- Johnson RT, Richardson, EP. The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Medicine*. 1968; 47:337-369.

- Joseph FG, Lammie GA, Scolding NJ. CNS lupus: a study of 41 patients. *Neurology*. 2007;69:644-54.
- Jung RE, Segall JM, Grazioplene RG, Qualls C, Sibbitt WL, Roldan CA. Cortical thickness and subcortical gray matter reductions in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2010;24;5:9302.
- Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:538-46
- Kang EH, Shen GQ, Morris R, Metzger A, Lee EY, Lee YJ, Lee EB, Song YW. Flow cytometric assessment of anti-neuronal antibodies in central nervous system involvement of systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Lupus*. 2008;17:21-5.
- Kovacs M. The Children's Depression, Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull*. 1985; 21:95-8
- Kowal C, Degiorgio LA, Lee JY, Edgar MA, Huerta PT, Volpe BT, Diamond B. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:19854-9.
- Kurki P, Helve T, Dahl D, Virtanen I. Neurofilament antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1986;13:69-73.
- Lapteva L, Nowak M, Yarboro CH, *et al*. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies, cognitive dysfunction, and depression in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2505-14.
- Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59:345-64.
- Levy DM, Peschken CA, Tucker LB, Chédeville G, Huber AM, Pope JE. Canadian Network for Improved Outcomes in SLE 1000 Faces Investigators, Silverman ED. Influence of ethnicity on childhood-onset systemic lupus erythematosus: results from a multiethnic multicenter Canadian cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:152-60.
- Lin SC, Shyur SD, Li-Hsin-Huang, Wu JY, Ma YC. Focal seizures as an unusual presentation of neonatal lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2005;23:61-4.
- Louthrenoo O, Krairojananan J, Chartapisak W, Opastirakul S. Psychosocial functioning of children with systemic lupus erythematosus. *J Paediatr Child Health*. 2012;48:1091-4.
- Machado C, Ruperto N. Consenso em reumatologia pediátrica parte II – definição de melhora clínica para o lúpus eritematoso sistêmico e dermatomiosite juvenil. *Rev Bras Reumatol*. 2005;45:14-9

- Malleson PN, Fung MY, Rosenberg AM. The incidence of pediatric rheumatic diseases: results from the Canadian Pediatric Rheumatology Association Disease Registry. *J Rheumatol.* 1996; 23:1981–7.
- Marszalek JR, Williamson TL, Lee MK, Xu Z, Hoffman PN, Becher MW, Crawford TO, Cleveland DW. Neurofilament subunit NF-H modulates axonal diameter by selectively slowing neurofilament transport. *J Cell Biol.* 1996;135:711-24.
- McCune WJ, Golbus I Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Amer.* 1988; 14:149-166.
- Mina R, Brunner HI. Pediatric lupus--are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36:53-80, 7-8
- Mok V, Wong KK, Xiong Y, Wong A, Schmidt R, Chu W, Hu X, Leung EY, Chen S, Chen Y, Tang WK, Chen X, Ho CL, Wong KS, Wong ST. Cortical and frontal atrophy are associated with cognitive impairment in age-related confluent white-matter lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:52-7.
- Muscal E, Bloom DR, Hunter JV, Myones BL. Neurocognitive deficits and neuroimaging abnormalities are prevalent in children with lupus: clinical and research experiences at a US pediatric institution. *Lupus.* 2010b;19:268-79
- Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin.* 2010a;28:61-73.
- Muscal E, Traipe E, de Guzman MM, Myones BL, Brey RL, Hunter JV. Cerebral and cerebellar volume loss in children and adolescents with systemic lupus erythematosus: a review of clinically acquired brain magnetic resonance imaging. *J Rheumatol.* 2010c;37:1768-75.
- Nascimento E. Escalas Wechsler. In: CUNHA JA. *Psicodiagnóstico - V. 5.ed.* Porto Alegre: Artmed, 2003. p. 529-602.
- Nishimura K, Harigai M, Omori M, Sato E, Hara M. Blood-brain barrier damage as a risk factor for corticosteroid-induced psychiatric disorders in systemic lupus erythematosus. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33:395-403.
- Okuda EM. Avaliação de um índice de atividade (SLEDAI) em 104 crianças com Lúpus Eritematoso Sistêmico. São Paulo: 1995. Tese (Mestrado) – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.
- Olfat MO, Al-Mayouf SM, Muzaffer MA. Pattern of neuropsychiatric manifestations and outcome in juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2004;23:395-9.
- Papadimitraki ED, Isenberg DA. Childhood- and adult-onset lupus: an update of similarities and differences. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009;5:391-403.

- Papero PH, Bluestein HG, White P, Lipnick RN. Neuropsychologic deficits and antineuronal antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 1990;8:417-24.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677-86.
- Petri M, Susan G, Barr AZ, Nacach LS, Magde R. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999; 12: 2682–2688
- Pineles D, Valente A, Warren B, Peterson M, Lehman T, Moorthy L. Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011; 20:1187-92
- Pisetsky DS, Gilkeson G, St Clair EW. Systemic lupus erythematosus. Diagnosis and treatment. *Med Clin North Am*. 1997;81:113-28.
- Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39: 257-68.
- Portela LV, Brenol JC, Walz R, et al. Serum S100B levels in patients with lupus erythematosus: preliminary observation. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9:164–6.
- Postal M, Costallat LT, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2011;25:721-36.
- Provenzale JM, Barboriak DP, Allen NB, Ortel TL. Patients with antiphospholipid antibodies: CT and MR findings of the brain. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;167:1573-8.
- Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358:929-39.
- Robbins ML, Kornguth SE, Bell CL, Kalinke T, England D, Turski P, Graziano FM. Antineurofilament antibody evaluation in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Combination with anticardiolipin antibody assay and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 1988;31:623-31.
- Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech*. 2003;60:614–32.
- Salih AM, Nixon NB, Dawes PT, Matthey DL. Prevalence of antibodies to neurofilament polypeptides in patients with rheumatoid arthritis complicated by peripheral neuropathy. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16:689-94.
- Sallmann S, Fiebig B, Hedrich CM, Heubner G, Gahr M. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Z Rheumatol*. 2006 ;65:576-8, 580-2, 584-5.

- 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.
- Schenatto CB, Xavier RM, Bredemeier M, et al. Raised serum S100B protein levels in neuropsychiatric lupus. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:829-31.
- Seawell AH, Danoff-Burg S. Psychosocial research on systemic lupus erythematosus: a literature review. *Lupus.* 2004; 13: 891-9
- Shibata M, Kibe T, Fujimoto S, Ishikawa T, Murakami M, Ichiki T, Wada Y. Diffuse central nervous system lupus involving white matter, basal ganglia, thalami and brainstem. *Brain Dev.* 1999;21:337-40.
- Sibbitt WL Jr, Brooks WM, Kornfel, M, Hart BL, Bankhurst AD, Roldan CA. Magnetic resonance imaging and brain histopathology in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40:32-52.
- Sibbitt WL Jr, Schmidt PJ, Hart BL, Brooks WM. Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003;30:1983–1989.
- Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res.* 2012;64:1787-93.
- Singh S, Gupta MK, Ahluwalia J, Singh P, Malhi P. Neuropsychiatric manifestations and antiphospholipid antibodies in pediatric onset lupus: 14 years of experience from a tertiary center of North India. *Rheumatol Int.* 2009;29:1455-61.
- Spinosa MJ, Bandeira M, Liberalesso PB, Vieira SC, Janz Jr LL, Sá EG, Löhr Jr A. Clinical, laboratory and neuroimage findings in juvenile systemic lupus erythematosus presenting involvement of the nervous system. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65:433-9.
- Starr JM, Leaper SA, Murray AD, et al. Brain white matter lesions detected by magnetic resonance imaging are associated with balance and gait speed. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:94 –98.
- Steffens DC, Bosworth HB, Provenzale JM, et al. Subcortical white matter lesions and functional impairment in geriatric depression. *Depress Anxiety.* 2002;15:23–28.
- Steinlin MI, Blaser SI, Gilday DL, Eddy AA, Logan WJ, Laxer RM, Silverman ED. Neurologic manifestations of pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatr Neurol.* 1995;13:191-7.
- Stojanovich L, Zandman-Goddard G, Pavlovich S, Sikanich N. Psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2007;6:421-6.

- Stoll T, Sutcliffe N, Mach J, Klaghofer R, Isenberg DA. Analysis of the relationship between disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus – a 5 year prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1039-44
- Szer IS, Miller JH, Rawlings D, Shaham B, Bernstein B. Cerebral perfusion abnormalities in children with central nervous system manifestations of lupus detected by single photon emission computed tomography. *J Rheumatol*. 1993;20:2143-8.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, *et al*. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982; 25:1271-7
- Teh LS, Isenberg DA. Antiribosomal P antibodies in systemic lupus erythematosus. A reappraisal. *Arthritis Rheum*. 1994;37:307-15.
- Trysberg E, Nylen K, Rosengren LE, Tarkowski A. Neuronal and astrocytic damage in systemic lupus erythematosus patients with central nervous system involvement. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2881-7.
- Tucker LB, Menon S, Schaller JG, *et al*. Comparison of adult and childhood onset systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1995; 34:866-72
- Tucker LB. Making the diagnosis of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Lupus*. 2007;16:546-9.
- Villar MJ, Sato EL. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region. *Lupus*. 2002;11:528-32
- von Scheven E, Bakkaloglu A. What's new in paediatric SLE? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:699-708.
- Wechsler D. WISC-III: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças: Manual. 3^a ed.; São Paulo: Casa do Psicólogo, 2002.
- Wu XY, Song HM, Zeng XF, He YY, Wang W, Li F, Guo YZ, Wei M. Clinical manifestations, laboratory test, treatment and outcome of neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus patients. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2009;47:286-90.
- Xu J, Cheng Y, Chai P, *et al*. White-matter volume reduction and the protective effect of immunosuppressive therapy in systemic lupus erythematosus patients with normal appearance by conventional magnetic resonance imaging. *J Rheumatol*. 2010;37:974-86.
- Yang XY, Lin J, Lu XY, Zhao XY. Expression of S100B protein levels in serum and cerebrospinal fluid with different forms of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2008;27:353-7.

Yee CS, Farewell VT, Isenberg DA, Griffiths B, Teh LS, Bruce IN, et al. The use of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 to define active disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:982-8

Yu HH, Lee JH, Wang LC, Yang YH, Chiang BL. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: a 20-year study. *Lupus*. 2006;15:651-7.

Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. Autoantibodies involved in neuropsychiatric SLE and antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36:297-315