

*VERÔNICA DE ARAÚJO ZANARDI*

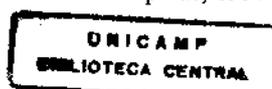
A TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA CRANIANA EM  
PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES):  
ESTUDO DOS RESULTADOS E ANÁLISE DA ATROFIA CEREBRAL  
EM  
RELAÇÃO À DOENÇA E À CORTICOTERAPIA

*Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina, área Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Medicina, na área de Clínica Médica.*

ORIENTADORA : *Prof. Dr.ª Lilian Tereza Lavras Costallat* †

CO-ORIENTADOR : *Prof. Dr. Luís Alberto Magna*

Campinas, 1997



9907824

|              |                                     |
|--------------|-------------------------------------|
| UNIDADE      | BC                                  |
| N.º CHAMADA: | 112                                 |
|              | 3157                                |
| V.º          | 33186                               |
| TEMPO BC/    | 33186                               |
| PROC.        | 395/98                              |
| C            | <input type="checkbox"/>            |
| D            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| PREÇO        | R\$ 11,00                           |
| DATA         | 26/03/98                            |
| N.º CPD      |                                     |

CM-00107326-3

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNICAMP

Z15t Zanardi, Verônica de Araújo  
A Tomografia computadorizada craniana em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico : Estudo dos resultados e análise da atrofia cerebral em relação à doença e à corticoterapia / Verônica de Araújo Zanardi. Campinas, SP : [s.n.], 1997.

Orientadores : Lilian Tereza Lavras Costallat, Luís Alberto Magna

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Sistema Nervoso. 2. Doenças auto – imunes. 3. Diagnóstico por imagem. I. Lilian Tereza Lavras Costallat. II. Luís Alberto Magna. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

**BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO**ORIENTADORA : *Prof. Dr. Lilian Tereza Lavras Costallat*CO-ORIENTADOR : *Prof. Dr. Luis Alberto Magna*

## MEMBROS:

1. *Stalale et - Lilian Tereza R. Costallat*
2. *Prof. Dr. Humberto Nou Sato*
3. *Roberto Gomes Nogueira*
4. *Prof. Dr. Elizabeth M. P. B. Guazzato*
5. *Prof. Dr. Roberto Marcondes Pereira*

Curso de Pós-Graduação em Medicina, área de Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

DATA: 09 / 01 / 98

*Ào meu pai.*

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Lillian Tereza Lavras Costallat, pela orientação.

Ao Prof. Dr. Luís Alberto Magna, pela orientação na análise estatística.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Elisa Maria de Brito Pacheco, pela leitura dos exames tomográficos.

À minha família e ao Reynaldo.

Aos colegas do Departamento de Radiologia da FCM da UNICAMP.

Aos funcionários do Departamento de Radiologia da FCM da UNICAMP, em especial aos técnicos da Tomografia Computadorizada.

À Sr<sup>a</sup>. Ruth Joffily e à Srt<sup>a</sup>. Myuki Hirai, pela revisão do texto e auxílio na produção gráfica.

Ao Prof. Dr. Ivan de Oliveira Castro pelas sugestões.

Minha gratidão e reconhecimento pelo apoio, incentivo e inestimável colaboração.

# SUMÁRIO

|   |       |
|---|-------|
| Resumo .....  | xviii |
| 1 Introdução .....  | 1     |
| 1.1 Conceito .....  | 2     |
| 1.2 Histórico .....   | 2     |
| 1.3 Alterações Neuropsiquiátricas no Lúpus Eritematoso Sistêmico .....  | 6     |
| 1.3.1 Quadros Clínicos Neurológico e Psiquiátrico .....   | 7     |
| 1.3.1.1 Sistema Nervoso Central .....   | 7     |
| 1.3.1.2 Sistema Nervoso Periférico .....  | 12    |
| 1.3.2 Patogênese das Manifestações Neuropsiquiátricas do LES .....  | 13    |
| 1.3.3 Prognóstico do LES com Manifestações Neuropsiquiátricas .....   | 15    |
| 1.3.4 Diagnóstico das Alterações Neuropsiquiátricas do LES .....  | 16    |
| 1.3.4.1 Líquido Cefalorraquidiano (LCR) .....   | 16    |
| 1.3.4.2 Exames Eletrofisiológicos .....   | 17    |
| 1.3.4.3 Exames de Imagem .....  | 18    |
| 1.4 Corticosteróides Provocando Manifestações Neuropsiquiátricas e Alterações<br>Morfológicas Cerebrais ..... | 25    |
| 2 Objetivos .....   | 27    |
| 3 Casuística e Métodos .....  | 29    |
| 3.1 Seleção dos Pacientes e Definição de Grupos .....   | 30    |
| 3.2 Avaliação dos dados Clínicos e Laboratoriais .....  | 32    |
| 3.2.1 Dados Gerais .....  | 32    |
| 3.2.2 Exame Clínico .....   | 32    |
| 3.2.2.1 Dados Clínicos do Grupo 3 .....   | 32    |
| 3.2.2.2 Dados do Exame Neurológico do Grupo 3 .....   | 33    |
| 3.2.2.2.1 Manifestações Neurológicas Difusas do SNC ...   | 35    |
| 3.2.2.2.2 Síndromes Psiquiátricas .....   | 35    |
| 3.2.2.2.3 Convulsão .....   | 36    |
| 3.2.2.2.4 Manifestações Neurológicas Focais do SNC .....  | 36    |

---

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| 3.2.2.2.5 | Outras Manifestações Clínicas do SNC .....                                       | 36 |
| 3.2.2.2.6 | Manifestações do Sistema Nervoso Periférico ..                                   | 37 |
| 3.2.2.3   | Atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico .....                                   | 37 |
| 3.2.3     | Exames Subsidiários no Grupo 3 .....   | 38 |
| 3.2.3.1   | Eletroencefalografia Convencional (EEG) .....                                    | 38 |
| 3.2.3.2   | Exames Laboratoriais .....   | 38 |
| 3.2.4     | Terapêutica e Complicações .....   | 39 |
| 3.2.4.1   | Corticoterapia .....   | 39 |
| 3.2.4.2   | Efeitos Colaterais do Tratamento .....   | 39 |
| 3.2.4.3   | Complicações Neurológicas .....  | 40 |
| 3.2.4.4   | Infecção .....   | 40 |
| 3.2.5     | Óbito .....  | 40 |
| 3.3       | Exame Tomográfico do Crânio .....  | 41 |
| 3.3.1     | Medidas Lineares do Crânio e do Encéfalo .....                                   | 42 |
| 3.3.1.1   | Medidas do Sistema Ventricular. (Figuras 1 a 3) .....                            | 42 |
| 3.3.1.2   | Medidas da Calota Craniana e Outras Medidas Adicionais.<br>(Figuras 1 a 3) ..... | 43 |
| 3.3.1.3   | Medidas do Espaço Subaracnóideo. (Figuras 1 a 3) .....                           | 43 |
| 3.3.1.4   | Índices e Razões (Figuras 1 a 3) .....   | 44 |
| 3.3.2     | Interpretação do Exame Tomográfico do Crânio .....                               | 45 |
| 3.3.2.1   | Atrofia Cerebral .....   | 45 |
| 3.3.2.2   | Dilatação Ventricular .....  | 46 |
| 3.3.2.3   | Calcificação .....   | 46 |
| 3.3.2.4   | Infarto Cerebral Isquêmico .....   | 46 |
| 3.3.2.5   | Lesão Hemorrágica Intracraniana .....  | 46 |
| 3.3.2.6   | Pequenas Lesões Cerebrais Hipodensas .....                                       | 46 |
| 3.3.2.7   | Processo Inflamatório .....  | 47 |
| 3.4       | Análise Estatística .....  | 47 |
| 3.5       | Referências Bibliográficas .....   | 47 |
| 4         | Resultados .....   | 49 |
| 4.1       | Caracterização Clínica da Casuística .....                                       | 50 |

---

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| 4.1.1       | Distribuição Quanto a Sexo, Raça e Idade .....  | 50 |
| 4.1.2       | Caracterização Clínica e Laboratorial .....   | 50 |
| 4.1.2.1     | Manifestações Clínicas Gerais do LES .....  | 50 |
| 4.1.2.2     | Alterações Laboratoriais .....  | 52 |
| 4.1.2.3     | Atividade do LES .....  | 53 |
| 4.1.2.4     | Manifestações Neuropsiquiátricas do LES .....   | 54 |
| 4.1.2.4.1   | Descrição dos Diversos Quadros Neuropsiquiátricos .....   | 55 |
| 4.1.2.4.1.1 | Manifestações Difusas Orgânicas do SNC .....  | 55 |
| 4.1.2.4.1.2 | Síndrome Psiquiátrica do LES .....  | 55 |
| 4.1.2.4.1.3 | Síndrome Convulsiva .....   | 55 |
| 4.1.2.4.1.4 | Manifestações Neurológicas Focais do LES .....  | 56 |
| 4.1.2.4.1.5 | Outras Manifestações Neurológicas do SNC .....  | 57 |
| 4.1.2.4.2   | Quadros do Sistema Nervoso Periférico .....   | 57 |
| 4.1.2.4.3   | Evolução das MNP do LES e sua Associação com Fatores Demográficos e Clínicos .....  | 57 |
| 4.1.2.5     | Infecção e Outras Complicações no LES .....   | 60 |
| 4.1.2.6     | Óbitos no LES .....   | 62 |
| 4.1.2.7     | Resumo dos Resultados Clínicos nos Pacientes Lúpicos .....  | 63 |
| 4.2         | Análise dos Resultados da TC de Crânio, Comparados às Manifestações Clínicas do LES, ao Tratamento, à Evolução e ao Óbito ..... | 65 |
| 4.2.1       | Atrofia Cerebral .....  | 67 |
| 4.2.1.1     | Incidência .....  | 67 |
| 4.2.1.2     | Fatores Demográficos .....  | 69 |
| 4.2.1.3     | Idade de Início e Duração do LES .....  | 70 |
| 4.2.1.4     | Tratamento Corticoterápico .....  | 71 |
| 4.2.1.5     | LES e a Intensidade da Atrofia Cerebral .....   | 72 |

---

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| 4.2.1.6   | Manifestações Clínicas do LES e a Atrofia Cerebral .....  | 73 |
| 4.2.1.7   | Atrofia Cerebral e Outros Achados Radiológicos .....  | 74 |
| 4.2.1.8   | Evolução .....  | 75 |
| 4.2.2     | Atrofia Cerebral Superficial .....  | 75 |
| 4.2.3     | Dilatação dos Ventriculos Cerebrais .....   | 76 |
| 4.2.3.1   | Incidência .....  | 76 |
| 4.2.3.2   | Fatores Demográficos .....  | 76 |
| 4.2.3.3   | Idade de Início e Duração do LES .....  | 76 |
| 4.2.3.4   | Tratamento com Corticosteróides .....   | 77 |
| 4.2.3.5   | Manifestações Clínicas do LES e Dilatação Ventricular .....   | 77 |
| 4.2.3.6   | Infecção e Outras Complicações do LES .....   | 76 |
| 4.2.3.7   | Dilatação Ventricular e Outros Achados Radiológicos .....   | 79 |
| 4.2.3.8   | Resumo dos Resultados da Tomografia Computadorizada<br>Craniana e dos Resultados sobre Atrofia Cerebral ..... | 79 |
| 4.2.4     | Acidente Vascular Cerebral .....  | 81 |
| 4.2.4.1   | Acidente Vascular Cerebral Isquêmico .....  | 81 |
| 4.2.4.1.1 | Infarto Cerebral Único (Figuras 5 e 6) .....  | 81 |
| 4.2.4.1.2 | Infartos Cerebrais Isquêmicos Múltiplos .....   | 82 |
| 4.2.4.2   | Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico .....  | 82 |
| 4.2.4.3   | Fatores Demográficos .....  | 82 |
| 4.2.4.4   | Idade de Início e Duração do LES .....  | 83 |
| 4.2.4.5   | Tratamento Corticoterápico .....  | 83 |
| 4.2.4.6   | Manifestações Clínicas dos Lúpicos com Acidente Vascular<br>Cerebral .....                                    | 84 |
| 4.2.4.6.1 | Manifestações Neuropsiquiátricas do LES .....   | 85 |
| 4.2.4.6.2 | Na Hemorragia Intracraniana .....   | 86 |
| 4.2.4.6.3 | Óbito .....   | 87 |
| 4.2.4.7   | Acidente Vascular Cerebral no LES: Aspecto na TC e<br>Outras Alterações Radiológicas .....                    | 87 |
| 4.2.4.7.1 | Infarto Cerebral Isquêmico .....  | 87 |
| 4.2.4.7.2 | Hemorragia Intracraniana .....  | 88 |

---

|           |   |     |
|-----------|---|-----|
| 4.2.4.8   | Evolução  | 88  |
| 4.2.4.9   | Resumo dos resultados Relativos ao Acidente Vascular Cerebral no LES .....              | 89  |
| 4.2.5     | Pequenas Lesões Hipodensas Cerebrais (Figuras 12 e 13) .....                            | 90  |
| 4.2.5.1   | Fatores Demográficos .....  | 91  |
| 4.2.5.2   | Idade de Início e Duração do LES .....  | 91  |
| 4.2.5.3   | Tratamento com Corticosteróides .....   | 91  |
| 4.2.5.4   | Manifestações Clínicas dos Lúpicos com Pequenas Lesões Cerebrais Hipodensas .....       | 91  |
| 4.2.5.4.1 | Manifestações Neuropsiquiátricas do LES .....   | 92  |
| 4.2.5.4.2 | Complicação Infecciosa ou de Outra Natureza...  | 92  |
| 4.2.5.4.3 | Óbito .....   | 92  |
| 4.2.5.5   | Outros Achados Radiológicos em Pacientes com Pequenas Lesões Cerebrais Hipodensas ..... | 92  |
| 4.2.5.6   | Evolução .....  | 93  |
| 4.2.5.7   | Resumo dos Resultados Relativos a Pequenas Lesões Cerebrais Hipodensas no LES .....     | 93  |
| 4.2.6     | Calcificação Cerebral .....   | 94  |
| 4.2.6.1   | Fatores Demográficos nos 3 Grupos .....   | 94  |
| 4.2.6.2   | Tratamento com Corticosteróides nos Grupos 2 e 3 .....                                  | 95  |
| 4.2.6.3   | Idade de Início e Duração do LES .....  | 95  |
| 4.2.6.4   | Manifestações Clínicas nos Pacientes com LES .....                                      | 95  |
| 4.2.6.5   | Calcificação Cerebral e Outros Achados Radiológicos nos 3 Grupos .....                  | 97  |
| 4.2.6.6   | Resumo dos Resultados Relativos a Calcificação Cerebral no LES .....                    | 97  |
| 4.2.7     | Complicações Inflamatórias Cerebrais no LES .....                                       | 97  |
| 4.2.7.1   | Infecção do SNC .....   | 98  |
| 4.2.7.1.1 | Abscesso Cerebral .....   | 99  |
| 4.2.7.1.2 | Meningite de Origem Infecciosa .....  | 100 |
| 4.2.7.2   | Meningite Asséptica do LES .....  | 101 |

|         |   |     |
|---------|---|-----|
| 4.2.7.3 | Evolução dos Lúpicos com Alterações Inflamatórias do SNC .....  | 102 |
| 4.2.7.4 | Resumo dos Resultados Relacionados aos Processos Inflamatórios do SNC no LES .....                          | 103 |
| 4.3     | Análise Comparativa Entre os Achados de Atrofia Cerebral e as Medidas dos Espaços Cranianos .....           | 103 |
| 4.3.1   | Comparação Entre as Medidas e a Atrofia Cerebral, Independentemente dos Grupos .....                        | 104 |
| 4.3.1.1 | Estudo dos Espaços Subaracnóideos na Fossa Posterior .....  | 104 |
| 4.3.1.2 | Estudo dos Espaços Subaracnóideos na Fossa Supratentorial .....   | 105 |
| 4.3.1.3 | Estudo dos Ventriculos na Fossa Posterior .....   | 105 |
| 4.3.1.4 | Estudo dos Ventriculos na Fossa Supratentorial .....  | 106 |
| 4.3.1.5 | Análise das Razões na Fossa Posterior .....   | 106 |
| 4.3.1.6 | Análise dos Índices e Razões na Fossa Supratentorial .....  | 106 |
| 4.3.1.7 | Medidas Normais do Espaço Subaracnóideo, Sistema Ventricular e Razões e Índices Cerebrais .....             | 107 |
| 4.3.1.8 | Resumo dos achados da Análise das Medidas em Relação à Atrofia Cerebral, Independentemente dos Grupos ..... | 108 |
| 4.3.2   | Análise comparativa das Medidas Entre os Grupos .....   | 109 |
| 4.3.2.1 | Medidas dos Espaços Subaracnóideos na Fossa Posterior ...   | 109 |
| 4.3.2.2 | Medidas dos Espaços Subaracnóideos na Fossa Supratentorial .....  | 110 |
| 4.3.2.3 | Medida do Ventrículo na Fossa Posterior .....   | 111 |
| 4.3.2.4 | Medidas dos Ventriculos na Fossa Supratentorial .....   | 112 |
| 4.3.2.5 | Razões da Fossa Posterior .....   | 112 |
| 4.3.2.6 | Razões e Índices da Fossa Supratentorial .....  | 113 |
| 4.3.2.7 | Resumo da Análise Comparativa das Medidas Entre os Grupos .....   | 114 |
| 5       | Discussão .....   | 116 |
| 5.1     | Dados Demográficos da Presente Casuística .....   | 117 |

|         |  |     |
|---------|--|-----|
| 5       | Discussão .....  | 116 |
| 5.1     | Dados Demográficos da Presente Casuística .....  | 117 |
| 5.2     | Manifestações Clínicas, Alterações Laboratoriais e Evolução no LES .....   | 118 |
| 5.2.1   | Manifestações Neuropsiquiátricas do LES .....  | 128 |
| 5.2.2   | Manifestações Neuropsiquiátricas no LES Causadas pela Infecção ou por Outras Complicações .....  | 142 |
| 5.3     | A Tomografia Computadorizada do Crânio nos Pacientes Lúpicos .....   | 145 |
| 5.3.1   | Atrofia Cerebral .....   | 146 |
| 5.3.1.1 | Atrofia Cerebral e as Medidas dos Espaços Subaracnóides e dos Ventrículos na TC do Crânio .....  | 152 |
| 5.3.2   | Acidente Vascular Cerebral .....   | 157 |
| 5.3.3   | Pequenas Lesões Cerebrais Hipodensas .....   | 162 |
| 5.3.4   | Calcificação Cerebral .....  | 166 |
| 6       | Conclusões .....   | 171 |
| 6.1     | Relacionadas às Alterações Cerebrais Morfológicas nos Pacientes com LES e sua Associação com as Manifestações Neuropsiquiátricas .....                                       | 171 |
| 6.2     | Relacionadas à Ação da Corticoterapia e da Doença na Atrofia Cerebral .....  | 171 |
| 6.3     | Relacionadas à Frequência das Manifestações Neuropsiquiátricas nos Pacientes com LES e suas Associações com Variáveis Demográficas, Clínico-Laboratoriais e Evolutivas ..... | 172 |
| 7       | Figuras e Anexos .....   | 174 |
| 8       | <i>Summary</i> .....   | 198 |
| 9       | Referências Bibliográficas .....   | 201 |

## LISTA DE QUADROS, TABELAS, FIGURAS E ANEXOS

|            |  |    |
|------------|--|----|
| Quadro I   | - Critérios Diagnósticos do LES .....  | 31 |
| Quadro II  | - Manifestações Neuropsiquiátricas do LES .....  | 34 |
| Quadro III | - Atividade do LES (SLEDAI) .....  | 37 |
| Quadro IV  | - Quantificação da Atrofia Cerebral .....  | 45 |
| Tabela 1   | - Distribuição de Sexo, Raça e Idade nos 3 Grupos .....  | 50 |
| Tabela 2   | - Frequência das Manifestações Clínicas no LES .....   | 52 |
| Tabela 3   | - Frequência das Alterações Laboratoriais no LES .....   | 53 |
| Tabela 4   | - Atividade do LES .....   | 53 |
| Tabela 5   | - Frequência e Tipos de Manifestação Neuropsiquiátrica no LES (MNP).                                     | 54 |
| Tabela 6   | - Associação Entre as Manifestações Neuropsiquiátricas (MNP)<br>Recentes com a Atividade da Doença ..... | 58 |
| Tabela 7   | - Fatores Clínicos Associados aos Quadros Neurológicos Orgânicos no<br>LES .....                         | 59 |
| Tabela 8   | - Fatores Clínicos Associados à Psicose no LES .....   | 59 |
| Tabela 9   | - Fatores Clínicos Associados à Convulsão no LES .....   | 59 |
| Tabela 10  | - Fatores Clínicos Associados às Manifestações Neurológicas Focais<br>(MNF) Recentes no LES .....        | 60 |
| Tabela 11  | - Frequência das Infecções no LES .....  | 61 |
| Tabela 12  | - Complicações nos Lúpicos, decorrentes da Terapêutica ou de Outros<br>Quadros .....                     | 62 |
| Tabela 13  | - Achados da TC do Crânio, Distribuídos pelos Grupos .....   | 65 |
| Tabela 14  | - Resultados da TC do Crânio nos Lúpicos .....   | 66 |
| Tabela 15  | - Alterações Tomográficas e Manifestações Neuropsiquiátricas no LES .                                    | 67 |
| Tabela 16  | - Comparação da Atrofia Cerebral Encontrada nos Grupos .....   | 68 |
| Tabela 17  | - Idade (§) e Atrofia Cerebral .....   | 69 |
| Tabela 18  | - Idade (§) e Atrofia Cerebral, em Relação ao Uso de Corticoterapia .....                                | 70 |
| Tabela 19  | - Raça, Sexo e Atrofia Cerebral .....  | 70 |
| Tabela 20  | - Dosagem e Duração do Tratamento Corticoterápico nos Grupos 2 e 3.                                      | 71 |
| Tabela 21  | - Tratamento Corticoterápico nos Grupos 2 e 3 e Intensidade da Atrofia<br>Cerebral .....                 | 72 |

|            |   |     |
|------------|---|-----|
| Tabela 22  | - Ação do LES no Grau de Intensidade da Atrofia Cerebral .....                          | 73  |
| Tabela 23  | - Atrofia Cerebral e Manifestações Neuropsiquiátricas no LES .....                      | 74  |
| Tabela 24  | - Frequência da Dilatação Ventricular no LES .....                                      | 76  |
| Tabela 25  | - Manifestações Neuropsiquiátricas no LES e Dilatação Ventricular .....                 | 78  |
| Tabela 26  | - Complicações do LES ou do Tratamento e Dilatação Ventricular .....                    | 78  |
| Tabela 27  | - Frequência do Infarto Cerebral no LES .....   | 81  |
| Tabela 28  | - Tratamento Corticoterápico e Infarto Cerebral Isquêmico no LES .....                  | 84  |
| Tabela 29  | - Tratamento Corticoterápico e Hemorragia Intracraniana no LES .....                    | 84  |
| Tabela 30  | - Infarto Cerebral Isquêmico no LES e Fatores Clínicos .....                            | 85  |
| Tabela 31  | - Manifestações Neuropsiquiátricas do LES e Infartos Cerebrais<br>Isquêmicos .....      | 86  |
| Tabela 32  | - Localização das Pequenas Lesões Cerebrais Hipodensas .....                            | 90  |
| Tabela 33  | - Calcificação Cerebral, Idade de Início e Duração do LES .....                         | 95  |
| Tabela 34  | - Fatores Clínicos Associados à Calcificação Cerebral no LES .....                      | 96  |
| Tabela 35  | - Infecção do SNC no LES e Manifestações Clínicas .....                                 | 98  |
| Tabela 36  | - Medidas dos Espaços Subaracnóides na Fossa Posterior e Atrofia<br>Cerebral .....      | 104 |
| Tabela 37  | - Medidas dos Espaços Subaracnóides na Fossa Supratentorial e<br>Atrofia Cerebral ..... | 105 |
| Tabela 38  | - Medida do 4º Ventrículo e Atrofia Cerebral .....                                      | 105 |
| Tabela 39  | - Medidas dos Ventriculos na Fossa Supratentorial e Atrofia Cerebral ....               | 106 |
| Tabela 40  | - Razões na Fossa Posterior e Atrofia Cerebral .....                                    | 106 |
| Tabela 41  | - Índices e Razões na Fossa Supratentorial e Atrofia Cerebral .....                     | 106 |
| Quadro V   | - Medidas do Espaço Subaracnóideo .....   | 107 |
| Quadro VI  | - Medidas dos Ventriculos Cerebrais .....   | 108 |
| Quadro VII | - Medidas das Razões e dos Índices .....  | 108 |
| Tabela 42  | - Medidas dos Espaços Subaracnóides na Fossa Posterior, nos Grupos.                     | 109 |
| Tabela 43  | - Medidas dos Espaços Subaracnóides na Fossa Supratentorial, nos<br>Grupos .....        | 110 |
| Tabela 44  | - Medida do 4º Ventrículo, nos Grupos .....   | 111 |
| Tabela 45  | - Medidas dos Ventriculos na Fossa Supratentorial, nos Grupos .....                     | 112 |

---

|  |     |
|--|-----|
| Tabela 46 - Razões da Fossa Posterior, nos Grupos .....  | 112 |
| Tabela 47 - Razões e Índices da Fossa Supratentorial, nos Grupos .....   | 113 |
| Quadro VIII - Manifestações Clínicas do LES. Comparação desta Casuística com as de Outros Estudos .....  | 122 |
| Quadro IX - Alterações dos Exames Laboratoriais no LES. Comparação desta Casuística com as de Outros Estudos .....   | 124 |
| Quadro X - Sintomas Neuropsiquiátricos Causados pelo LES. Comparação desta Casuística com as de Outros Estudos .....   | 131 |
| Quadro XI - Medidas Normais dos Espaços Subaracnóideos, em 243 Exames Tomográficos, em Indivíduos na Faixa Etária de 10 a 66 Anos (Idade Média de 32,2 Anos). Comparação com o Resultado de Outros Pesquisadores ..... | 153 |
| Quadro XII - Medidas Normais dos Ventriculos Cerebrais, em 243 Exames Tomográficos, em Indivíduos na Faixa Etária de 10 a 66 Anos (Idade Média de 32,2 Anos). Comparação com o Resultado de Outros Pesquisadores ..... | 154 |
| Quadro XIII - Razões e Índices Normais Cerebrais, em 243 Exames Tomográficos, em Indivíduos na Faixa Etária de 10 a 66 Anos (Idade Média de 32,2 Anos). Comparação com o Resultado de Outros Pesquisadores .....       | 155 |
| Figuras 1A e 1B - Medidas e Razões Lineares, Utilizadas na Fossa Supratentorial .....  | 175 |
| Figuras 2A e 2B - Medidas dos Espaços Subaracnóideos .....   | 175 |
| Figuras 3A a 3D - Medidas e Razões Lineares Utilizadas na Fossa Posterior .....  | 176 |
| Figuras 4A e 4B - Involução da Atrofia Cerebral .....  | 177 |
| Figura 5 - Infarto Isquêmico Recente em Território da ACM Direita .....  | 178 |
| Figura 6 - Infarto Isquêmico em Território da ACM Esquerda, há 1 Ano .....   | 178 |
| Figuras 7A e 7B - Múltiplos Infartos Cerebrais Isquêmicos Recentes .....   | 178 |
| Figuras 8A a 8D - Lesões Hipodensas nos Núcleos da Base, Compatíveis com Lesões Vasculares. TC e RM .....  | 179 |
| Figura 9 - Infartos Isquêmicos nos Hemisférios Cerebelares .....   | 180 |
| Figura 10 - Transformação Hemorrágica de Infarto Isquêmico Cerebelar Direito .....   | 180 |

|                   |  |     |
|-------------------|--|-----|
| Figura 11         | - Hemorragia Subaracnóidea Recente .....   | 180 |
| Figura 12         | - Lesões Hipodensas Periventriculares .....  | 181 |
| Figura 13         | - Lesão Hipodensa no Centro Semi-Oval Esquerdo .....                                     | 181 |
| Figuras 14A e 14B | - Calcificações Cerebrais .....  | 182 |
| Figura 15         | - Abscesso Cerebral por <i>S. aureus</i> .....   | 183 |
| Figuras 16A a 16C | - Múltiplos Abscessos Cerebrais por <i>T. gondii</i> .....                               | 183 |
| Anexo 1           | - Atrofia Cerebral, Idade Média de Início do LES e Duração da Doença .....               | 185 |
| Anexo 2           | - Atrofia Cerebral e Tempo de Evolução do LES .....                                      | 185 |
| Anexo 3           | - Atrofia Cerebral e Corticoterapia no Grupo 2 .....                                     | 185 |
| Anexo 4           | - Atrofia Cerebral e Corticoterapia no Grupo 3 .....                                     | 185 |
| Anexo 5           | - Atrofia Cerebral e Corticoterapia nos Grupos 2 e 3 .....                               | 186 |
| Anexo 6           | - Dilatação dos Ventriculos Cerebrais e Idade Média dos Pacientes nos Grupos (§) .....   | 186 |
| Anexo 7           | - Dilatação dos Ventriculos Cerebrais e Idade de Início do LES e Duração da Doença ..... | 186 |
| Anexo 8           | - Dilatação dos Ventriculos Cerebrais e Corticoterapia no Grupo 2 .....                  | 186 |
| Anexo 9           | - Dilatação dos Ventriculos Cerebrais e Corticoterapia no Grupo 3 .....                  | 187 |
| Anexo 10          | - Dilatação dos Ventriculos Cerebrais e Corticoterapia nos Grupos 2 e 3 .....            | 187 |
| Anexo 11          | - Ação da Corticoterapia na Intensidade da Dilatação dos Ventriculos Cerebrais .....     | 187 |
| Anexo 12          | - Ação do LES na Intensidade da Dilatação dos Ventriculos Cerebrais .....                | 187 |
| Anexo 13          | - Acidente Vascular Cerebral no LES .....  | 188 |
| Anexo 14          | - Descrição dos Resultados Tomográficos dos AVC no LES .....                             | 189 |
| Anexo 15          | - Infarto Cerebral Isquêmico no LES, Fatores Demográficos e da Doença Lúpica .....       | 190 |

---

|          |  |     |
|----------|--|-----|
| Anexo 16 | - Hemorragia Intracraniana no LES, Fatores Demográficos e da Doença Lúpica .....   | 190 |
| Anexo 17 | - Evolução dos Pacientes com AVC no LES .....  | 191 |
| Anexo 18 | - Pequenas Lesões Cerebrais Hipodensas no LES. Resultados da TC do Crânio .....  | 192 |
| Anexo 19 | - Pequenas Lesões Cerebrais Hipodensas no LES, Fatores Demográficos, da Doença Lúpica e da Corticoterapia .....  | 192 |
| Anexo 20 | - Evolução das Pequenas Lesões Cerebrais Hipodensas no LES...  | 193 |
| Anexo 21 | - Calcificações Patológicas Intracranianas no LES .....  | 194 |
| Anexo 22 | - Calcificação Cerebral nos Grupos 2 e 3 e Dose Média de Corticosteróides nos 3 Meses que Precederam a TC (§§§) .....  | 195 |
| Anexo 23 | - Calcificação Cerebral nos Grupos 2 e 3 e Duração do Tratamento Corticoterápico (§§) .....  | 195 |
| Anexo 24 | - Infecção do SNC no LES, Dados Demográficos, da Doença e do Tratamento Corticoterápico .....  | 195 |
| Anexo 25 | - Meningite Asséptica no LES, Dados Demográficos, da Doença e do Tratamento Corticoterápico .....  | 196 |
| Anexo 26 | - Evolução do Processo Inflamatório do SNC no LES .....  | 196 |
| Anexo 27 | - Medidas do Espaço Subaracnóideo que Necessitaram de Ajustes para Sexo (Feminino), para Idade (30 Anos) e para Dose de Corticosteróides nos 3 Meses Anteriores à TC (2g) nos Grupos, Antes da Análise Comparativa ..... | 197 |
| Anexo 28 | - Medidas Ventriculares que Necessitaram de Ajustes para Sexo (Feminino), para Idade (30 Anos) e para Dose de Corticosteróides nos 3 Meses Anteriores à TC (2g) nos Grupos, Antes da Análise Comparativa .....           | 197 |
| Anexo 29 | - Índices e Razões que Necessitaram de Ajustes para Sexo (Feminino), para Idade (30 Anos) e para Dose de Corticosteróides nos 3 Meses Anteriores à TC (2g) nos Grupos, Antes da Análise Comparativa .....                | 197 |

*RESUMO*

No período de fevereiro de 1989 a agosto de 1995, foi realizado um estudo prospectivo com 107 pacientes lúpicos (Grupo 3), 39 usuários de corticosteróides sem LES (Grupo 2) e 50 normais (Grupo 1), avaliados pela TC craniana. Os objetivos deste trabalho foram: verificar pela TC craniana, as alterações morfológicas cerebrais no LES e suas associações com as manifestações neuropsiquiátricas (MNP); analisar a atrofia cerebral no LES e sua relação com a doença e a corticoterapia; e, verificar a incidência das MNP no LES e suas associações com variáveis clínico-laboratoriais e evolutivas.

Foram tabulados os dados clínico-laboratoriais nos pacientes lúpicos e os resultados da TC. Foram realizadas medidas lineares do crânio e encéfalo, dos espaços ventriculares e subaracnóides e seus índices e razões e, correlacionados à atrofia cerebral, à doença e à corticoterapia. A atrofia cerebral foi quantificada como ausente, leve, moderada ou intensa.

As alterações na TC foram significativamente mais frequentes no LES, principalmente quando havia MNP ativas. Foram também observadas nos pacientes lúpicos que nunca haviam apresentado MNP, sugerindo que podem resultar do tratamento ou de lesões subclínicas.

A atrofia cerebral predominantemente leve e supratentorial, foi a alteração morfológica mais frequente em todos os grupos. A atrofia cerebral resultou principalmente do uso de corticosteróides, não dependendo da dose ou do tempo de utilização da droga, porém o LES interferiu na sua intensidade. O LES e a corticoterapia influíram mais na variação do espaço subaracnóideo do que na variação dos ventrículos cerebrais. Sob a ação do LES, alargaram-se os sulcos cerebelares e cerebrais pré-central e central; sob a ação da corticoterapia, alargaram-se as cisternas cerebelopontinas e a fissura inter-hemisférica; e, os dois fatores interagiram para alargar os sulcos cerebrais pós-central, calosomarginal e as fissuras sylvianas.

No LES, a atrofia cerebral ocorreu em 63,6% e sua incidência foi maior nos pacientes com convulsão; havia dilatação ventricular naqueles com convulsão, demência ou coma.

Outras alterações morfológicas cerebrais no LES foram as calcificações cerebrais (18,7%), os infartos ou hemorragias cerebrais (18,7%) e as pequenas lesões cerebrais hipodensas (11,2%), transitórias ou definitivas.

As MNP foram observadas em 83,2% dos pacientes lúpicos. Foram causadas pelo LES em 62,6%, sendo mais encontradas a convulsão (25,2%), as alterações cognitivas (19,6%), a psicose (18,7%) e AVC (18,7%). Apresentaram-se nos pacientes com lesões da pele e com alterações hematológicas e, em alguns casos, com febre. Em 20,6%, foram secundárias à infecção no SNC, aos distúrbios metabólicos, hipertensivos, às drogas ou às infecções sistêmicas.

O óbito nos pacientes com LES (18,7%) foi causado por infecção (60%) e pela doença ativa no SNC (30%) e foi 5,4 vezes mais freqüente nos pacientes com MNP, principalmente nos com convulsão, síndrome cerebral orgânica e infarto isquêmico cerebral.

# ***1 INTRODUÇÃO***

## 1.1 CONCEITO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença do tecido conjuntivo, crônica, inflamatória, sistêmica e de causa desconhecida, que afeta principalmente mulheres em idade reprodutiva. É auto-imune, com grandes alterações imunológicas, principalmente das células B, com formação de auto-anticorpos contra antígenos nucleares, citoplasmáticos e de membranas nucleares, que participam das lesões tissulares imunologicamente mediadas e do acometimento de vasos de pequeno e médio calibre.

Suas manifestações clínicas são muito variáveis, podendo acometer qualquer órgão ou sistema, com predominância da pele, do sistema musculoesquelético e das vísceras, particularmente rins, serosas e sistema nervoso. Seu curso, com fases de exacerbação e remissão, seu prognóstico e resposta ao tratamento são variáveis, levando a limitações das atividades sociais e ocupacionais e à redução da expectativa de vida.

## 1.2 HISTÓRICO

O termo "lúpus", para designar doenças da pele, foi inicialmente aplicado por \*ROGERIUS, durante o período medieval (1230), tendo sua conotação médica sido sugerida talvez porque as lesões erosivas lembrassem mordidas de lobo.

\*\*HIPÓCRATES (460-360 AC) foi o primeiro a descrever úlceras cutâneas e, entre elas, as que ocorrem no lúpus, sob a denominação de *herpes esthiomenos*.

As doenças da pele eram freqüentes no período medieval devido às más condições de higiene e à alimentação inadequada, sendo as várias afecções cutâneas englobadas sob denominações de *herpes*, *herpes esthiomenos* (ou em escama) ou lepra.

Apesar dos esforços para classificar as doenças da pele (\*\*MERCURIALES, 1520-1600, \*\*\*TURNER, 1667-1740, \*\*\*\*VON PLENKE, 1738-1807), os termos *herpes*, *herpes esthiomenos* e *lúpus* continuavam a ser intercambiáveis.

---

\*ROGERIUS apud BLOTZER, J.W. - Systemic lupus erythematosus. I. Historical aspects. Md. State. Med. J., 32:439-441,1983. \*\*HIPÓCRATES apud SMITH, C.D. & CYR, M. - The history of lupus erythematosus : from Hippocrates to Osier. Rheum. Dis. Clin. North Amer., 14:1-14,1988. \*\*\*MERCURIALES, \*\*\*\*TURNER, \*\*\*\*VON PLENKE, apud LAHITA,R.G. - Introduction. In Systemic lupus erythematosus. New York. John Wiley and Sons, 1987, p.1-3.

\*WILLAN (1757-1812) e seu discípulo \*\*BATEMAN (1810) classificaram as lesões dermatológicas no "Manual das doenças da pele", baseando-se em observações clínicas, e denominaram *herpes* as que apresentavam manifestações vesiculares, e *lúpus* as destrutivas ou ulcerativas, iniciando a terminologia dermatológica.

\*\*\*BIETT (1781-1840) fez a primeira descrição clara do lúpus eritematoso e suas observações foram publicadas por \*\*\*\*CASENAVE e SCHEDEL (1833) no "*Abrégé Pratique des Maladies de la Peau*". Em 1851, estes autores publicaram um artigo de revisão sobre o lúpus nos "*Annaes des Maladies de la Peau et de la Syphilis*" e anotaram sob o termo *lupus érythémateaux*, achados como lesões atróficas, teleangectasias, eritema fixo, descamação aderente e tampões foliculares.

Em 1846, \*\*\*\*\*VON HEBRA introduziu a metáfora "asa de borboleta" para denominar a erupção malar do lúpus.

Em 1872, \*\*\*\*\*KAPOSI reconheceu o lúpus eritematoso sistêmico como uma entidade distinta, dividiu-a em forma discóide, para a erupção cutânea localizada, e forma disseminada, e introduziu o conceito de doença sistêmica potencialmente fatal. Descreveu, em 1875, os achados sistêmicos da doença (nódulos subcutâneos, artrite, dor óssea, adenite, febre, perda de peso, alterações menstruais, pneumonia e pleurite) e foi o primeiro a descrever suas manifestações neuropsiquiátricas.

A partir desta época, os achados da doença foram sendo paulatinamente desvendados. \*\*\*\*\*HUNTCHINSON (1879) descreveu a fotossensibilidade, \*\*\*\*\*FOX (1890), o envolvimento das mucosas, \*\*\*\*\*PAYNE (1894), a presença de distúrbios vasculares, e \*\*\*\*\*SEQUIRA & BALEAN (1902) observaram que o fenômeno de Raynaud e a albuminúria eram comuns.

---

\*WILLAN e \*\*BATEMAN, apud JACKSON, R. - Historical outline of attempts to classify skin lesions. *CMAJ*, 116:1165-1168,1977. \*\*\*BIETT, apud BLOTZER, J.W.- Systemic lupus erythematosus. 1. Historical aspects. *Md. State Med. J.*, 32:439- 441,1983. \*\*\*\*\*VON HEBRA apud HOLUBAR, K. - Terminology and iconography of lupus erythematosus: a historical vignette. *Am. J. Dermatopathol.*, 2:239-242,1980. \*\*\*\*CASENAVE e SCHEDEL, apud SHELLEY, W.B. & CRISSEY, T. - *Classics in clinical dermatology*. Springfield, Illinois, Charles C.Thomas Co., 1953, p. 65-69. \*\*\*\*\*KAPOSI, M., apud SMITH, C. D. & CYR, M. - The history of lupus erythematosus: from Hippocrates to Osler. *Rheum. Dis. Clin. North Amer.*, 14:1-14,1988. \*\*\*\*\*HUNTCHINSON, J.; \*\*\*\*\*FOX, G.; \*\*\*\*\*PAYNE, J.F.; \*\*\*\*\*SEQUIRA, J.H. & BALEAN, H., apud SMITH, C.D. & CYR, M. - The history of lupus erythematosus : from Hippocrates to Osler. *Rheum. Dis. Clin. North Amer.*, 14:1-14,1988.

Entre 1895 e 1904, \*OSLER, em seus trabalhos "Sobre as Complicações Viscerais do Eritema Exsudativo Multiforme" e em dois artigos intitulados "Sobre as manifestações viscerais das doenças de pele do grupo eritema", enfatizou a natureza sistêmica do lúpus eritematoso e, embora a maioria dos seus 29 casos tivesse sido erroneamente diagnosticada como lúpus, descreveu 2 pacientes com manifestações neurológicas ou psiquiátricas associadas à doença.

\*\*JADASSOHN (1904) publicou revisão sobre o lúpus eritematoso, discutindo as formas discóide e disseminada sob os aspectos etiológico, clínico, anatomopatológico, diagnóstico, terapêutico e prognóstico.

Na primeira metade do século vinte, iniciou-se outra fase da história do lúpus eritematoso sistêmico, com muitos estudos detalhados estabelecendo correlações clinicopatológicas. Em 1924, meio século após a descrição inicial da doença por KAPOSÍ, LIBMAN & SACKS descreveram a endocardite mural e valvular causada pelo lúpus. Observaram convulsão, paralisia e rigidez de nuca em 4 pacientes, atribuindo-as à embolia proveniente da endocardite.

Os estudos de BAEHR, KLEMPERER, SCHIFRIN (1935) sobre as alterações glomerulares em "alça de arame" no comprometimento renal, de GROSS (1940) sobre os corpúsculos hematoxilínicos específicos e de KLEMPERER, POLLACK, BAEHR (1941), com a descrição clássica das doenças vasculares difusas do tecido conjuntivo, avançaram para melhor reconhecimento da doença.

Os testes sorológicos para sífilis, descritos em 1906 por \*\*\*WASSERMAN, foram observados como falsamente positivos no lúpus eritematoso sistêmico por \*\*\*\*KEIL (1940) e por \*\*\*\*\*HASERICK & LONG e até hoje se encontram entre os critérios diagnósticos do lúpus eritematoso do Colégio Americano de Reumatologia.

DALY (1945) foi o primeiro a descrever de forma sistematizada os variados aspectos clínicos neurológicos e psiquiátricos.

---

\* OSLER, W., apud FEINGLASS, E.J.; ARNETT, F.C., DORSCH, C.A., ZIZIC, T.M., STEVENS, M.B. - Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus : diagnosis, clinical spectrum and relationship to other features of the disease. *Medicine*, 55:323 -339,1976.  
\*\*JADASSOHN, J., apud SMITH, C. D. & CYR, M. - The history of lupus erythematosus : from Hippocrates to Osler. *Rheum. Dis. Clin. North Amer.*, 14:1-14,1988. \*\*\*WASSERMAN,\*\*\*\*KEIL,\*\*\*\*\*HASERICK & LONG, apud BLOTZER, J.W. - Systemic lupus erythematosus. 1.Historical aspects. *Md. State Med. J.*, 32:439-441,1983.

A era moderna no estudo do lúpus eritematoso iniciou-se em 1948, com a descoberta das células LE na medula óssea por HARGRAVES, RICHMOND, MORTON. Um ano depois estas células foram encontradas no sangue periférico, tornando possível identificar os casos leves da doença (HASERICK & BORTZ, 1949). Após da descoberta das células LE, introduziu-se o conceito de auto-anticorpos no lúpus eritematoso.

A partir de 1949, com o uso dos corticosteróides, houve a possibilidade de um melhor controle das manifestações e da evolução da doença.

DUBOIS, em várias publicações a partir de 1953, enfatizou a prevalência das alterações neuropsiquiátricas, implicando-as como causa freqüente de morte, e HARVEY et al. (1954) observaram nos lúpicos incidência de 37% deste comprometimento.

Em 1957, FRIOU, aplicando técnicas de imunofluorescência indireta, idealizou o *fluorescent antinuclear antibody test* (FAN), teste de maior positividade no LES (95-98%), usado nos critérios da doença pelo Colégio Americano de Reumatologia.

Em 1957, foram descritos os anticorpos para o DNA (ROBBINS, HOLMAN, DEICHER; SELLMANN & MILGRON), de grande utilidade clínica, aparecendo em 50 a 60% dos pacientes, sendo a técnica mais utilizada a de imunofluorescência com *Crithidia lucilliae* (AARDEN, DEGROOT, FELTKAMP, 1975).

Em 1966, TAN & KUNKEL descreveram o anticorpo anti-Sm, que ocorre em 28 a 32% dos pacientes e é patognomônico da doença. A técnica de imunodifusão possibilitou a identificação de anticorpos específicos, como o anti-Ro/SS-A (CLARK, REICHLIN, TOMASI, 1969), o anti-RNP (MATTIOLI & REICHLIN, 1971) e o anti La/SS-B (MATTIOLI & REICHLIN, 1974).

Em 1968, JOHNSON & RICHARDSON apresentaram um trabalho baseado em exames anatomopatológicos de 24 pacientes lúpicos, descrevendo detalhadamente as alterações do sistema nervoso.

Desde então, durante as últimas três décadas, muito se pesquisou e escreveu sobre a freqüência e os aspectos clínicos das manifestações neuropsiquiátricas no lúpus eritematoso, tentando sistematizá-las, sobre os anticorpos no lúpus neuropsiquiátrico e, com o advento de métodos de imagem com alta tecnologia, como a tomografia computadorizada, a ressonância magnética, a PET (*Positron Emission Tomography*) e a SPECT (*Single-Photon-Emission Computed Tomography*), as lesões cerebrais vêm sendo progressivamente melhor identificadas.

O enfoque atual no lúpus com comprometimento neuropsiquiátrico está voltado para a compreensão da fisiopatologia e etiologia das manifestações e à procura de marcas fidedignas que sirvam de critérios para o diagnóstico e o acompanhamento da evolução.

### 1.3 ALTERAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

As manifestações neuropsiquiátricas no LES incidem em 10,4 a 80% dos pacientes (DUBOIS & TUFFANELLI, 1964; JOHNSON & RICHARDSON, 1968; WONG et al., 1991).

JOHNSON & RICHARDSON (1968), em um estudo clássico dos achados anatomopatológicos das lesões nervosas do LES, encontraram alteração do sistema nervoso central em 75% e neuropatia periférica em 8%. WONG et al. (1991), porém, estudando prospectivamente 316 lúpicos, observaram o acometimento neurológico em apenas 10,4%.

O espectro clínico é variável, com comprometimento difuso do Sistema Nervoso Central (SNC), levando a alterações cognitivas, convulsão e quadro psiquiátrico, ou com comprometimento focal, levando ao infarto cerebral, mielopatia transversa, neuropatia craniana e alterações do movimento, ou, ainda, com comprometimento do sistema nervoso periférico, ocasionando neuropatia sensorial, motora ou autonômica (DUBOIS & TUFFANELLI, 1964; FEINGLASS et al., 1976; OMDAL, MELLGREN, HUSBY, 1988; COSTALLAT, 1992).

Os sintomas apresentam-se isolados ou em conjunto, em episódios únicos ou com fa-ses de exacerbação, associados ou não a outros sinais de atividade do LES (GIBSON & MYERS, 1976; McCUNE & GOLBUS, 1988; SIBLEY et al., 1992). Ocorrem a qualquer tempo da doença, podendo ser o primeiro sinal clínico (BENNAHUM & MESSNER, 1975; SIBLEY et al., 1992).

O comprometimento neuropsiquiátrico é descrito associado à raça negra (GIBSON & MYERS, 1976), ao comprometimento renal (GIBSON & MYERS, 1976; LEE et al., 1977) e à maior frequência de morte (ABEL, GLADMAN, UROWITZ, 1980).

Os resultados diversos dos estudos refletem metodologia e critérios diagnósticos nem sempre bem definidos para o lúpus neuropsiquiátrico. Estes critérios são difíceis de ser estabelecidos, uma vez que não existe um teste padrão que os torne válidos. O exame clínico é ainda o melhor deles, uma vez que há limitações da sensibilidade e especificidade dos exames eletrofisiológicos, de imagem e do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) (O'CONNOR, 1988; DENBURG et al., 1993).

O principal problema diagnóstico consiste na distinção entre a alteração neurológica causada pelo LES, na qual as anormalidades imunológicas têm papel preponderante, e a alteração causada por eventos secundários tais como complicações da hipertensão arterial sistêmica, distúrbios metabólicos pela alteração renal, distúrbios de coagulação, infecção severa e corticoterapia (BRESNIHAN, 1982; McCUNE & GOLBUS, 1988). Há, além disso, os quadros psiquiátricos reativos à doença crônica e limitante (HAY et al., 1992).

As drogas utilizadas no tratamento podem levar a alterações neurológicas. Corticosteróides produzem psicose e alterações afetivas (O'CONNOR, 1959; WYSENBECK, LEIBOVICI, ZOLDAN, 1990), ibuprofeno e azatioprina podem causar meningite asséptica (LOCKSHIN & KAGEN, 1972; HOPPMANN, PEDEN, OBER, 1991), e cloroquina ocasiona cefaléia, tonturas e mais raramente psicose e convulsão (LIBERMANN & SCHATTEN, 1988).

### 1.3.1 QUADROS CLÍNICOS NEUROLÓGICO E PSIQUIÁTRICO

O quadro clínico do comprometimento nervoso pelo LES pode ser extremamente variado pelo envolvimento do cérebro, da medula e dos nervos, e sua patogênese decorre de inúmeros fatores, tornando-se difícil classificá-lo. Por isso, foram propostas diversas classificações (ESTES & CHRISTIAN, 1971; FEINGLASS et al., 1976; KASSAN & LOCKSHIN, 1979; YANCEY, DOUGHTY, ATHREYA, 1981; McCUNE et al., 1988; SINGER & DENBURG, 1990, KOVACS, UROWITZ, GLADMAN, 1993; WEST, 1994). Neste trabalho, utilizou-se a de WEST (1994), baseada na apresentação clínica, que será descrita no capítulo 3, no item 3.2.2.2.

#### 1.3.1.1 SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A **síndrome cerebral orgânica** parece ser a complicação mais comum do comprometimento difuso nervoso no LES, ocorrendo em 66 a 80% dos casos (CARBOTTE DENBURG, DENBURG, 1986; HANLY et al., 1992a; GINSBURG et al., 1992). Consiste em distúrbios da função cognitiva, com delírio, alterações emocionais, da memória ou da capacidade de concentração, fala incoerente e alterações da atividade psicomotora, variando desde quadros sutis de difícil diagnóstico até demência global e coma. Estes sintomas podem ser transitórios ou levar, também, à deterioração lenta e progressiva das funções mentais (HANLY et al., 1994).

As **complicações psiquiátricas**, comuns e muitas vezes sérias, incidem em 10 a 100% dos casos (BAKER, 1973; HALL, STICKNEY, GARDNER, 1981; LIM et al., 1988; MIGUEL FILHO et al., 1990b; WARD & STUDENSKI, 1991; SIBLEY et al., 1992; HAY et al., 1992). A psicose, que aparece em 5 a 25% dos casos, é o quadro grave mais freqüente, definido como perda do sentido da realidade, com pensamento e comportamento desorganizados, ideação bizarra e alucinações visuais e auditivas (PISTINER et al., 1991; WONG et al., 1991). Distúrbios afetivos, com depressão e ansiedade, também ocorrem. Estes quadros são difíceis de separar dos quadros reacionais (HAY, 1994).

KREMER et al. (1981), estudando as alterações psiquiátricas leves, não orgânicas e não psicóticas como ansiedade, fobia, mania e depressão leve, encontraram, através de testes psicológicos (BPRS - *Brief Psychiatric Rating Scale*, GAS - *Global Assessment Scale* e MMPI - *Minnesota Multiphasic Personality Inventory*), estas manifestações em 68% dos lúpicos, demonstrando que a freqüência das alterações psíquicas pode estar subestimada nesta doença.

A etiologia das manifestações difusas parece ser a alteração vascular e/ou do parênquima cerebral, mediadas por anticorpos.

A **convulsão** também é muito comum, ocorrendo em 4,4 a 38% dos lúpicos (BENNAHUM & MESSNER, 1975; FEINGLASS et al., 1976; FUTRELL, SCHULTZ, MILLIKAN, 1992), e, juntamente com a psicose, consta entre os critérios diagnósticos do LES adotados pelo Colégio Americano de Reumatologia. Pode ser encontrado qualquer tipo de convulsão, sendo a tônico-clônica generalizada a de maior freqüência, associada ou não ao LES ativo e geralmente em episódio único ou com poucas recorrências (GINSBURG et al., 1992; SIBLEY et al., 1992).

A convulsão ocorre a qualquer tempo da evolução da doença (FEINGLASS et al., 1976; ADELMAN, SALTIEL, KLINENBERG, 1986; McCUNE & GOLBUS, 1988; COSTALLAT, 1989a), antecedendo, até em anos, o diagnóstico do LES, tornando-se difícil diferenciá-la da crise idiopática. O quadro convulsivo pode preceder ou acompanhar outros quadros neurológicos, especialmente a psicose (GIBSON & MYERS, 1976) e os eventos vasculares cerebrais (FEINGLASS et al., 1976; ADELMAN et al., 1986).

Sua etiologia parece ser por múltiplas causas: por ação de anticorpos antineuronais e antifosfolípides, conseqüente a isquemia e aos infartos secundários à vasculite cerebral (WEST, 1994) ou, em grande parte, a complicações, como a encefalopatia hipertensiva ou urêmica e infecção. As causas secundárias foram responsáveis por 50% a 68% das convulsões encontradas por KAELL et al. (1986), WONG et al. (1991) e FUTRELL et al. (1992).

O **Acidente Vascular Cerebral (AVC)**, isquêmico ou hemorrágico, ocorre no LES com freqüência de 5 a 25%. Apresenta risco de recorrência superior a 50% (TSOKOS et al., 1986, FUTRELL & MILLIKAN, 1989; KITAGAWA et al., 1990) e pode comprometer qualquer território vascular. Acontece nos primeiros 5 anos da doença (FUTRELL & MILLIKAN, 1989; KITAGAWA et al., 1990) e pode ser sua manifestação inicial (EUSTACE, HUTCHINSON, BRESNIHAN, 1991).

Vários são os fatores que se associam ao acidente vascular cerebral no LES: outros episódios trombóticos, anticorpos antifosfolípides, valvulopatia cardíaca e alterações da coagulação são freqüentemente observados (TSOKOS et al., 1986, ASHERSON et al., 1989; FUTRELL & MILLIKAN, 1989; KITAGAWA et al., 1990).

A embolia de origem cardíaca, por endocardite de Libman-Sacks ou de outra etiologia, também pode ser a causa do infarto isquêmico ou com transformação hemorrágica nos lúpicos (FOX et al., 1980; GORELICH et al., 1985; DEVINSKY, PETITO, ALONSO, 1988).

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) (TSOKOS et al., 1986; KITAGAWA et al., 1990), a aterosclerose acelerada pela corticoterapia (BULKLEY & ROBERTS, 1975) e a terapia anticoagulante são outros fatores predisponentes ao AVC no LES.

Hemorragia intracraniana ocorre em 0,4 a 7% dos lúpicos (LEE et al., 1977; KAELL et al., 1986; TSOKOS et al., 1986), resultante de vasculite, aneurisma ou HAS.

A vasculite verdadeira é rara no LES, tendo sido encontrados apenas 12 casos em levantamento da literatura entre 1954 a 1990 realizado por WEINER & ALLEN (1991). O aneurisma cerebral com aspecto fusiforme, secundário à vasculite (KELLEY et al., 1980; HASHIMOTO, HANDA, TAKI, 1986) e os aneurismas saculares também foram observados nos lúpicos (TRENTHAN, 1976; NAGAYAMA et al., 1991).

Trombose venosa cerebral associada a anticorpos antifosfolípides, levando a infarto isquêmico ou hemorrágico, é complicação rara e de diagnóstico difícil (SHIOZAWA et al., 1986; PARNASS et al., 1987; VIDAILHET et al., 1990).

A **neuropatia craniana**, observada em cerca de 3 a 16% dos pacientes com LES, ocorre precocemente e associa-se à doença ativa e a outras manifestações neurológicas sendo, na maioria das vezes, reversível com tratamento (WEST, 1994). Os sistemas visual e oculomotor são os mais acometidos (HACKETT et al., 1974; MEYER & WILD, 1975; LESSEL, 1979; JABS et al., 1986).

O comprometimento de outros nervos cranianos também pode estar presente. Existem relatos de neuralgia trigeminal, paralisia facial, vertigens, *tinnitus* e nistagmo (ASHWORTH & TAIT, 1971; LUNDBERG & WERMER, 1972; FEINGLASS et al., 1976). É também encontrada a alteração na musculatura extrínseca ocular ou na junção mioneural, com quadro de miastenia grave (CHAN & BRITTON, 1980).

A **mielopatia transversa** é uma manifestação pouco freqüente, ocorrendo em 1% a 4% dos pacientes com LES (JOHNSON & RICHARDSON, 1968; ALARCÓN-SEGOVIA et al., 1989). Apresenta prognóstico reservado, com seqüelas e altas taxas de mortalidade (ANDRIANAKOS et al., 1975; BRUM-FERNANDES et al., 1987). Pode estar associada a anticorpos antifosfolípides. (LAVALLE et al., 1990).

O quadro clínico, de instalação rápida, constitui-se em alterações sensitivomotoras, com evolução para paraplegia ou hemiplegia, perda do controle esfíncteriano e abolição dos reflexos profundos (ANDRIANAKOS et al., 1975; SCHARF, NAHIR, HEMLI, 1977; MACEDO, MATTOS, BORGES 1979; WARREN & KREDICH, 1984). O estudo do LCR demonstra pleiocitose, aumento de proteínas e baixas taxas de glicose. A avaliação da medula espinhal com a ressonância magnética mostra áreas de edema e necrose (BOUMPAS et al., 1990).

A doença de Devic (neuromielite óptica), com comprometimento dos nervos ópticos e da medula espinhal, pode ser encontrada no LES (APRIL & VANSONNENBERG, 1976; KENIK et al., 1987).

Entre os **movimentos anormais involuntários**, a coréia é o quadro mais freqüente, incidindo em menos de 2% dos lúpicos (LUSINS & SZILAGYI, 1975; BRUYN & PADBERG, 1984; ADELMAN et al., 1986). Ocorre em qualquer época da evolução da doença e não apresenta recorrência (ASHERSON et al., 1987a). Também está associada à presença de anticorpos antifosfolípidos (LEVINE & WELCH, 1987a; KHAMASHTA, GIL, ANCIONES, 1988).

Ainda mais raros são a ataxia cerebelar, a atetose, os sintomas parkinsonianos e o hemibalismo (ADELMAN et al.; 1986; SINGH et al., 1988).

A grande maioria dos pacientes lúpicos apresenta **cefaléia**, tanto tensional como vascular. A prevalência da cefaléia vascular no LES, em mais de 50% dos pacientes, parece ser maior que na população em geral (WATERS & O'CONNOR, 1975).

A cefaléia primária do LES é severa, persistente e com melhor resposta ao tratamento com corticosteróides e imunossupressores do que à analgesia (ABEL et al., 1980; ADELMAN et al., 1986; MARKUS & HOPKINSON, 1992). Para este diagnóstico, é necessário excluir causas secundárias. Pode ocorrer a qualquer tempo da doença, até mesmo como manifestação inicial, e associar-se tanto à atividade lúpica sistêmica, piorando durante suas exacerbações (BRANDT & LESSEL, 1978; VÁZQUEZ-CRUZ et al., 1990; MARKUS & HOPKINSON, 1992) quanto a outras manifestações neuropsiquiátricas do LES (ATKINSON & APPENZELLER, 1975; BRANDT & LESSEL, 1978; VÁZQUEZ-CRUZ et al., 1990). Alguns autores associam a cefaléia à presença do fenômeno de Raynaud e de anticorpos antifosfolípidos (HOGAN et al., 1988).

A **meningite asséptica** é rara no LES, aparecendo como quadro inicial ou precoce no curso da doença e podendo estar associada a outras manifestações neurológicas (CANOSO & COHEN, 1975; LANCMAN, MESROPIAN, GRANILLO, 1989).

O diagnóstico de meningite primária é de exclusão, sendo necessário afastar infecção, e a meningite por drogas antiinflamatórias não hormonais e azatioprina (LOCKSHIN & KAGEN, 1972; RUPPERT & BARTH, 1981; BALLAS & DONTA, 1982; CODDING, TARGOFF, MCCARTY, 1991; WEKSLER & LEHANY, 1991).

O quadro clínico apresenta-se com sinais de irritação meníngea e alterações liquóricas que consistem de pleiocitose leve e pequeno aumento dos níveis de proteínas (WELSBY & SMITH, 1977).

**Outros quadros neurológicos** raros são descritos no LES. A esclerose lúpide, cujos quadros clínico, de imagem e anatomopatológico se assemelham aos da esclerose múltipla (PENDER & CHALK, 1989), está associada a anticorpos antifosfolípides e antimielina (HARRIS et al., 1985; MARULLO, CLAUVEL, INTRATOR, 1993) e pode ser manifestação primária do LES ou sobreposição das duas doenças.

A hidrocefalia de pressão normal, com demência, alterações de marcha e incontinência urinária (KITCHING et al., 1977; UHL et al., 1990; MORTIFEE, BEBB, STEIN, 1992) e o pseudotumor cerebral, com hipertensão intracraniana, LCR com pressão acima de 200mm de água, citologia e bioquímica normais e exames de imagem normais CARLOW & GLASER, 1974; DELGIUDICE et al., 1986; PARNASS et al., 1987; LI & HO, 1989) são outros quadros encontrados.

A leucoencefalopatia multifocal progressiva, com alterações psiquiátricas e dos exames de imagem, que na biópsia mostrou microinfartos cerebrais foi descrita por KAYE et al. (1992). Outros dois casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva em lúpicos foram descritos por NEWTON et al. (1986), que demonstraram a presença do papovavírus no tecido cerebral.

### 1.3.1.2 SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

A **neuropatia periférica** ocorre em 6 a 27% dos lúpicos (RECHTLAND et al., 1984; OMDAL et al., 1991). Associa-se a outros quadros neurológicos, especialmente à neuropatia craniana (FEINGLASS et al., 1976), e a distúrbios psiquiátricos (ABEL et al., 1980), sendo provável que resulte de vasculite ou da ação desmielinizante de anticorpos antineuronais.

Sua apresentação mais freqüente é a de polineuropatia sensorial, embora as formas mista ou motora possam ocorrer (FEINGLASS et al., 1976; ABEL et al., 1980).

A mononeuropatia múltipla, assimétrica (FEINGLASS et al., 1976), a paralisia motora ascendente, com dissociação proteinocitológica no LCR - síndrome de Guillain-Barré (CHAUDHURI et al., 1989), a polineuropatia crônica recidivante (RECHTLAND et al., 1984) e a neuropatia autonômica (HOYLE, EWING, PARKER, 1985) são quadros mais raros e a miastenia grave pode coexistir com o LES ou preceder ao seu quadro clínico.

### 1.3.2 PATOGÊNESE DAS MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS DO LES

A patogênese dos eventos neuropsiquiátricos do LES não está elucidada e, devido à complexidade das lesões, deve ser mediada por vários fatores.

A hipótese de vasculite por imunocomplexos, como causa das alterações neurológicas, explica apenas pequeno número dos eventos, por isso a hipótese de lesão neuronal por anticorpos tem sido estudada. Estes produziriam lesão neuronal, lesão dos vasos cerebrais e alterações inflamatórias no tecido nervoso, alterando a função dos neurônios, a neurotransmissão e o circuito neuroregulador (WILSON et al., 1979; DENBURG & TEMESVARI, 1983).

Os anticorpos antineuronais, do tipo IgG, mostram associação positiva com a síndrome cerebral orgânica, a psicose e a convulsão (BLUESTEIN, WILLIAMS, STEINBERG, 1981). Foram visibilizados em 80% a 90% dos lúpicos com alterações neurológicas e em apenas 5% a 10% dos pacientes sem elas (WILSON et al., 1979; HOW et al., 1985; DENBURG, CARBOTTE, DENBURG, 1987a; KELLY & DENBURG, 1987). Sugere-se que penetrariam no sistema nervoso, através da quebra da barreira hematoencefálica pela vasculite ou através do plexo coróide lesado por deposição de imunocomplexos, que comprometeriam as junções firmes das células endoteliais. Outros autores, porém, acreditam que seriam produzidos no LCR (WINFIELD et al., 1983).

Os anticorpos antiproteína-P ribossômica estão altamente correlacionados à psicose do LES e não à de outras causas, e, seu mecanismo de ação é desconhecido (BONFA et al., 1987). São encontrados em 90% dos lúpicos com psicose e em apenas 10% a 15% dos sem psicose (BONFA et al., 1987; ELKON, WEISSBACH, BROT, 1990). Também se associam à depressão grave e às alterações cognitivas (SCHNEEBAUM et al., 1991).

Os anticorpos linfocitotóxicos, capazes de reação cruzada com o tecido cerebral, associam-se à disfunção cognitiva (BRESNIHAN et al., 1979a; DENBURG et al., 1988).

Os anticorpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico e anticardiolipina) associam-se ao AVC, à mielopatia transversa, à coreia e à neuropatia óptica, todavia não apresentam atividade específica para o tecido nervoso (LEVINE & WELCH, 1987a; FIELDS et al., 1990; LOVE & SANTORO, 1990).

Os anticorpos glicofosfolípidos, antigangliosídeos e antigalactocerebrósídeos podem produzir desmielinização e associam-se à convulsão e à exacerbação dos sintomas neuropsiquiátricos (HIRANO et al., 1980; ENDO et al., 1984; COSTALLAT, 1989b; MARTINEZ et al., 1992).

Os estudos concluem de forma uniforme que não há lesão anatomopatológica patognomônica. As alterações mais frequentes no tecido nervoso do LES são as lesões microvasculares (vasculopatia não inflamatória) associadas a microinfartos e hemorragias multifocais, sendo que a vasculite verdadeira é rara. Tais resultados nem sempre explicam os sintomas neurológicos e quando ocorrem alterações neuropsiquiátricas difusas, geralmente o tecido nervoso encontra-se normal ou com alterações irrelevantes.

JOHNSON & RICHARDSON (1968) encontraram, em 24 necropsias cerebrais de lúpicos, microinfartos associados a espessamento da parede de pequenos vasos e proliferação da íntima dos capilares (70%), vasculite verdadeira com células inflamatórias nas paredes dos vasos (12,5%) e hemorragias petequiais, corticais ou de maior tamanho (33,3%).

ELLIS & VERITY (1979) observaram em 57 necropsias, cinco tipos de alterações vasculares: hialinização de vasos, principalmente das arteríolas meníngeas subcorticais e corticais (54%); inflamação perivascular sem infecção (28%); proliferação endotelial e espessamento das paredes dos capilares (21%); vasculite (7%) e trombose (7%). Encontraram microinfartos multifocais corticais e no tronco cerebral (35%), grandes infartos (12%), hemorragia subaracnóidea (30%), micro-hemorragias petequiais na substância branca subcortical (19%) e hemorragia subdural (4%).

DEVINSKY et al. (1988), em 50 necropsias do sistema nervoso central de lúpicos, observaram alterações patológicas em 52%, com infartos embólicos corticais (38,5%), muitos de origem cardíaca, seqüela de vasculite (11,5%) e necrose hemorrágica da substância branca (11,5%). Seus resultados diferem dos outros autores, que atribuem os microinfartos cerebrais à doença primária e não à embolia.

HANLY, WALSH, SANGALANG (1992b), em 10 necropsias de pacientes lúpicos, encontraram em quatro (40%) microinfartos multifocais da substância cinzenta, caracterizados por necrose fibrinóide de arteríolas e capilares, necrose do parênquima, hemorragias petequiais e proliferação endotelial, tendo atribuído as alterações à doença. Vasculite curada, evidenciada

por espessamento fibrointimal foi observada em 10% e desmielização em 10%. Em dois casos de lesões, possivelmente provocadas pelo LES, observaram astrogliose e nódulo glial. Não havia tromboembolismo.

### 1.3.3 PROGNÓSTICO DO LES COM MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS

A taxa de mortalidade do LES com manifestação neuropsiquiátrica varia entre 7 e 19% (GIBSON & MEYERS, 1976; GINZLER & SCHORN, 1988). FEINGLASS et al. (1976) observaram estimativa de vida de 5 anos de doença em 92% e de 10 anos em 81%.

Os estudos sobre o prognóstico destes doentes apresentam resultados conflitantes. Os eventos neuropsiquiátricos parecem ter bom prognóstico a curto prazo, sendo na grande maioria autolimitados, sem recorrências e reversíveis total ou parcialmente (FEINGLASS et al., 1976; SIBLEY et al., 1992). A longo prazo, porém, parecem ser um fator de mau prognóstico e são considerados como a 3ª causa de morte no LES, seguindo a infecção e o comprometimento renal (ESTES & CHRISTIAN, 1971; FENG, CHEAH, LEE, 1973; LEE et al., 1977; SMALL et al., 1977; GINZLER et al., 1982). Para outros pesquisadores, este acometimento não piora o prognóstico (SERGENT et al., 1975; ROSNER et al., 1982; SIBLEY et al., 1992).

Alguns autores observaram pior prognóstico com a convulsão e eventos focais (HUGHES, 1980; KOVACS et al., 1993), outros, na presença da síndrome cerebral orgânica (ESTES & CHRISTIAN, 1971; FEINGLASS et al., 1976; LEE et al., 1977) ou da convulsão, psicose e coma (ESTES & CHRISTIAN, 1971; GINZLER et al., 1982).

O infarto cerebral e a mielopatia transversa podem deixar seqüelas; a síndrome cerebral orgânica pode causar alterações cognitivas residuais e a convulsão pode se tornar recorrente (CARBOTTE et al., 1986; HAY et al., 1992; KOVACS et al., 1993).

Embora o diagnóstico precoce e a terapia agressiva tenham melhorado de forma significativa o tempo de sobrevida no LES, as manifestações neuropsiquiátricas ainda parecem permanecer como causa importante de morbidade e mortalidade.

### 1.3.4 DIAGNÓSTICO DAS ALTERAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS DO LES

Não existe um método simples para o diagnóstico das alterações neuropsiquiátricas do LES. A história e o exame clínicos, complementados por exames laboratoriais de rotina e por exames subsidiários eletrofisiológicos e de imagem, oferecem os dados fundamentais para este diagnóstico e afastam as causas secundárias (KAELL et al., 1986).

Nos distúrbios psiquiátricos e nas alterações cognitivas, de difícil diagnóstico, os testes neuropsicológicos medindo o desempenho e a função cerebral parecem ser os melhores parâmetros para o diagnóstico e o acompanhamento, especialmente se associados a exames que analisam a estrutura cerebral, como a ressonância magnética, ou sua função, como a eletroencefalografia quantitativa e a PET (CARBOTTE et al., 1986; GINSBURG et al., 1992; DENBURG et al., 1993).

Não há marcador sorológico de alta especificidade e alta sensibilidade para a doença no sistema nervoso. À convulsão e à alteração cognitiva associam-se os anticorpos antineuronais em 30 a 92% (BRESNIHAN et al., 1979b; HOW et al., 1985; BLUESTEIN & WOODS, 1982) e os anticorpos antineurofilamentos em 58% (ROBBINS et al., 1988; BELL et al., 1991), todavia com baixa especificidade e com sensibilidade variável. À psicose e à depressão, associa-se o anticorpo antiproteína-P ribossômica em 45 a 90%, com alta sensibilidade e baixa especificidade (BONFA & ELKON, 1986; BONFA et al., 1987; SCHNEEBAUM et al., 1991), e à alteração cognitiva, o anticorpo linfocitotóxico (BLUESTEIN & ZVAIFLER, 1976; BRESNIHAN et al., 1979a). Nas manifestações focais há ocorrência de anticorpos antifosfolípidos em 45 a 80% (HARRIS et al., 1984; ASHERSON et al., 1987b e 1989; KITAGAWA et al., 1990; LAVALLE et al., 1990).

#### 1.3.4.1 LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO (LCR)

As alterações no exame rotineiro do LCR, que ocorrem em cerca de 50% dos lúpicos com manifestações neuropsiquiátricas, são inespecíficas e seu valor se limita à exclusão de infecção. A pressão líquórica geralmente é normal (ABEL et al., 1980). A pleiocitose leve com predomínio de linfócitos ocorre em 6 a 34%; o aumento de proteínas, em 22 a 50%; e a glicose geralmente se encontra em níveis normais, com hipoglicorraquia em 3 a 8%, na vigência de mielopatia transversa e meningite asséptica (ANDRIANAKOS et al., 1975).

Durante as exacerbações, há diminuição dos níveis do complemento C4 no LCR (PETZ et al., 1971; HADLER et al., 1973), todavia a sensibilidade e a especificidade do exame são baixas e seu uso torna-se difícil pela necessidade de controles seguidos.

Índices elevados de IgG, IgA e IgM são encontrados no LCR, com alta sensibilidade e baixa especificidade, em associação com as manifestações nervosas difusas (WILSON et al., 1979; WINFIELD et al., 1983; HOW et al., 1985; HIROHATA & MIYAMOTO, 1990). BLUESTEIN & WOODS (1982) demonstraram atividade antineuronal do tipo IgG no LCR de 90% dos lúpicos com alterações difusas e no de 25% daqueles com alterações focais.

A presença de bandas oligoclonais no LCR, sem ocorrer no soro, e a presença de anticorpos antinucleares e imunocomplexos no líquido de 94% e no soro de 30% dos lúpicos com doença neuropsiquiátrica, sugere que há síntese intratecal de imunoglobulinas (ERNERUDH et al., 1989; SEILBOLD et al., 1992).

#### **1.3.4.2 EXAMES ELETROFISIOLÓGICOS**

##### **ELETROENCEFALOGRAFIA CONVENCIONAL (EEG)**

As alterações eletroencefalográficas são muito freqüentes nos lúpicos com manifestações neuropsiquiátricas, ocorrendo em 54 a 84%. São inespecíficas e encontram-se tanto na encefalopatia primária como nas complicações e também em 48% dos lúpicos sem alterações neurológicas (FEINGLASS et al., 1976; GIBSON & MYERS, 1976; SMALL et al., 1977; GRIGOR et al., 1978; ABEL et al., 1980).

A lentificação difusa das ondas cerebrais corticais é a anormalidade mais comum. As alterações focais são vistas em associação com déficits focais neurológicos e convulsão (FEINGLASS et al., 1976; ADELMAN et al., 1986). O EEG pode ser útil na detecção de atividade epileptiforme em pacientes com sintomas pouco definidos ou na vigência de mal convulsivo.

##### **ELETROENCEFALOGRAFIA QUANTITATIVA (EEGQ)**

A EEGQ é um exame que se utiliza de técnicas estatísticas paramétricas, comparando o resultado eletroencefalográfico de pacientes com um padrão de indivíduos normais.

É um indicador sensível de disfunções eletrofisiológicas corticais (GASSER, BACHER, MOCHS, 1982; JOHN et al., 1988) e, quando utilizada de forma seriada, pode detectar disfunções corticais sutis que passam despercebidas no exame convencional.

RICHLIN et al.(1992) observaram anormalidades na EEGQ em 87% dos lúpicos com manifestações neuropsiquiátricas maiores, em 74% daqueles com alterações neuropsiquiátricas menores, em 28% dos lúpicos sem quadro neuropsiquiátrico e em 0% dos indivíduos normais, demonstrando a sensibilidade do método. Porém, o mesmo padrão de exame ocorre também nos pacientes sem LES com demência, delírio ou depressão.

### **POTENCIAIS EVOCADOS**

Os potenciais evocados cerebrais oferecem informações funcionais de vias sensoriais específicas, como o nervo óptico e o tronco cerebral, detectando lesões isquêmicas. É um exame sensível e observa disfunções neurológicas sutis (BILLINGSLEY, YANNAKAKIS, STEVENS, 1984; COSTALLAT, QUAGLIATO, ZANARDI, 1997).

FRADIS et al. (1989) encontraram alta incidência de anormalidades do potencial evocado auditivo de tronco cerebral (PEA) em lúpicos sem sinais neurológicos, demonstrando o envolvimento subclínico do SNC. COSTALLAT et al. (1997), estudando 27 lúpicos com potenciais somatossensitivos (PESS), auditivos (PEA) e visuais (PEV), observaram PESS alterado em 19%, quando havia algum déficit neurológico, PEV alterado em 15% e PEA em 4,5%. Não encontraram, porém, associação com quadros clínicos específicos ou com alteração tomográfica.

#### **1.3.4.3 EXAMES DE IMAGEM**

Vários métodos de imagem baseados em alterações estruturais ou fisiológicas do sistema nervoso são utilizados para o diagnóstico dos eventos neuropsiquiátricos do LES, mas nenhum deles apresenta a sensibilidade e a especificidade necessárias para ser o de escolha.

## **TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (TC)**

Foi o primeiro método que demonstrou de forma definitiva algumas das lesões estruturais no sistema nervoso dos lúpicos.

BILANIUK, PATEL, ZIMMERMAN (1977), os primeiros a utilizá-lo no estudo desta doença, observaram em 14 lúpicos com alterações neurológicas, anormalidades tomográficas em 78%, sendo a atrofia perissulcal a mais freqüente.

A TC mostra alterações variadas, nenhuma patognomônica da doença. Sua sensibilidade é de 66 a 75% (O'CONNOR, 1988) e sua especificidade é baixa. Por ser de fácil acesso, de execução rápida e simples e de custo acessível, pode ser usada como primeira investigação, ajudando a classificar a doença neurológica.

O achado mais freqüente é a atrofia cerebral, principalmente alargando os sulcos cerebrais, encontrada em faixa etária jovem e ocorrendo em até 80% dos casos (BILANIUK et al., 1977; KILLIAN, SCHNAPF, LAWLESS, 1979; GONZÁLEZ-SCARANO et al., 1979; GAYLIS et al., 1982; CARETTE et al., 1982; KAELL et al., 1986; MCCUNE et al., 1988; OMDAL et al., 1989).

Esta alteração pode ser atribuída tanto ao LES quanto ao uso prolongado de corticosteróides, sendo este um ponto pouco esclarecido (KILLIAN et al., 1979; BENTSON et al., 1978; CARETTE et al., 1982; GAYLIS et al., 1982; OSTROV et al., 1982; MCCUNE et al., 1988).

A análise da atrofia pode ser feita de forma adequada pela TC, pois para este achado, sua sensibilidade é semelhante à da ressonância magnética (MCCUNE et al., 1988).

Outra alteração que aparece com alguma freqüência na TC craniana do LES é o acidente vascular cerebral, cuja prevalência é maior nos lúpicos do que na população em geral de mesma faixa etária (WEST, 1994).

Calcificações corticais, nos núcleos da base e periventriculares também são descritas no LES e bem observadas na TC (ANDERSON, 1981; NORDSTROM, WEST, ANDERSEN, 1985; DAUD & NURUDDIN, 1988).

Apesar de algumas limitações, a TC craniana é especialmente útil na detecção das lesões cerebrais focais e da hidrocefalia, na diferenciação entre a lesão primária cerebral do LES das secundárias, inflamatórias ou tumorais (KAELL et al., 1986; YANG et al., 1993) e no estudo dos pacientes muito graves e instáveis, que precisam de suporte cardiorrespiratório, ajudando a orientar o diagnóstico e o tratamento (YANG et al., 1993). Na doença cerebral difusa do LES, a TC é pouco sensível para a demonstração de lesões (GRIGOR et al., 1978; GONZÁLEZ-SCARANO et al., 1979).

### **RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM)**

A ressonância magnética é mais sensível que a TC, visibilizando lesões em 53 a 100% dos lúpicos com doença cerebral ativa ou seqüelar. Todavia, não apresenta um padrão específico de imagem que seja diagnóstico (VERMESS et al., 1983; AISEN, GABRIELSEN, MCCUNE, 1985; MCCUNE, MACGUIRRE, AISEN, 1985; MCCUNE et al., 1988; JACOBS et al., 1988; SEWELL et al., 1989; SIBBITT et al., 1989; STIMMLER, COLLETTI, QUISMORIO, 1993).

Na RM, os padrões de lesão descritos no LES são de áreas puntiformes de hipersinal, com menos de um centímetro, localizadas na substância branca periventricular ou subcortical, áreas focais hiperintensas com mais de um centímetro na substância branca ou cinzenta cerebral, nos núcleos da base, cápsulas e tronco cerebral, infarto, hemorragia e atrofia cerebral (MCCUNE et al., 1988; SIBBITT et al., 1989; SEWELL et al., 1989; MILLER et al., 1992; STIMMLER et al., 1993; SIBBITT et al., 1995).

Pequenas lesões hiperintensas nas substâncias cinzenta, branca ou na junção corticomedular parecem associar-se a sintomas agudos difusos do sistema nervoso e podem ser transitórias, desaparecendo após tratamento. Provavelmente são causadas pelo edema da isquemia, pelo aumento da permeabilidade vascular ou por alterações inflamatórias e sem lesão estrutural do tecido nervoso. Sua significação clínica e base patológica não são totalmente conhecidas (JACOBS et al., 1988; MCCUNE et al., 1988; SIBBITT et al., 1989; STIMMLER et al., 1993; SIBBITT et al., 1995).

Lesões irreversíveis puntiformes ou focais, na substância branca e/ou cinzenta, são observadas em 48% a 63% e diagnosticadas como infartos cerebrais, associadas a doença de longa duração (SIBBITT et al., 1989), convulsão e quadro clínico focal (MCCUNE et al., 1988). Grandes infartos cerebrais apresentam-se como lesões hiperintensas maiores, acometendo a substância branca e/ou cinzenta, são irreversíveis e as mais frequentes no LES (AISEN et al., 1985; STIMMLER et al., 1993; SIBBITT et al., 1995).

A atrofia cerebral é vista na RM em 33% a 67% dos lúpicos, associada à doença com mais de 5 anos de duração, infarto cerebral prévio e idade mais avançada dos pacientes (MCCUNE et al., 1988; SIBBITT et al., 1989). Apenas as lesões maiores e a atrofia são vistas na TC e cerca de 25 a 80% dos pacientes lúpicos com TC cerebral normal apresentam lesões na RM (MCCUNE et al., 1988; SEWELL et al., 1989; SIBBITT et al., 1989).

A associação entre os achados de imagem e os quadros clínicos neurológicos não é bem determinada (MCCUNE et al., 1988; STIMMLER et al., 1993). A RM é pouco sensível para detectar lesões nas alterações cognitivas leves ou de memória, provavelmente resultantes de alterações fisiológicas, sem comprometimento estrutural do cérebro. (SIBBITT et al., 1989).

Na mielopatia transversa do LES, a RM é o exame de escolha, demonstrando a lesão medular pela isquemia e pelo edema, distinguindo-a de infecção, hematoma, hérnia discal ou tumor que podem simular o mesmo quadro clínico (BOUMPAS et al., 1990).

A RM oferece excelente detalhe anatômico do sistema nervoso, todavia, a sua interpretação requer análise objetiva por especialistas experientes. Apresenta vantagens técnicas sobre a TC, tais como melhor resolução, ausência de radiação ionizante e a avaliação da imagem em vários planos ortogonais sem a manipulação do paciente. Tem maior sensibilidade para a detecção e a análise da extensão das lesões e é o melhor método para o diagnóstico. Contudo, sua especificidade é limitada, não sendo possível o diagnóstico do LES com comprometimento do sistema nervoso baseado apenas em suas imagens. Outros inconvenientes são seu custo elevado e acesso restrito.

### **ANGIOGRAFIA CEREBRAL**

É um método pouco sensível, cujos resultados anormais nos lúpicos não chegam a 10%. A vasculopatia lúpica acomete pequenos vasos e a angiografia cerebral estuda apenas vasos de grande e médio calibres.

Pode ser utilizada nos raros casos em que há vasculopatia de grandes vasos, na pesquisa das hemorragias cerebrais, para a detecção de aneurismas saculares do polígono de Willis ou de aneurismas fusiformes secundários à vasculite lúpica (NAGAYAMA et al., 1991; WEINER & ALLEN, 1991), na suspeita de trombose venosa cerebral, no estudo da embolia cerebral e no diagnóstico diferencial entre a vasculopatia lúpica e a aterosclerótica (BOUSSER et al., 1985; VIDAILHET et al., 1990).

### **SPECT (*SINGLE-PHOTON-EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY*)**

É um método pouco invasivo, que constrói imagens seccionais a partir da distribuição de radiotraçadores que cruzam a barreira hematoencefálica e se espalham no cérebro proporcionalmente ao fluxo sanguíneo. Avalia a perfusão, fornecendo informações tanto anatômicas como funcionais, e suas alterações refletem anormalidades ou ausência de função (HOLMAN, 1993).

Pode ser realizado com vários isótopos e, apesar de fornecer imagens de valor sobre as alterações metabólicas, seus resultados são inespecíficos.

No LES demonstra áreas de perfusão anormal, distribuídas difusamente ou associadas a defeitos focais pequenos e múltiplos, que podem corresponder à vasoconstrição, vasculite cerebral, áreas de isquemia, de gliose ou alterações cerebrais decorrentes de problemas secundários à doença.

NOSSENT et al. (1991) observaram alteração do fluxo cerebral em 88% dos lúpicos com sintomas neurológicos ativos e em 67% daqueles sem sintomas ativos, que atribuíram a seqüelas. Encontraram áreas de hipoperfusão, mesmo nos casos sem alterações neurológicas manifestas, que sugeriam doença subclínica. Seu trabalho revela sensibilidade de 87,5% e especificidade de 33,3% do SPECT na análise do LES com sintomas neuropsiquiátricos.

ROGERS et al. (1992) encontraram exames anormais em 44% dos lúpicos com leves alterações cognitivas ou afetivas, evidenciando defeitos múltiplos nas regiões temporais similares aos achados da doença de Alzheimer, demonstrando a baixa especificidade do SPECT.

RUBBERT et al. (1993) demonstraram maior prevalência de áreas difusas ou focais de perfusão alterada no córtex de pacientes lúpicos com sintomas neuropsiquiátricos. Neste estudo controlado, estas alterações ocorreram em 10% dos lúpicos sem sintomas neuropsiquiátricos, em 90% daqueles com sintomas "maiores", como déficits focais e doença psiquiátrica, e em 73,3% daqueles com sintomas "menores", como cefaléia e alterações cognitiva ou afetiva leves. A sensibilidade na detecção de lesões cerebrais no LES foi de 90%. Todavia, não houve associação entre a localização das lesões e o quadro clínico.

O SPECT, apesar da sua baixa especificidade, pode ser utilizado de forma rotineira auxiliando no diagnóstico e medindo de forma objetiva o efeito da terapia.

### **MAPEAMENTO CEREBRAL CONVENCIONAL**

O mapeamento cerebral detecta a integridade da barreira hematoencefálica, que permite, quando rompida, a penetração do radiofármaco no tecido cerebral.

No estudo das lesões cerebrais do LES, o uso do isótopo pertecnetato –  $^{99m}\text{Tc}$  foi inicialmente descrito por BENNAHUM, MESSNER E SHOOP (1974), que encontraram sensibilidade de 91,7% e especificidade de 100%. Resultados tão bons quanto estes, mostrando sensibilidade maior que a dos métodos convencionais de imagem, também foram observados por TAN et al. (1978) e ABEL et al. (1980).

Em outras investigações, porém, tais resultados não se comprovaram. FEINGLASS et al. (1976) encontraram associação entre quadro clínico e positividade do exame em apenas 7,7%; GRIGOR et al. (1978) em 8,1%, GIBSON & MYERS (1976) em 19% e SMALL et al. (1977) em 20%. Tais variações foram atribuídas a fatores técnicos, de equipamento e aos critérios de normalidade considerados.

Atualmente, o mapeamento cerebral com  $^{99m}\text{Tc}$  é considerado de pouca utilidade no estudo das lesões cerebrais no LES devido à baixa sensibilidade e especificidade.

### **MAPEAMENTO CEREBRAL COM $^{15}\text{O}$ E $^{133}\text{Xe}$**

As alterações do fluxo e do metabolismo cerebral demonstradas com o mapeamento realizado com  $^{15}\text{O}$  e  $^{133}\text{Xe}$  ocorrem com frequência no LES com comprometimento neuropsiquiátrico.

A utilização deste mapeamento foi descrita inicialmente por PINCHING et al. (1978), mostrando um exame sensível, que demonstra a diminuição do fluxo cerebral nas exacerbações do LES e sua normalização nas remissões mesmo em quadros clínicos leves, mas com baixa especificidade (PINCHING et al., 1978, AWADA et al., 1987; KUSHNER et al., 1987; KUSHNER et al., 1990). A tecnologia envolvida nestes exames impede, porém, seu uso rotineiro.

### **MRS (*NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY*) E PET (*POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY*)**

São dois métodos não invasivos que avaliam o metabolismo cerebral. A MRS determina a quantidade de metabólitos da água e dos energéticos e utiliza a ressonância nuclear destes compostos para compor um espectro ou uma imagem. Geralmente são utilizados o  $^{31}\text{P}$  ou o  $^1\text{H}$ .

Baixos níveis de fosfatos de alta energia estão presentes na isquemia cerebral, nas alterações mitocondriais dos sistemas enzimáticos e de transporte, na lesão celular e na morte neuronal.

A MRS com prótons demonstra diminuição do ácido N-acetilaspártico e o aumento de lípidos e lactatos, que ocorrem na lesão axonal e neuronal.

A PET determina o fluxo cerebral, a distribuição do tecido metabolicamente ativo e a afinidade dos metabólitos ligados ao tecido cerebral. Usa isótopos instáveis de elementos biológicos, oxigênio e glicose, estimando seu consumo e detectando defeitos focais de baixo metabolismo e fluxo. Estes isótopos instáveis decaem libertando pósitrons que, aniquilados na ligação pósitron-elétron, liberam fótons que são detectados e transformados em imagem (SIBBITT & SIBBITT, 1993).

No LES, os dois exames detectam as alterações metabólicas que ocorrem na doença cerebral ativa, mesmo quando não há alteração clínica presente, caracterizando-as em múltiplas áreas de isquemia, desarranjo do fluxo cerebral, alterações metabólicas e destruição neuronal. Observam também as alterações do metabolismo e do fluxo sanguíneo que regridem com a melhora neurocognitiva e com o tratamento (HIRAIWA et al., 1983; VOLKOW et al., 1988; CARBOTTE et al., 1988; CARBOTTE et al., 1992).

A sensibilidade e a especificidade da MRS e da PET são ainda desconhecidas e, no LES, parecem ajudar na definição do diagnóstico e na análise da resposta ao tratamento.

#### **1.4 CORTICOSTERÓIDES PROVOCANDO MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS E ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS CEREBRAIS**

Os corticosteróides controlam a inflamação no LES e são largamente utilizados no seu tratamento, em especial quando há acometimento auto-imune hematológico, pulmonar, de serosas, renal e do sistema nervoso. Muitas vezes há necessidade do uso de doses elevadas ou de tempo prolongado de terapêutica, com o inconveniente das reações adversas.

Alterações neuropsiquiátricas associadas à corticoterapia estão descritas desde a década de 50 (BORMAN & SCHMALLENBERG, 1951; BRODY, 1952). As reações adversas mais freqüentes, com o uso de dose moderada ou alta, cujo mecanismo de ação é desconhecido, são os distúrbios do comportamento, da personalidade, alterações afetivas (BUNIM, ZIFF, MCEWEN, 1955; MARX & BARKER, 1967; CADE et al., 1973; LING, PERRY; TSUANG, 1981), diminuição do limiar para convulsão (ADELMAN et al., 1986; WONG et al., 1991) e demência (VARNEY et al., 1984). Alterações cognitivas, com déficits de memória e atenção, da destreza motora e da visão espacial foram encontradas, mas não de forma constante (CARBOTTE et al., 1986; GINSBURG et al., 1992; HANLY et al., 1992a).

Embora qualquer apresentação farmacológica possa induzir reações adversas, o ACTH, a prednisona, a cortisona e a metilprednisolona são as mais freqüentemente implicadas (LIM, LEE, BOEY, 1991).

Discute-se se a atrofia cerebral pode ser induzida pela corticoterapia. Alguns autores a associam, independentemente da intensidade, ao seu uso prolongado. Outros, porém, não acreditam que a atrofia cerebral mais intensa resulte do tratamento (BENTSON et al., 1978; KILLIAN et al., 1979; CARETTE et al., 1982; GAYLIS et al., 1982; OSTROV et al., 1982).

No LES, a atrofia cerebral é um assunto polêmico e de etiologia controversa, atribuída tanto à doença ativa ou pregressa do sistema nervoso quanto ao tratamento com corticosteróides, não estando bem determinado se a sua ocorrência é transitória ou definitiva.

## ***2 OBJETIVOS***

Os pacientes lúpicos são submetidos à tomografia computadorizada do crânio, quando desenvolvem manifestações neurológicas ou psiquiátricas. O diagnóstico clínico destes quadros e a sua relação com os resultados radiológicos apresentam dificuldades que motivaram este estudo prospectivo, cujos objetivos estão enumerados a seguir:

1. Verificar pela TC do crânio, as alterações cerebrais morfológicas nos pacientes com LES e suas associações com as manifestações neuropsiquiátricas.
2. Analisar a atrofia cerebral e sua relação com a corticoterapia e com o LES.
3. Verificar a frequência das manifestações neuropsiquiátricas nos pacientes com LES e suas associações com variáveis demográficas, clínico-laboratoriais e evolutivas.

### ***3 CASUÍSTICA E MÉTODOS***

### 3.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES E DEFINIÇÃO DE GRUPOS

Foram estudados de forma prospectiva, com tomografia computadorizada do crânio, no período compreendido entre fevereiro de 1989 e agosto de 1995, 196 pacientes do Hospital das Clínicas da UNICAMP, ambulatoriais ou internados, acompanhados nos Serviços de Reumatologia, Nefrologia, Dermatologia e Pneumologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Foram realizados 243 exames tomográficos e os grupos foram definidos como :

**GRUPO 1** - Controles normais: constituído de 50 indivíduos hígidos e normais que faziam parte do quadro de funcionários do Hospital das Clínicas da UNICAMP. Este grupo foi formado por 40 caucasóides e 10 não caucasóides (6 amarelos e 4 negros), que não apresentavam história clínica ou exame neurológico que revelasse doença cerebral orgânica, trauma de parto, epilepsia, trauma cranioencefálico ou cirurgia craniana prévios, hipertensão arterial sistêmica com nível diastólico acima de 110mm Hg, diabetes melito, doenças neoplásica ou difusa do tecido conjuntivo, alteração psiquiátrica maior, processo inflamatório cerebral ou do envoltório meníngeo, alcoolismo ou consumo de drogas. A eles foi explicada a finalidade da realização do exame, tendo sido obtidas as suas anuência e colaboração.

**GRUPO 2** - Usuários de corticoterapia: formado por 39 pacientes, 16 com asma brônquica e 23 com pênfigo foliáceo. Todos faziam uso de corticosteróides de forma continuada durante pelo menos 3 meses, não possuíam doenças difusas do tecido conjuntivo e foram utilizados os mesmos critérios de exclusão do Grupo 1. Este grupo foi formado por 27 caucasóides e 12 não caucasóides (negros).

**GRUPO 3** - Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: 107 pacientes com o diagnóstico definitivo de LES, confirmado por pelo menos 4 critérios diagnósticos do Colégio Americano de Reumatologia (QUADRO I).

Este grupo foi constituído por 86 caucasóides e 21 não caucasóides (negros). Não foram selecionados os pacientes que apresentavam superposição com outras doenças difusas do tecido conjuntivo, os pacientes com lúpus provável e todos os com lúpus induzido por drogas e lúpus discóide.

No decurso do mesmo quadro clínico ou na vigência de novos sintomas neurológicos, 35 destes 107 pacientes foram reexaminados com 47 exames de TC craniana.

#### QUADRO I. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO LES

| <b>I ALTERAÇÕES CUTÂNEAS</b>        |   |
|-------------------------------------|---|
| 1                                   | ERITEMA MALAR                      eritema fixo, plano ou elevado, nas eminências malares   |
| 2                                   | ERITEMA DISCÓIDE                placas eritematosas elevadas com descamação aderente e queratótica e tampões foliculares  |
| 3                                   | FOTOSENSIBILIDADE            eritema de pele resultante de reação à luz solar   |
| 4                                   | ÚLCERAS                            orais ou de nasofaringe, indolores   |
| <b>II OUTROS SINAIS CLÍNICOS</b>    |   |
| 5                                   | ARTRITE                            não erosiva, em 2 ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor, edema ou derrame articular  |
| 6                                   | SEROSITE                         a) pleurite - com dor, atrito ou derrame pleural, ou<br>b) pericardite - com atrito, derrame pericárdico ou pericardite evidenciada pelo EEG   |
| 7                                   | ALTERAÇÕES RENAIIS            a) proteinúria persistente (mais de 0,5g/24 horas), ou<br>b) cilindrúria com células hemáticas, granulares, tubulares, de hemoglobina ou mista  |
| 8                                   | ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS    a) convulsão    ou    b) psicose   |
| <b>III ALTERAÇÕES LABORATORIAIS</b> |   |
| 9                                   | ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS    a) anemia hemolítica com reticulocitose, ou<br>b) leucopenia com menos de 4.000 células/mm <sup>3</sup> , ou<br>c) linfopenia com menos de 1.500 células/mm <sup>3</sup> , ou d) plaquetopenia com menos de 100.000 plaquetas |
| 10                                  | ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS    a) células LE, ou<br>b) títulos anormais de anti-DNA nativo, ou<br>c) presença de anticorpos ao antígeno nuclear Sm, ou<br>d) teste falso-positivo para sífilis  |
| 11                                  | Títulos anormais de anticorpo antinuclear (FAN) na imunofluorescência ou em exame similar   |

Adaptado de TAN, E.M. et al., *Arthritis Rheum.*, 25:1271-1277, 1982.

## 3.2 AVALIAÇÃO DOS DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

### 3.2.1 DADOS GERAIS

Os dados clínicos foram obtidos através da revisão dos prontuários, com preenchimento de ficha-padrão. Foram coletados os dados abaixo :

- SEXO : *Masculino ou feminino;*
- RAÇA : *Estabelecida como caucasóide e não caucasóide, incluindo-se na última classificação os indivíduos negros (37) ou amarelos (6);*
- IDADE : *Em anos, na data da execução do exame tomográfico;*
- IDADE DA MANIFESTAÇÃO DO LES : *Em anos, considerada a idade na qual houve a primeira manifestação clínica claramente atribuída ao LES;*
- DURAÇÃO DA DOENÇA : *Em meses, definida como o intervalo entre o início dos sintomas atribuídos ao LES e a data em que foi realizada a TC.*

Os dados sobre sexo, raça e idade foram coletados para todos os grupos e os relativos à doença para o Grupo 3.

### 3.2.2 EXAME CLÍNICO

#### 3.2.2.1 DADOS CLÍNICOS DO GRUPO 3

Os dados incluídos foram:

- *Sintomas e Sinais Gerais do LES: Febre acima de 38°C, adinamia, emagrecimento de pelo menos 4 quilos, linfonomegalia generalizada e hepatoesplenomegalia;*
- *Lesões: Cutânea, de mucosa e fâneros decorrentes do LES, considerando-se o eritema malar, eritema discóide, lesões eritematosas generalizadas, lesões bolhosas e papuloescamosas, lúpus palmoplantar, úlceras orais e de nasofaringe e alopecia difusa ou em áreas. A fotossensibilidade foi considerada se houve desenvolvimento de lesão cutânea ou sua piora quando da exposição à luz solar. Vasculite cutânea com ulceração, gangrena, infarto cutâneo ou biópsia, e livedo reticular foram anotados;*
- *Fenômeno de Raynaud: Anotado separadamente;*

- ❑ *Artralgia e artrite não deformante em 2 ou mais articulações, com sinais inflamatórios e dor à movimentação, e lesão tendinosa comprovada ao exame clínico foram consideradas como manifestações articulares do LES;*
- ❑ *Mialgia freqüente e intensa e fraqueza muscular, associadas ou não a creatina fosfoquinase/aldolase elevadas, com ou sem comprovação por biópsia muscular ou eletromiografia foram consideradas como miopatia decorrente do LES;*
- ❑ *Osteonecrose, primária do LES ou secundária à corticoterapia, comprovada por exame radiológico;*
- ❑ *Tromboembolismo: considerados os episódios trombóticos periféricos arteriais ou venosos, a tromboflebite dos membros inferiores e a trombose e embolia pulmonares;*
- ❑ *Doença renal do LES: definida na presença de mais de 0,5g de proteinúria por litro em 24 horas, cilindrúria celular granular hemática, hialina ou de aspecto misto, creatinina sérica maior de 1,5mg/dl, hematúria persistente com mais de 5 células por campo e/ou biópsia renal compatível com nefrite lúpica classificada segundo MCCLUSKEY (1975). A síndrome nefrótica, definida por proteinúria em 24 horas com mais de 3,5g/l e albumina sérica menor que 2,8g/dl, foi considerada junto com as outras alterações renais;*
- ❑ *Hipertensão arterial sistêmica: considerada quando a pressão diastólica era igual ou superior a 110mm Hg, primária ou secundária à doença renal;*
- ❑ *Serosite (pleurite e/ou pericardite), com dor característica, atrito ou derrame pleural ou pericárdico, documentada ou não por exames de imagem;*
- ❑ *Envolvimento cardíaco e pulmonar do LES, que, pelo pequeno número de ocorrências e para melhor análise estatística, foi considerado como item único. Como manifestação pulmonar, tabulou-se hipertensão pulmonar, pneumonite aguda sem ou com a presença de hemorragia e infiltrado intersticial crônico visibilizado na radiografia do tórax. Manifestação cardíaca incluiu miocardite, endocardite não infecciosa e infarto miocárdico;*
- ❑ *Abortos: quando recorrentes;*
- ❑ *Transplante renal sofrido pelos pacientes lúpicos.*

### 3.2.2.2 DADOS DO EXAME NEUROLÓGICO DO GRUPO 3

Utilizou-se a classificação baseada em achados clínicos, descrita por WEST (1994), disposta no QUADRO II.

As manifestações do sistema nervoso central foram classificadas como: **difusas**, quando havia sintomas de disfunção global; **síndromes psiquiátricas**, incluindo a psicose e as alterações afetivas depressivas; **focais**, quando atribuídas a lesões em áreas específicas do cérebro ou medula; e **outras**, quando incomuns ou pouco específicas. **Convulsão**, resultante tanto de lesão cerebral difusa como focal, foi tabulada separadamente.

Manifestações do sistema nervoso periférico também incluíram as alterações do sistema nervoso autonômico.

Os sintomas foram atribuídos ao LES quando se afastaram causas secundárias, tais como as alterações de etiologia infecciosa, hipertensiva, da insuficiência renal, da terapêutica ou de outra doença concorrente.

QUADRO II. *MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS DO LES*

| <i>SISTEMA NERVOSO CENTRAL</i>               |                                |
|--|--------------------------------|
| <i>MANIFESTAÇÕES DIFUSAS</i>                 | <i>CONVULSÃO</i>               |
| Síndrome Cerebral Orgânica                   | Generalizada                   |
| Disfunções Cognitivas / Alteração da Memória | Focal                          |
| Demência                                     |                                |
| Alterações da Consciência                    |                                |
| <i>SÍNDROMES PSIQUIÁTRICAS</i>               | <i>OUTRAS</i>                  |
| Psicose                                      | Cefaléia                       |
| Alterações Afetivas                          | Meningite Asséptica            |
|  | Pseudotumor Cerebral           |
|  | Hidrocefalia de Pressão Normal |
|  | Outras                         |
| <i>MANIFESTAÇÕES FOCAIS</i>                  |                                |
| Acidente Vascular Cerebral                   | Mielopatia Transversa          |
| Neuropatia Craniana                          | Alterações do Movimento        |
| <i>SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO</i>            |                                |
| <i>NEUROPATIAS PERIFÉRICAS</i>               | <i>OUTRAS</i>                  |
| Polineuropatia Sensorial ou Motora           | Neuropatia Autonômica          |
| Mononeurite Múltipla                         | Miastenia Grave                |
| Polineuropatia Crônica Recidivante           |                                |
| Síndrome de Guillan-Barré                    |                                |

Adaptado de WEST, S. G. - *Rheum. Dis. Clin. North Amer.*, 20:129-158, 1994.

Os sintomas foram considerados recentes, quando seu início ou exacerbação ocorreu até dentro de um mês antes da realização da TC e como não recentes, se anteriores a este período. As recorrências foram anotadas.

Doença ativa no sistema nervoso central foi considerada segundo os critérios descritos no item 3.2.2.3 sobre a atividade do LES.

A história neurológica e psiquiátrica presente ou progressa foi obtida de informações que constavam nos prontuários médicos, com os diagnósticos definidos por especialistas.

#### 3.2.2.2.1 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DIFUSAS ORGÂNICAS

Foram incluídas :

❑ SÍNDROME CEREBRAL:

*De início abrupto ou gradual, considerada na presença de distúrbios das funções cognitivas, com delírio, inadequação emocional, alteração da consciência, da memória ou da capacidade de concentração, fala incoerente e alteração da atividade psicomotora e variou de quadro leve até demência global e coma.*

*Demência, definida como disfunção cognitiva global crônica com alteração da memória e de outras funções corticais superiores.*

*Alteração da consciência de início agudo ou subagudo e com mais de 12 horas de duração foi considerada quando havia delírio, diminuição da atenção e da resposta a estímulos externos, desorganização do pensamento, desorientação e presença de ilusões. Estupor e coma foram considerados quando havia diminuição do nível da consciência com duração de mais de 12 horas e de início agudo ou subagudo.*

#### 3.2.2.2.2 SÍNDROMES PSIQUIÁTRICAS

❑ PSICOSE:

*Definida como perda do sentido da realidade, com pensamento incoerente, ilógico, bizarro ou de conteúdo pobre, alucinações visual ou auditiva e comportamento catatônico. Foi desconsiderada a alteração psiquiátrica atribuída a distúrbio hidroeletrólítico, infecção ou à terapêutica;*

❑ SÍNDROME AFETIVA DEPRESSIVA:

*Considerada quando havia alteração depressiva grave que necessitou de tratamento específico;*

Foram excluídas a alteração da personalidade, a neurose e a depressão reativa.

### 3.2.2.2.3 CONVULSÃO

Foram incluídas a convulsão generalizada e focal simples ou complexa, e o estado de mal convulsivo. Foram excluídas as crises que se iniciaram na infância, antes do diagnóstico do LES e as causadas por processos metabólico e infeccioso ou por drogas.

### 3.2.2.2.4 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS FOCAIS DO SNC

Foram incluídos :

- ❑ NEUROPATIA CRANIANA:  
*De início recente ou documentada anteriormente;*
- ❑ MIELOPATIA TRANSVERSA:  
*Definida como déficit sensitivomotor bilateral nos membros, com ou sem alteração esfinteriana e abolição de reflexos profundos, de início súbito e rápida evolução, associado à hipoglicorraquia e/ou à alteração nos exames de imagem;*
- ❑ ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL:  
*Com perda localizada da função cerebral (motora, cognitiva, da fala ou da visão), de início súbito, persistente por mais de 24 horas, acompanhado de lesão na TC. Foram também anotadas as lesões observadas na TC e silentes clinicamente e os quadros seqüelares;*
- ❑ ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL TRANSITÓRIO:  
*Com quadro clínico durando menos de 24 horas e sem lesão nos exames de imagem;*
- ❑ ALTERAÇÕES DE MOVIMENTO:  
*Coréia, hemibalismo, ataxia cerebelar e síndrome parkinsoniana foram pesquisados.*

### 3.2.2.2.5 OUTRAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO SNC

Foram incluídas :

- ❑ CEFALÉIA:  
*Severa e persistente, com características vascular ou tensional, atribuída ao LES e não responsiva a analgesia;*
- ❑ MENINGITE ASSÉPTICA:  
*Cefaléia e sinais meníngeos, sem alteração infecciosa no LCR;*
- ❑ HIDROCEFALIA DE PRESSÃO NORMAL:  
*Quadro clínico de demência, alteração da marcha e incontinência urinária, associada a alargamento dos ventrículos cerebrais;*

- ❑ PSEUDOTUMOR CEREBRAL:  
*Na presença de hipertensão intracraniana, sem sinais neurológicos localizatórios, LCR com citologia e bioquímica normais e pressão maior de 200mm de água, e, com exames de imagem normais.*

### 3.2.2.2.6 MANIFESTAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

- ❑ NEUROPATIAS PERIFÉRICAS:  
*Incluindo polineuropatia simétrica e bilateral, sensorial, motora ou mista e mononeurite múltipla;*
- ❑ OUTRAS:  
*Polineuropatia crônica recidivante, paralisia motora ascendente com dissociação proteino-citológica no LCR (Guillain-Barré), neuropatia autonômica e miastenia grave também foram pesquisadas.*

### 3.2.2.3 ATIVIDADE DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Para a avaliação da atividade da doença, foram examinadas 24 variáveis clinicolaboratoriais e conferidos pesos para cada alteração, seguindo-se os critérios descritos por BOMBARDIER et al., 1992. (QUADRO III).

Na ausência de um teste padrão, a atividade do LES foi estabelecida com a ajuda de médico clínico experiente. A doença foi considerada ativa quando o paciente apresentava pelo menos 4 pontos e as alterações tinham ocorrido até um mês antes da TC.

QUADRO III. ATIVIDADE DO LES (SLEDAI)

| PESO | SISTEMA                  | ACHADOS  |
|------|--------------------------|--|
| 8    | SISTEMA NERVOSO CENTRAL* | Convulsão de início recente, psicose, síndrome cerebral orgânica, neuropatia craniana, cefaléia lúpica, acidente vascular cerebral |
| 8    | VASCULAR                 | Vasculite  |
| 4    | RENAL**                  | Cilindros (hemáticos ou hemegranulares), hematúria (> 5 hemácias/campo), proteinúria (> 0,5g/24h), piúria (> 5 leucócitos/campo)   |
| 4    | MUSCULOESQUELÉTICO       | Artrite (em mais de 2 articulações), miosite   |
| 2    | SEROSITE                 | Pleuris, pericardite   |
| 2    | IMUNOLÓGICO              | Complemento baixo, aumento do anticorpo anti-DNA   |
| 2    | CUTÂNEO                  | Eritema recente, alopecia, úlcera mucosa   |
| 1    | CONSTITUCIONAL           | Febre acima de 38°C  |
| 1    | HEMATOLÓGICO             | Plaquetopenia (< 100.000 plaquetas), leucopenia (< 4.000 leucócitos)   |

Adaptado de Bombardier, C., et al., *Arthritis Rheum.*, 35:630-640, 1992.

(\*) Excluídas as alterações metabólica, infecciosa e por drogas

(\*\*) Excluídas a infecção e o cálculo renal

### 3.2.3 EXAMES SUBSIDIÁRIOS NO GRUPO 3

#### 3.2.3.1 ELETROENCEFALOGRAFIA CONVENCIONAL (EEG)

Exame graduado como normal ou anormal, incluindo-se anormalidades focais ou lentificação difusa das ondas cerebrais.

#### 3.2.3.2 EXAMES LABORATORIAIS

Os exames laboratoriais e a pesquisa de auto-anticorpos foram realizados nos laboratórios de Patologia Clínica e de Investigação de Alergia, Imunologia e Reumatologia da UNICAMP, com técnicas rotineiras. Foram tabulados como positivos ou negativos:

- Anemia: Considerada quando a hemoglobina estava abaixo de 10mg/dl e anemia hemolítica, se o teste direto de Combs era positivo. A leucopenia foi considerada quando o número de leucócitos estava abaixo de 4.000/mm<sup>3</sup>; a linfopenia, quando abaixo de 1.500 linfócitos/mm<sup>3</sup> e a plaquetopenia quando abaixo de 100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>.*
- Células LE*
- Fator Reumatóide*
- Anticorpo Antinuclear (FAN)*
- Anticorpo Anti-DNA Nativo*
- Anticorpos para antígenos nucleares extraíveis (anti-ENA, anti-Sm, anti-RNP), anti-SSB (La) e anti-SSA (Ro).*
- Anticorpos Antifosfolípides: Detectados pela presença de anticorpo anticardiolipina IgG, IgM e pela presença de anticoagulante lúpico.*
- VDRL (Venereal Disease Research Laboratory)*
- Níveis de Complemento: Complemento total (CH50), C3 e C4.*
- LCR, com contagem diferencial de células, pesquisa das taxas de glicose e proteínas totais e cultura.*

### 3.2.4 TERAPÊUTICA E COMPLICAÇÕES

#### 3.2.4.1 CORTICOTERAPIA

Nos pacientes dos Grupos 2 e 3, foram anotados os dados de dose total e tempo de utilização da corticoterapia, considerados desde o início do tratamento no LES ou nas outras doenças e a dosagem utilizada durante os 3 meses que precederam o exame tomográfico. A corticoterapia oral, parenteral e os *pulses* com metilprednisolona foram considerados e, por conveniência, as dosagens foram convertidas para dose-equivalente de prednisona.

Os dados sobre o uso de antiinflamatórios não hormonais, antimaláricos, citostáticos ou *pulses* de ciclofosfamida foram excluídos da análise, sendo apenas seus efeitos colaterais anotados em conjunto com os da corticoterapia.

#### 3.2.4.2 EFEITOS COLATERAIS DO TRATAMENTO

Os efeitos colaterais das drogas foram tabulados como:

- ❑ ALTERAÇÃO DA CRASE SANGÜÍNEA:  
*Decorrente da supressão da medula óssea pela utilização de azatioprina, ciclofosfamida, antiinflamatórios não hormonais e antimaláricos;*
- ❑ COMPLICAÇÕES HEMORRÁGICAS:  
*Incluindo-se hemorragia gastrointestinal, causada por antiinflamatórios hormonais ou não hormonais, cistite hemorrágica causada pela ciclofosfamida e hemorragia decorrente da plaquetopenia do uso de antimaláricos, azatioprina e ciclofosfamida;*
- ❑ *Farmacodermia e outras reações de hipersensibilidade às drogas;*
- ❑ OUTRAS COMPLICAÇÕES:  
*Como reações adversas maiores da corticoterapia (diabetes melito, catarata retrolenticular, miopatia), alteração hepática dos antiinflamatórios não hormonais e azatioprina, pré-retinopatia e complicações gastrointestinais dos antimaláricos;*
- ❑ *A necrose asséptica óssea e a hipertensão arterial sistêmica causadas por corticosteróides foram tabuladas junto com as de outras causas, incluindo-se a doença primária.*

### 3.2.4.3 COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS

As complicações neurológicas secundárias à terapêutica e os eventos neurológicos resultantes da atividade do LES em outros órgãos que não o SNC foram anotados neste item.

Foram incluídos os quadros de encefalopatia difusa e convulsão por HAS, uremia, hipóxia, alteração metabólica e do equilíbrio hidroeletrólítico; hemorragia no SNC acompanhada de plaquetopenia; psicose, alteração do humor, convulsão e pseudotumor cerebral pela corticoterapia quando apresentavam correlação temporal com o aumento da dose; convulsão, cefaléia e neuropatia por antimaláricos e meningite asséptica causada por antiinflamatório não hormonal e azatioprina. As complicações neurológicas por infecção foram coletadas separadamente.

### 3.2.4.4 INFECÇÃO

Quadro infeccioso - diagnosticado pelo quadro clínico, radiológico ou resposta ao tratamento - foi anotado conforme os principais órgãos e sistemas comprometidos. Incluíram-se as infecções viral grave, bacteriana e fúngica que, quando possível, foram comprovadas pela cultura do microrganismo.

As infecções no LES foram tabuladas como dos tratos urinário, respiratório, gastrointestinal; dermatológica; osteomuscular; dos seios da face, otorrinológica e ocular; septicemia; endocardite bacteriana; do SNC, separadas em meningite ou meningoencefalite e abscesso cerebral, e, em outros locais diversos.

### 3.2.5 ÓBITO

A causa da morte foi determinada pelo quadro clínico e pelos achados de necropsia, quando realizada. A causa primária foi definida como causa imediata da morte e, quando atribuída ao LES, foram conferidos os dados de atividade da doença.

### 3.3 EXAME TOMOGRÁFICO DO CRÂNIO

Foram examinados com TC craniana 50 indivíduos do Grupo 1, 39 pacientes do Grupo 2 e 107 pacientes do Grupo 3. Foram efetuados reexames em 35 pacientes lúpicos por 47 vezes, repetindo-se o exame em novos episódios de atividade da doença neurológica ou no controle da evolução de uma manifestação neurológica.

Os exames foram realizados em aparelhos CT-9800 (General Eletrics), com matriz de 512 X 512 pixels e Somaton (Siemens) com matriz de 256 X 256 pixels. O exame foi realizado com cortes paralelos ao plano da linha orbitomeatal inferior (de Reid), utilizando-se, na fossa posterior, espessura de corte de 3mm e espaçamento de 5mm e na fossa supratentorial, espessura de corte e espaçamento de 10mm, até o vértex.

Nos exames realizados no equipamento CT-9800, foram utilizados 120 KV e 510 mA com 3 segundos de exposição para os cortes realizados na fossa posterior, e 120 KV e 420 mA com 3 segundos de exposição para os cortes na fossa supratentorial. Quando realizados no aparelho Somaton, para os cortes da fossa posterior foram utilizados 125 KV e 500mA, com tempo de exposição de 7 segundos, e para os cortes na fossa supratentorial, 125 KV e 450 mA, com 5 segundos de exposição.

Como contraste iodado, foi utilizado o iopamidol, na concentração de 300 mg/ml, (Iopamiron-300®), em dosagens de 0,5 a 1ml/kg de peso corporal, e aplicado por via intravenosa. Foi utilizado apenas nos pacientes do Grupo 3 e quando não havia história pregressa de sensibilidade à droga ou alteração grave da função renal. Não se utilizou contraste iodado intravenoso quando o exame foi realizado em situação de emergência.

No Grupo 3, 50 pacientes foram examinados sem contraste iodado intravenoso e 57 o receberam; dentre os 47 reexames, 17 foram realizados sem contraste e 30 com contraste.

Para a documentação fotográfica, utilizou-se película Kodak (ORTHOM-GBX2).

Para a fossa infratentorial foram usadas medidas de densidade com janelas de 150 a 200 HU (Unidades Hounsfield) e níveis de 32 a 40 HU e para a fossa supratentorial, janelas de 100 a 120 HU com níveis de 32 a 40 HU.

### 3.3.1 MEDIDAS LINEARES DO CRÂNIO E DO ENCÉFALO

Foram efetuadas medidas lineares do sistema ventricular, do espaço subaracnóideo, do encéfalo e do crânio, nos cortes tomográficos grafados nas películas fotográficas.

As medidas foram realizadas por um observador e conferidas por 2 vezes. Utilizou-se régua transparente com graduação de 0,5mm, compasso e lente de aumento. O valor real das medidas foi calculado multiplicando-se os resultados pelos índices de magnificação dependentes dos fatores de diminuição da imagem empregados nos equipamentos.

#### 3.3.1.1 MEDIDAS DO SISTEMA VENTRICULAR. (FIGURAS 1 A 3)

- A. Maior distância entre as bordas laterais das extremidades dos cornos frontais dos ventrículos laterais (HUCKMAN, FOX, OPEL, 1975; HAHN & RIM, 1976).
- B. Distância entre os núcleos caudados, imediatamente anterior ao 3º ventrículo (HUCKMAN et al., 1975; HAHN & RIM, 1976).
- C. Menor diâmetro transverso entre as margens dos corpos dos ventrículos laterais - *cella média* (HAUG, 1977).
- D. Largura máxima do 3º ventrículo (GYLDENSTED & KOSTELJANETZ, 1976; HAUG, 1977).
- E. Largura do 4º ventrículo (MEESE et al., 1980; KOLLER et al., 1981).
- F. Maior distância ântero-posterior do 4º ventrículo, medida na linha média (GAWLER et al., 1976).

### 3.3.1.2 MEDIDAS DA CALOTA CRANIANA E OUTRAS MEDIDAS ADICIONAIS.

#### (FIGURAS 1 A 3)

- G. Maior diâmetro frontal entre as tábuas internas, no mesmo nível de A (HAHN & RIM, 1976).
- H. Maior diâmetro entre as tábuas internas, no mesmo nível de B (HAHN & RIM, 1976).
- I. Maior diâmetro externo do crânio, de tábua externa a tábua externa, no nível temporal (MEESE et al., 1980).
- J. Maior diâmetro interno do crânio, entre as tábuas internas, no nível temporal (MEESE et al., 1980).
- K. Maior diâmetro externo no nível das mastóides (KOLLER et al., 1981).
- L. Medida interna do crânio no nível da cisterna cerebelar superior (KOLLER et al., 1981).
- M. Distância entre o processo clinóide posterior e a margem anterior do 4º ventrículo (KOLLER et al., 1981).
- N. Distância da margem interna da fissura sylviana direita ao 3º ventrículo (BRINKMAN et al., 1981).
- O. Distância da margem interna da fissura sylviana esquerda ao 3º ventrículo (BRINKMAN et al., 1981).

### 3.3.1.3 MEDIDAS DO ESPAÇO SUBARACNÓIDEO. (FIGURAS 1 A 3)

- P. Largura máxima da porção anterior da fissura inter-hemisférica (HAUG, 1977).
- Q. Largura das fissuras sylvianas direita e esquerda, no nível da sua porção insular (MEESE et al., 1980).

- R. Medidas do maior sulco pré-central, central, pós-central e calosomarginal (ou ramo marginal do sulco do cíngulo), observadas nos 3 cortes mais altos (HUCKMAN et al., 1975; GYLDENSTED & KOSTELJANETZ, 1975; GYLDENSTED, 1977; HUGHES & GADO, 1981; LEMAY, 1984).
- S. Medida do maior sulco cerebelar hemisférico e vermiano (ALLEN, MARTIN, MCLAIN, 1979).
- T. Medida da cisterna cerebelar superior (KOLLER et al., 1981).
- U. Medida da cisterna pré-pontina (KOLLER et al., 1981).
- V. Medida da cisterna quadrigeminal (KOLLER et al., 1981).
- X. Medidas das cisternas cerebelopontinas, entre a margem súpero-lateral dos hemisférios cerebelares e os ossos petrosos (ALLEN et al., 1979; KOLLER et al., 1981).

#### 3.3.1.4. ÍNDICES E RAZÕES (FIGURAS 1 A 3)

Razão frontal - A / G (HAHN & RIM, 1976).

Razão bicaudada - B / H (HAHN & RIM, 1976).

Razão de Evans - A / J (EVANS, 1942).

Índice da *cella* média - I / C (HAUG, 1977; MEESE et al., 1980).

Índice do 3º ventrículo - fissuras sylvianas - N+ O / J (BRINKMAN et al., 1981).

Razão da cisterna cerebelar superior - T / L (KOLLER et al., 1981).

Razão do 4º ventrículo - E / K (KOLLER et al., 1981).

Razão da cisterna pré-pontina - U / M (KOLLER et al., 1981).

Score sulcal - Soma das medidas dos 4 maiores sulcos descritos em R. (HUCKMAN et al., 1975; BRINKMAN et al., 1981).

### 3.3.2 INTERPRETAÇÃO DO EXAME TOMOGRÁFICO DO CRÂNIO

Todos os exames foram interpretados independentemente por 2 radiologistas, sem conhecimento de nenhum dado clínico, exceto a idade. Houve concordância da análise em 92,2% (224 exames) e nos 19 exames em que foi discordante, realizou-se leitura conjunta com resultado final obtido em consenso.

#### 3.3.2.1 ATROFIA CEREBRAL

A atrofia cerebral foi quantificada como ausente, leve, moderada e intensa, segundo critérios estabelecidos por CARETTE et al., 1982. (QUADRO IV).

Nos compartimentos supra e infratentoriais, foram analisados o alargamento dos sulcos cerebrais e cerebelares (atrofia superficial) e o alargamento do sistema ventricular (atrofia central). Quando se observou diferença entre o grau da atrofia superficial e o da central, considerou-se o maior.

Foram tabulados separadamente os dados da atrofia superficial (ausente, focal, generalizada leve, moderada e intensa).

Observou-se o tamanho das cisternas cerebelopontinas, quadrigeminal, cerebelar superior e o das fissuras cerebrais inter-hemisférica e sylvianas.

#### QUADRO IV. QUANTIFICAÇÃO DA ATROFIA CEREBRAL

|   |                  |   |
|---|------------------|---|
| 0 | AUSENTE          | <input type="checkbox"/> <i>Sulcos cerebrais e cerebelares e sistema ventricular normais.</i>   |
| 1 | ATROFIA LEVE     | <input type="checkbox"/> <i>Alargamento sulcal focal ou generalizado leve e/ou dilatação ventricular leve*.</i>   |
| 2 | ATROFIA MODERADA | <input type="checkbox"/> <i>Alargamento sulcal moderado com ventrículos normais, leve ou moderadamente dilatados*, ou</i><br><input type="checkbox"/> <i>Dilatação moderada dos ventrículos*, com sulcos corticais normais, alargados focalmente ou de forma generalizada leve ou moderada.</i> |
| 3 | ATROFIA INTENSA  | <input type="checkbox"/> <i>Alargamento sulcal intenso, associado a ventrículos normais ou com qualquer grau de dilatação, ou dilatação ventricular intensa* associada a sulcos com qualquer grau de alargamento.</i>   |

(\*) *Excluída a Hidrocefalia Obstrutiva.*

Adaptado de CARETTE et al., *J. Rheumatol.*, 9:855-859, 1982.

### **3.3.2.2 DILATAÇÃO VENTRICULAR**

A dilatação ventricular foi tabulada como ausente, não obstrutiva leve, moderada ou intensa nos dois compartimentos cranianos e utilizada na análise da atrofia cerebral.

A dilatação ventricular por obstrução foi considerada separadamente como hidrocefalia obstrutiva leve, moderada ou intensa.

### **3.3.2.3 CALCIFICAÇÃO**

A calcificação cerebral patológica foi observada quanto ao número, morfologia e localização.

### **3.3.2.4 INFARTO CEREBRAL ISQUÊMICO**

Foram tabuladas as lesões agudas ou crônicas, únicas ou múltiplas, e sua localização.

### **3.3.2.5 LESÃO HEMORRÁGICA INTRACRANIANA**

Foram anotados a transformação hemorrágica do infarto cerebral isquêmico, o hematoma agudo cerebral e a hemorragia extra-axial. Observaram-se o aspecto, a localização e o número de lesões.

### **3.3.2.6 PEQUENAS LESÕES CEREBRAIS HIPODENSAS**

Foram tabuladas separadamente pequenas lesões hipodensas, únicas ou múltiplas, localizadas na substância cinzenta superficial ou profunda e na substância branca, persistentes ou transitórias. Quando possível, sua evolução foi acompanhada.

### 3.3.2.7 PROCESSO INFLAMATÓRIO

A meningite, com hidrocefalia, apagamento das cisternas basais, presença de exsudato subaracnóideo e impregnação pelo contraste do envoltório meníngeo, foi diagnosticada pela TC e tabulada quando comprovada pelo estudo do LCR.

O abscesso cerebral, cujo aspecto varia de lesão hipodensa com efeito de massa à lesão com impregnação em anel e centro hipodenso, rodeada de edema e compatível com processo inflamatório pelo quadro clínico, foi tabulado segundo o seu número e localização.

Todos os outros achados radiológicos que ocorreram foram descritos. Em todos os exames realizados com contraste foi anotada a presença de impregnação anômala, se existente. As alterações ocorridas nos reexames tomográficos foram utilizadas na análise evolutiva.

## 3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis foram organizadas em banco de dados, utilizando-se o programa DBASE IV, e analisadas por métodos estatísticos descritivos, utilizando-se os programas EPI INFO versão 6.01 e SPSS para WINDOWS, versão 6.3, mostrando a distribuição da frequência das variáveis.

Para as variáveis numéricas foram obtidos média e desvio-padrão. Para a comparação de proporções, utilizou-se o teste do  $\chi^2$  ou teste exato de Fisher. A correlação simples de Pearson e as comparações de médias foram feitas pelo teste T de Student ou pela análise de variância, conforme o caso. Foram considerados significativos os valores de  $p < 0,05$  (5%).

Foram feitas comparações pela análise de variância entre os achados de leitura da atrofia cerebral e as variáveis de medida dos espaços cerebrais. Quando houve necessidade, ajustaram-se através de matriz de correlação, os valores das medidas nos 3 grupos para a idade de 30 anos, para o sexo feminino, e para dose de corticoterapia em 3 meses de 2,00 gramas.

Foram realizados os seguintes estudos estatísticos:

- *Comparação, pela análise de variância, entre as medidas dos espaços cerebrais e a ausência ou presença de atrofia cerebral, independentemente dos grupos;*
- *Comparação, pela análise de variância, apenas das medidas dos espaços cerebrais em relação aos grupos, independentemente da avaliação de atrofia cerebral;*

As diferenças entre os três grupos, quando presentes, foram comparadas pelo teste de Tukey. Todas as medidas encontram-se em centímetros e os valores descritos são as medidas médias.

### **3.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

As referências bibliográficas seguiram as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

## ***4 RESULTADOS***

## 4.1 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DA CASUÍSTICA

### 4.1.1 DISTRIBUIÇÃO QUANTO A SEXO, RAÇA E IDADE

A distribuição quanto a sexo, raça e idade dos componentes dos grupos está apresentada na TABELA 1.

TABELA 1. *DISTRIBUIÇÃO DE SEXO, RAÇA E IDADE NOS 3 GRUPOS*

| GRUPOS | SEXO        |            | RAÇA       |                | IDADE EM ANOS           |
|--------|-------------|------------|------------|----------------|-------------------------|
|        | FEMININO    | MASCULINO  | CAUCASÓIDE | NÃO CAUCASÓIDE | (MÉDIA ± DESVIO PADRÃO) |
| 1      | 40 - 80,0%  | 10 - 20,0% | 40 - 80,0% | 10 - 20,0%     | 34,1 ± 10,1             |
| 2      | 31 - 79,5%  | 8 - 20,5%  | 27 - 69,2% | 12 - 30,8%     | 41,2 ± 14,0             |
| 3      | 100 - 93,5% | 7 - 6,5%   | 86 - 80,4% | 21 - 19,6%     | 30,3 ± 10,3             |

A idade média do início do LES foi de 25,9 anos, com desvio-padrão (dp) de 9,7, e o tempo médio de duração da doença foi de 54,4 meses (dp = 44,5).

### 4.1.2 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

#### 4.1.2.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS GERAIS DO LES

A lesão da pele foi a manifestação clínica mais freqüente no decorrer da doença (94,4%), encontrando-se principalmente a alopecia, o eritema malar e a fotossensibilidade. O fenômeno de Raynaud foi observado em 41,1% dos casos.

A artralgia ou a artrite ocorreram em 96 pacientes (89,7%).

Com menor frequência, observou-se a mialgia e/ou miopatia (16,8%). Encontrou-se osteonecrose em 9 lúpicos (8,4%).

A nefropatia foi a manifestação visceral mais comum, ocorrendo em 82 pacientes (76,6%).

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) primária, ou secundária à doença renal, estava presente em 49 lúpicos (45,8%). Cinco pacientes (4,7%) necessitaram de transplante renal.

Febre, adinamia, emagrecimento, linfonomegalia e hepatoesplenomegalia foram observados em 76 pacientes (71%).

A serosite (pericardite ou pleurite) ocorreu em 42,0%. A miocardite, a endocardite e as alterações pulmonares primárias do LES foram menos frequentes e encontradas em 26,2%.

As alterações hematológicas decorrentes do LES ocorreram em 62 pacientes (57,9%): 21 (19,6%) estavam anêmicos, 38 (35,5%) apresentavam leucopenia e 38 (35,5%), plaquetopenia. Anemia hemolítica foi observada em 12,1% dos lúpicos.

O tromboembolismo foi raro (5,6%). Houve embolia arterial periférica em 2 pacientes, trombose venosa periférica em 3 e trombose arterial pulmonar em um paciente. (TABELA 2).

TABELA 2. FREQUÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NO LES

| MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS      | NÚMERO DE PACIENTES | %    |
|-----------------------------|---------------------|------|
| LESÕES DERMATOLÓGICAS       | 101                 | 94.4 |
| ◆ ALOPÉCIA                  | 76                  | 71.0 |
| ◆ ERITEMA MALAR             | 71                  | 66.3 |
| ◆ FOTOSSENSIBILIDADE        | 50                  | 46.7 |
| ◆ VASCULITE CUTÂNEA         | 36                  | 33.6 |
| ◆ ULCERAÇÃO MUCOSA          | 26                  | 24.3 |
| ◆ ERITEMA DISCÓIDE          | 3                   | 2.8  |
| FENÔMENO DE RAYNAUD         | 44                  | 41.1 |
| ARTRITE / ARTRALGIA         | 96                  | 89.7 |
| MIOPATIA                    | 18                  | 16.8 |
| OSTEONECROSE                | 9                   | 8.4  |
| NEFROPATIA                  | 82                  | 76.6 |
| HAS                         | 49                  | 45.8 |
| SINTOMAS GERAIS             | 76                  | 71.0 |
| ◆ FEBRE                     | 59                  | 55.1 |
| ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS    | 62                  | 57.9 |
| ◆ LEUCOPENIA                | 38                  | 35.5 |
| ◆ PLAQUETOPENIA             | 38                  | 35.5 |
| ◆ ANEMIA                    | 21                  | 19.6 |
| ◆ ANEMIA HEMOLÍTICA         | 13                  | 12.1 |
| SEROSITE                    | 45                  | 42.0 |
| ◆ PLEURITE                  | 17                  | 15.9 |
| ◆ PERICARDITE               | 11                  | 10.3 |
| ◆ PLEURITE E PERICARDITE    | 17                  | 15.9 |
| ALTERAÇÕES CARDIOPULMONARES | 28                  | 26.2 |
| TROMBOEMBOLISMO             | 6                   | 5.6  |

#### 4.1.2.2 ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

As alterações dos exames laboratoriais são apresentadas na TABELA 3. Alguns pacientes realizaram anti-ENA sem a discriminação de se tratar de anti-Sm ou anti-RNP.

TABELA 3. FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES LABORATORIAIS NO LES

| EXAME                           | PACIENTES TESTADOS | EXAMES POSITIVOS | %    |
|---------------------------------|--------------------|------------------|------|
| FAN                             | 107                | 101              | 94,4 |
| COMPLEMENTO*                    | 99                 | 66               | 66,7 |
| ANTICORPO ANTI-RO               | 65                 | 42               | 64,6 |
| ANTICORPO ANTI-SM               | 43                 | 24               | 55,8 |
| CÉLULAS LE                      | 106                | 59               | 55,6 |
| FATOR REUMATÓIDE                | 33                 | 16               | 48,5 |
| ANTICORPO ANTI-RNP              | 31                 | 15               | 48,4 |
| ANTICORPO ANTI-ENA              | 54                 | 24               | 44,4 |
| ANTICORPO ANTI-DNA              | 85                 | 34               | 40,0 |
| ANTICORPO ANTICOAGULANTE LÚPICO | 6                  | 2                | 33,3 |
| ANTICORPO ANTICARDIOLIPINA      | 10                 | 3                | 30,0 |
| ANTICORPO ANTI-LA               | 54                 | 7                | 13,0 |
| VDRL                            | 65                 | 6                | 9,2  |

\* BAIXOS TÍTULOS

#### 4.1.2.3 ATIVIDADE DO LES

O LES encontrava-se ativo em 90 pacientes (84,1%). A TABELA 4 apresenta a atividade da doença nos diversos órgãos, na época da coleta dos dados.

TABELA 4. ATIVIDADE DO LES

| ATIVIDADE DO LES   | NÚMERO DE PACIENTES | %    |
|--------------------|---------------------|------|
| PRESENTE           | 90                  | 84,1 |
| RENAL              | 62                  | 57,9 |
| NO SISTEMA NERVOSO | 53                  | 49,5 |
| IMUNOLÓGICA        | 33                  | 30,8 |
| HEMATOLÓGICA       | 30                  | 28,0 |
| CUTÂNEA            | 29                  | 27,1 |
| MUSCULOESQUELÉTICA | 21                  | 19,6 |
| CONSTITUCIONAL     | 18                  | 16,8 |
| EM SEROSAS         | 17                  | 15,9 |
| VASCULAR           | 3                   | 2,8  |

#### 4.1.2.4 MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS DO LES

Algum tipo de manifestação neuropsiquiátrica do LES (MNP) ocorreu em 67 pacientes (62,6%) durante a evolução da doença. (TABELA 5)

TABELA 5. *FREQUÊNCIA E TIPOS DE MANIFESTAÇÃO NEUROPSIQUIÁTRICA NO LES (MNP)*

| MANIFESTAÇÃO<br>NEUROPSIQUIÁTRICA            | Nº PACIENTES<br>ACOMETIDOS | TODOS OS LÚPICOS<br>(N=107) - % | LÚPICOS C/ MNP<br>(N=67) - % |
|--|----------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| Sistema Nervoso Central                      |                            |                                 |                              |
| Manifestações Neurológicas Difusas Orgânicas | 21                         | 19,6                            | 31,3                         |
| Síndrome Psiquiátrica                        | 24                         | 22,4                            | 35,8                         |
| Síndrome Convulsiva                          | 27                         | 25,2                            | 40,3                         |
| Outras Manifestações                         | 17                         | 15,9                            | 25,4                         |
| ♦ Cefaléia                                   | 14                         | 13,1                            | 20,9                         |
| ♦ Meningite Asséptica                        | 4                          | 3,7                             | 6,0                          |
| Manifestações Focais                         | 21                         | 19,6                            | 31,3                         |
| ♦ Neuropatia Craniana                        | 6                          | 5,6                             | 8,9                          |
| ♦ AVC  | 20                         | 18,7                            | 29,8                         |
| ♦ Acidente Vascular Transitório              | 2                          | 1,9                             | 3,0                          |
| ♦ Mielopatia Transversa                      | 3                          | 2,8                             | 4,5                          |
| ♦ Alterações do Movimento                    | 3                          | 2,8                             | 4,5                          |
| Sistema Nervoso Periférico                   |                            |                                 |                              |
| ♦ Polineuropatia                             | 11                         | 10,3                            | 16,4                         |

#### **4.1.2.4.1 DESCRIÇÃO DOS DIVERSOS QUADROS NEUROPSIQUIÁTRICOS DO SNC**

##### **4.1.2.4.1.1 MANIFESTAÇÕES DIFUSAS ORGÂNICAS DO SNC**

Os quadros neurológicos orgânicos ocorreram em 21 lúpicos (19,6%), concorrendo com 31,3% de todas as MNP. Alterações cognitivas leves e limitadas foram encontradas em 6 lúpicos (5,6%) e alterações globais em 15 (14%), com demência (9 casos) e alterações da consciência, estupor ou coma (6 casos).

##### **4.1.2.4.1.2 SÍNDROME PSIQUIÁTRICA**

Quadros psiquiátricos causados pelo LES ocorreram em 24 pacientes (22,4%) e correspondiam a 35,8% das MNP. Psicose foi o quadro mais freqüente, em 20 (18,7%) e 4 pacientes apresentaram depressão (3,7%). Cinco pacientes (4,7%) tentaram o suicídio.

##### **4.1.2.4.1.3 SÍNDROME CONVULSIVA**

A convulsão foi o sintoma neurológico mais freqüente no LES, observada em 27 pacientes (25,2%) e perfazendo 40,3% de todas as MNP.

O quadro convulsivo era recente em 18 (16,8%), recorrente em 6 (5,6%) e, 3 pacientes (2,8%) apresentavam história progressiva de convulsão sem repetição das crises. Em nenhum caso havia história de convulsão antes do início do LES.

A crise tônico-clônica generalizada foi a mais comum, em 17 pacientes (15,9%); 3 eventos iniciaram com crise parcial que generalizou e um evento desencadeou estado de mal epiléptico. A crise parcial sem generalização ocorreu em 10 (9,3%).

#### **4.1.2.4.1.4 MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS FOCAIS**

Quadros neurológicos focais ocorreram em 21 pacientes lúpicos (19,6%). Dos 20 pacientes que desenvolveram acidente vascular cerebral (AVC), apenas 12 apresentavam sintomas focais (11,2%). Estes sintomas foram também encontrados em dois pacientes que sofreram acidente vascular cerebral transitório (2,8%), em 3 que apresentaram coréia (2,8%), em 3 com mielopatia transversa (2,8%) e em 6 com neuropatia craniana (5,6%). Vários destes sintomas associados ocorreram em 5 pacientes (4,7%).

#### **ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL**

O AVC foi o quadro do tipo focal mais freqüente entre os lúpicos. Ocorreu em 20 pacientes (18,7%), era decorrente de lesão arterial e, foi isquêmico em 17 pacientes (15,9%) e hemorrágico em 3 (2,8%). Entre os AVC hemorrágicos, dois eram parenquimatosos, dos quais um foi consequência da transformação hemorrágica de infarto isquêmico e, um paciente apresentava hemorragia subaracnóidea.

#### **ALTERAÇÃO DO MOVIMENTO**

A coréia foi a única alteração do movimento no LES, encontrada em 3 pacientes (2,8%), com quadro bilateral em um paciente e unilateral em dois.

#### **MIELOPATIA TRANSVERSA**

Três lúpicos (2,8%) apresentaram mielopatia transversa. O quadro clínico do primeiro foi de tetraplegia, hiperreflexia, alterações esfinterianas e lesão com aspecto isquêmico no bulbo e na medula cervical na RM. O segundo apresentou déficit sensitivo no nível T6, paralisia dos membros inferiores e distúrbios esfinterianos, com mielografia normal. Paraparesia e parestesia nos membros inferiores, distúrbios esfinterianos e mielografia normal foi o quadro do terceiro, o único que se recuperou parcialmente. Todos os pacientes sobreviveram. O terceiro paciente apresentou neurite óptica dois anos antes do quadro de mielopatia transversa e o primeiro, episódio de coréia também em época anterior.

#### **NEUROPATIA CRANIANA**

Seis pacientes (5,6%) apresentaram neuropatia craniana. Havia comprometimento do nervo óptico em 3 (2,8%), do nervo trigêmeo em um (0,9%), do nervo facial em um (0,9%) e do nervo oculomotor em um (0,9%).

#### **4.1.2.4.1.5 OUTRAS MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DO SNC**

Outros tipos de manifestações neurológicas ocorreram em 17 pacientes (15,9%). A cefaléia tensional ou vascular foi encontrada em 14 (13,1%), perfazendo 20,9% dos sintomas de origem neurológica e a meningite asséptica ocorreu em 4 lúpicos (3,7%). Um paciente apresentou os dois quadros, em épocas diferentes. Pseudotumor cerebral, esclerose lupóide e hidrocefalia de pressão normal não foram observados.

#### **4.1.2.4.2 QUADROS DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO**

A polineuropatia periférica foi a única manifestação do sistema nervoso periférico no LES, observada em 11 pacientes (10,3%). Era sensitiva em 8, sensitivomotora em 2 e motora em 1.

#### **4.1.2.4.3 EVOLUÇÃO DAS MNP DO LES E SUA ASSOCIAÇÃO COM FATORES DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS**

As MNP não ocorreram como sintoma inicial do LES. Sintomas diversos, simultâneos ou em ocasiões diferentes, foram observados em 35 (32,7%).

Os quadros neuropsiquiátricos que se apresentaram como únicos entre os lúpicos foram: a síndrome psiquiátrica, em 10,3% dos pacientes; a convulsão, em 3,7%; o AVC em 6,5%; e as manifestações orgânicas difusas, em 2,8%.

Houve recorrência dos quadros neuropsiquiátricos em 14 pacientes (13,1%). Os quadros que mais se repetiram foram a convulsão (em 5,6%), os surtos psicóticos (em 3,7%) e os AVC (em 3,7%).

As MNP do LES ocorreram nos primeiros 5 anos da evolução da doença em 42,1% dos pacientes. Apresentaram-se antes dos 5 anos, 62,9% dos quadros convulsivos, 80,9% das alterações focais, 71,4% dos episódios de cefaléia lúpica, 66,7% das manifestações cerebrais difusas e 54,2% dos quadros psiquiátricos.

A doença lúpica encontrava-se ativa em 92,5% dos pacientes com MNP, em proporção significativamente maior ( $p < 0,01$ ) do que entre os sem MNP, onde havia atividade em 70%. No momento da realização da TC, 53 (49,5%) preenchiam os critérios de atividade do LES no sistema nervoso.

As MNP recentes associaram-se significativamente à doença em atividade na pele (com eritema malar, fotossensibilidade, alopecia e ulceração da mucosa) e, à presença de alterações hematológicas, principalmente à plaquetopenia. Houve menor incidência e anticorpo anti-La entre estes pacientes (TABELA 6).

TABELA 6. ASSOCIAÇÃO ENTRE AS MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS (MNP) RECENTES COM A ATIVIDADE DA DOENÇA

| FATORES CLÍNICOS AGUDOS  | SEM MNP RECENTES<br>(N = 54) |       | COM MNP RECENTES<br>(N = 53) |       | P   |
|--------------------------|------------------------------|-------|------------------------------|-------|-----|
| LESÃO CUTÂNEA            | 9                            | 16.7% | 20                           | 37.7% | *   |
| ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS | 6                            | 11.1% | 24                           | 45.3% | *** |
| ANTICORPO ANTI-LA        | [18]5                        | 27.8% | [35]2                        | 5.5%  | *   |

\*  $p < 0,05$

\*\*\*  $p < 0,001$

[ ] NÚMERO DE PACIENTES EXAMINADOS

Entre os lúpicos com quadros neurológicos difusos orgânicos houve freqüência significativamente maior de leucopenia, de febre e de convulsão e, menor freqüência de artrite ou artralgia. (TABELA 7).

TABELA 7. *FATORES CLÍNICOS ASSOCIADOS AOS QUADROS NEUROLÓGICOS ORGÂNICOS NO LES*

| FATORES CLÍNICOS  | SEM QUADROS NEUROLÓGICOS ORGÂNICOS (N = 86) |            | COM QUADROS NEUROLÓGICOS ORGÂNICOS (N = 21) |               | P   |
|-------------------|---|------------|---|---------------|-----|
| LEUCOPENIA        | 25  | 29.1%      | 13  | 61.9%         | *   |
| FEBRE             | 10  | 11.6%      | 8   | 38.1%         | **  |
| CONVULSÃO         | 15  | 17.4%      | 12  | 57.1%         | *** |
| ARTRITE/ARTRALGIA | 81  | 94.2%      | 15  | 71.4%         | **  |
|                   |   | * p < 0,05 | ** p < 0,01                                 | *** p < 0,001 |     |

Os pacientes com psicose mostraram associação deste quadro com a febre e o fator reumatóide (FR). (TABELA 8).

TABELA 8. *FATORES CLÍNICOS ASSOCIADOS À PSICOSE NO LES*

| FATORES CLÍNICOS | SEM PSICOSE (N = 92) |            | COM PSICOSE (N = 15)               |       | P |
|------------------|----------------------|------------|------------------------------------|-------|---|
| FEBRE            | 16                   | 14.4%      | 6                                  | 40.0% | * |
| FR POSITIVO      | [24] 9               | 37.5%      | [8] 7                              | 87.5% | * |
|                  |                      | * p < 0,05 | [ ] NÚMERO DE PACIENTES EXAMINADOS |       |   |

Os pacientes com convulsão mostraram maior incidência de comprometimento renal ativo, de plaquetopenia e de manifestações neurológicas orgânicas difusas. A septicemia foi mais freqüente entre eles. (TABELA 9).

TABELA 9. *FATORES CLÍNICOS ASSOCIADOS À CONVULSÃO NO LES*

| FATORES CLÍNICOS               | SEM CONVULSÃO (N = 92) |             | COM CONVULSÃO (N = 15) |       | P   |
|--------------------------------|------------------------|-------------|------------------------|-------|-----|
| COMPROMETIMENTO RENAL ATIVO    | 39                     | 48.7%       | 23                     | 85.2% | **  |
| PLAQUETOPENIA                  | 22                     | 27.5%       | 16                     | 59.2% | **  |
| QUADROS NEUROLÓGICOS ORGÂNICOS | 9                      | 11.2%       | 12                     | 44.4% | *** |
| SEPTICEMIA                     | 8                      | 10.0%       | 12                     | 44.4% | *** |
|                                |                        | ** p < 0,01 | *** p < 0,001          |       |     |

Nos pacientes com quadros focais recentes, as lesões cutâneas e a positividade do FAN foram menos frequentes que nos pacientes sem MNP focais. (TABELA 10).

TABELA 10. *FATORES CLÍNICOS ASSOCIADOS ÀS MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS FOCAIS (MNF) RECENTES NO LES*

| FATORES CLÍNICOS     | LES SEM MNF<br>(N = 86) |       | LES COM MNF<br>RECENTES (N = 15) |       | P |
|----------------------|-------------------------|-------|----------------------------------|-------|---|
| LESÃO CUTÂNEA DO LES | 83                      | 96.5% | 12                               | 80.0% | * |
| FAN POSITIVO         | 83                      | 96.5% | 12                               | 80.0% | * |

\* P < 0,05

A neuropatia craniana associou-se à coréia em 2 pacientes e à neuropatia periférica em 3 pacientes. Um paciente apresentou neuropatia óptica, dois anos antes do quadro de mielopatia transversa, determinando um quadro de síndrome de Devic.

O exame do LCR encontrava-se alterado em 14 pacientes com MNP (20,9%), e em 13 dos sem MNP (26%), sem diferenças estatísticas significativas. Seu resultado foi inespecífico, com aumento de proteínas e da celularidade, principalmente às custas de linfócitos e sua utilidade limitou-se à exclusão dos processos infecciosos meníngeos e ao auxílio nos diagnósticos de hemorragia subaracnóidea e de mielopatia transversa, onde mostrava também baixas taxas de glicose. O eletroencefalograma (EEG) estava alterado em 9 pacientes com MNP (13,4%) e em 2 pacientes (4%) sem MNP, sem resultados conclusivos.

Não houve associação de sexo, raça, idade dos pacientes ou idade de início do LES com a presença de qualquer tipo de MNP.

#### 4.1.2.5 INFECÇÃO E OUTRAS COMPLICAÇÕES NO LES

Algum tipo de infecção complicou o quadro de 86 lúpicos.

Infecções graves, que necessitaram de terapia intravenosa, ocorreram 71 vezes em 47 pacientes (43,9%). A pneumonia, com 52 episódios em 37 pacientes (34,6%) e a septicemia (18,7%) foram as mais frequentes. A infecção do SNC acometeu 12 pacientes, com meningite em 9 (8,4%) e abscesso cerebral em 3 (2,8%). A endocardite foi observada em 3 lúpicos (2,8%).

Infecções mais leves ocorreram 165 vezes em 80 pacientes (74,8%). As mais freqüentes foram as dos tratos urinário, gastrointestinal e as da pele. (TABELA 11).

TABELA 11. *FREQUÊNCIA DAS INFECÇÕES NO LES*

| LOCAL                             | Nº DE PACIENTES | %    |
|-----------------------------------|-----------------|------|
| INFECÇÕES LEVES                   | 80              | 74,8 |
| ♦ RINS E VIAS COLETORAS           | 52              | 48,6 |
| ♦ GASTROINTESTINAL                | 42              | 39,2 |
| ♦ PELE E SUBCUTÂNEO               | 33              | 30,8 |
| ♦ SEIOS DA FACE, OUVIDOS OU OLHOS | 18              | 16,8 |
| ♦ OUTRAS                          | 9               | 8,4  |
| INFECÇÕES GRAVES                  | 47              | 43,9 |
| ♦ RESPIRATÓRIA                    | 37              | 34,6 |
| ♦ SEPTICEMIA                      | 20              | 18,7 |
| ♦ SNC                             | 12              | 11,2 |
| ♦ ENDOCARDITE                     | 3               | 2,8  |

Complicações devidas à terapêutica, excluídas as infecções, ocorreram em 42 lúpicos (39,2%). A alteração na crase sangüínea foi a mais freqüente, tendo ocorrido em 14,9% dos pacientes. As complicações hemorrágicas aconteceram em 10 pacientes (9,3%) e a farmacodermia em 9 (8,4%). (TABELA 12).

As alterações neurológicas e psiquiátricas secundárias à corticoterapia, à HAS e aos distúrbios metabólico e do equilíbrio hidroeletrólítico, foram observadas em 10 pacientes (9,3%).

Um paciente desenvolveu neuropatia do 8º nervo craniano e dois pacientes (1,9%) apresentaram depressão, ansiedade, irritabilidade e insônia, quadros atribuídos à corticoterapia e que reverteram com a descontinuidade e a diminuição das doses, que já eram menores do que 40mg/dia. Não se observou psicose causada por esse tratamento.

A HAS levou 2 pacientes ao coma e causou convulsão em 5. Encefalopatia urêmica, revertida por diálise, foi observada em um paciente, e infarto isquêmico cerebral, após parada cardiorrespiratória, em outro.

TABELA 12. *COMPLICAÇÕES NOS LÚPICOS, DECORRENTES DA TERAPÉUTICA  
OU DE OUTROS QUADROS*

| TIPO DE COMPLICAÇÃO                   | Nº DE PACIENTES | %    |
|---------------------------------------|-----------------|------|
| ALTERAÇÕES DA CRASE SANGÜÍNEA         | 16              | 14,9 |
| COMPLICAÇÃO HEMORRÁGICA               | 10              | 9,3  |
| FARMACODERMIA                         | 9               | 8,4  |
| OUTRAS COMPLICAÇÕES                   | 16              | 14,9 |
| ALTERAÇÃO NEUROLÓGICA OU PSIQUIÁTRICA | 10              | 9,3  |

#### 4.1.2.6 ÓBITOS NO LES

Vinte pacientes (18,7%) evoluíram para o óbito. A causa mais freqüente foi a infecção, principal responsável em 9 casos (8,4%) e causa associada a outras em 3 casos (2,8%). O comprometimento do SNC pelo LES foi a causa principal do óbito em 6 pacientes (5,6%). Complicação de ordem hemorrágica causou um óbito (0,9%) e crise hipertensiva, outro (0,9%).

O LES estava ativo em 95% dos que faleceram e os dados clínicos que se associaram aos óbitos foram a doença ativa neurológica (em 17,  $p < 0,001$ ); a doença renal ativa (em 17,  $p < 0,05$ ); a serosite ativa (em 8,  $p < 0,01$ ); a febre (em 8,  $p < 0,01$ ); e as alterações hematológicas (em 13,  $p < 0,001$ ), como anemia (em 8,  $p < 0,05$ ), leucopenia (em 12,  $p < 0,01$ ) e plaquetopenia (em 13,  $p < 0,001$ ).

Houve 5,4 vezes mais óbitos quando o quadro neuropsiquiátrico estava presente (26,9% vs. 5%,  $p < 0,05$ ). Os pacientes com quadros neurológicos difusos orgânicos, apresentaram 5 vezes mais óbitos (52,4% vs. 10,5%,  $p < 0,001$ ), os com convulsão, 5,5 vezes mais óbitos (48,1% vs. 8,7%,  $p < 0,001$ ) e os com manifestações neurológicas focais do SNC, 2,7 vezes mais óbitos (38,1% vs. 13,9%,  $p < 0,05$ ).

A morte ocorreu dentro de um período que variou de 1 a 120 meses de doença, em média aos 45 meses. Nove pacientes (8,2%) faleceram no primeiro ano de evolução do LES; 70% dos óbitos ocorreram antes de 5 anos de evolução.

As causas de óbito no primeiro ano de doença foram: o comprometimento nervoso pelo LES (4 pacientes), a infecção (3 pacientes) e a associação dos dois quadros (2 pacientes). Com mais de 5 anos de doença foram: a infecção (4 pacientes), o comprometimento nervoso pelo LES (1 paciente) e a crise hipertensiva (1 paciente).

A idade média dos pacientes que faleceram era de 32,2 anos e a idade de início da doença entre os lúpicos que faleceram era de 28,7 anos, a mesma dos que permaneceram vivos.

#### 4.1.2.7 RESUMO DOS RESULTADOS CLÍNICOS NOS PACIENTES LÚPICOS

1. O LES ocorreu predominantemente em mulheres caucasóides e jovens, na 4ª década de vida.
2. As lesões dermatológicas foram o achado mais freqüente (94,4%), em especial a alopecia, o eritema malar e a fotossensibilidade. Foram também freqüentes as manifestações articulares (89,7%), a manifestação renal (76,6%), as alterações da crase sangüínea (57,9%), a HAS (45,8%), a serosite (42,0%) e o fenômeno de Raynaud (41,1%). Entre os sintomas gerais, predominou a febre (55,1%). Vasculite cutânea e lesões cardiopulmonares ocorreram em cerca de 30%.
3. Dentre as alterações laboratoriais, FAN positivo (94,4%), anticorpos anti-Ro (64,6%), anti-Sm (55,8%), anti-RNP (48,4%), anti-ENA (44,4%) e anti-DNA (40%) foram as mais encontradas. Baixos níveis de complemento sangüíneo (66,7%), presença de células LE (55,6%) e fator reumatóide positivo (48,5%) foram também freqüentes.
4. Quadros neurológico ou psiquiátrico causados pelo LES ocorreram em 67 pacientes (62,6%). A convulsão (25,2%), os quadros neurológicos focais (19,6%), as manifestações cerebrais difusas orgânicas (19,6%), a cefaléia (13,1%) e a polineuropatia periférica (10,3%) foram os quadros mais freqüentes. A síndrome psiquiátrica também ocorreu com freqüência alta (22,4%). A neuropatia craniana (5,6%), a meningite asséptica (3,7%), a mielopatia transversa (2,8%) e os distúrbios do movimento (2,8%) foram mais raros.

Quadros neuropsiquiátricos diversos simultâneos, ou diferentes quadros neuropsiquiátricos em ocasiões distintas, afetaram 32,7%. Houve recorrências dos sintomas em 13,1% e repetiram-se mais a convulsão, os surtos psicóticos e o AVC. Os eventos que ocorreram isoladamente foram principalmente a síndrome psiquiátrica e o AVC. As MNP do LES ocorreram quando a doença lúpica estava ativa (92,5%) e em 67,2% delas, nos primeiros 5 anos de evolução da doença.

As MNP foram mais freqüentes nos pacientes com a doença ativa, manifestada por lesões cutâneas, alterações hematológicas e, em alguns casos, febre. A convulsão foi mais freqüente nos pacientes com nefrite e com alterações cognitivas. Os pacientes com infecções graves apresentaram mais convulsão. As alterações cognitivas e focais ocorreram com menor freqüência nos lúpicos com manifestações articulares e cutâneas, respectivamente. Houve associação negativa do anticorpo anti-La com as MNP. Os quadros de psicose associaram-se à presença do FR e os quadros focais foram mais freqüentes entre os lúpicos com FAN negativo.

Os quadros neurológicos decorrentes de outras causas que não o LES no sistema nervoso, ocorreram em 20,6%. Foram causadas pela infecção (11,2%) e, por complicação do LES em outros órgãos ou pelo tratamento (9,3%). Quadro psiquiátrico causado pela corticoterapia foi raro (1,9%) e, provavelmente a corticoterapia foi responsável por um caso de neuropatia craniana.

5. O LES estava ativo em 84,1% dos lúpicos, com doença renal em atividade (57,9%), doença nervosa em atividade (49,5%), alterações da crase sangüínea (28%) e alteração cutânea (27,1%). Atividade imunológica, com presença anticorpos anti-DNA e/ou complemento baixo, foi notada em 30,8%.

6. A infecção ocorreu em 80,4% dos lúpicos e era grave em 43,9%. Infecções do trato urinário (48,6%), gastrointestinal (39,2%), respiratório (34,6%), da pele (30,8%) e septicemia (18,7%) foram as mais freqüentes. As complicações secundárias à terapia, HAS, distúrbios hidroeletrólíticos ou outros, foram freqüentes (39,2%).

7. O óbito ocorreu em 18,7% dos lúpicos. Foram causas principais: a infecção (60%), isolada ou associada a outras causas, e o comprometimento do sistema nervoso pelo LES (30%). Os pacientes lúpicos que faleceram tinham em média 32,2 anos; 70% deles faleceram antes dos 5 anos de doença.

As condições clínicas que pioraram o prognóstico do LES foram os comprometimentos neurológico e renal ativos, a serosite aguda, a febre e as alterações hematológicas, em especial a plaquetopenia. Os lúpicos com MNP foram a óbito em proporção 5,4 vezes maior que os demais e os quadros que associaram-se a pior prognóstico foram a convulsão (5,5 vezes mais óbitos), a manifestação cerebral difusa orgânica (5 vezes mais óbitos) e as manifestações neurológicas focais (2,7 vezes mais óbitos).

#### 4.2 ANÁLISE DOS RESULTADOS DA TC DE CRÂNIO, COMPARADOS ÀS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO LES, AO TRATAMENTO, À EVOLUÇÃO E AO ÓBITO

Dentre os 196 exames de TC de Crânio, 78 (39,8%) foram normais e 118 (60,2%) anormais. Os resultados distribuídos pelos grupos, encontram-se na TABELA 13.

TABELA 13. *ACHADOS DA TC DE CRÂNIO, DISTRIBUÍDOS PELOS GRUPOS*

| GRUPOS | TC NORMAL | TC ANORMAL | TOTAL |
|--------|-----------|------------|-------|
| 1      | 38 76,0%  | 12 24,0%   | 50    |
| 2      | 17 43,6%  | 22 56,4%   | 39    |
| 3      | 23 21,5%  | 84 78,5%   | 107   |
| TOTAL  | 78 39,8%  | 118 60,2%  | 196   |

No grupo 1, houve anormalidades radiológicas em 24%, com atrofia cerebral em 9 pacientes, calcificação intracraniana em 4, e um indivíduo apresentou as duas alterações.

No grupo 2, ocorreram alterações radiológicas em 56,4%, registrando-se 19 casos de atrofia cerebral, 8 de calcificações intracranianas, sendo que 5 pacientes apresentaram os dois achados.

No grupo 3, as alterações radiológicas ocorreram em 84 pacientes (78,5%). As alterações na TC do crânio, observadas no LES, encontram-se na TABELA 14.

TABELA 14. RESULTADOS DA TC DE CRÂNIO NOS LÚPICOS

| TC DE CRÂNIO<br>RESULTADOS   | LES COM MNP<br>(N=67) |       | LES SEM MNP<br>(N=40) |       | TOTAL<br>(N=107) |       |
|------------------------------|-----------------------|-------|-----------------------|-------|------------------|-------|
| Normal                       | 10                    | 14,9% | 13                    | 32,5% | 23               | 21,5% |
| Atrofia Cerebral             | 46                    | 68,6% | 22                    | 55,0% | 68               | 63,6% |
| Atrofia Superficial Cerebral | 45                    | 67,1% | 21                    | 52,5% | 66               | 61,7% |
| Alargamento Ventricular      | 25                    | 37,3% | 4                     | 10,0% | 29               | 27,1% |
| Acidente Vascular Cerebral   | 17                    | 25,4% | 3                     | 7,5%  | 20               | 18,7% |
| Lesão Hipodensa Cerebral     | 8                     | 11,9% | 4                     | 10,0% | 12               | 11,2% |
| Calcificação Cerebral        | 13                    | 19,4% | 7                     | 17,5% | 20               | 18,7% |
| Abscesso Cerebral            | 2                     | 3,0%  | -                     | -     | 2                | 1,9%  |
| Meningite                    | 1                     | 1,5%  | -                     | -     | 1                | 0,9%  |

As alterações radiológicas ocorreram com frequência significativamente maior nos pacientes com LES, se comparados aos do grupo 2 ( $p<0,05$ ), ou aos do grupo 1 ( $p<0,001$ ). Os pacientes do grupo 2 também apresentaram maior frequência de alterações radiológicas quando comparados aos do grupo 1 ( $p<0,01$ ).

A TC foi anormal em 27 (67,5%) dos 40 lúpicos que nunca haviam apresentado qualquer MNP e em 57 (85,1%) dos 67 lúpicos com quadro clínico neurológico ou psiquiátrico. As alterações da TC craniana foram significativamente mais frequentes apenas quando as MNP estavam ativas (88,5%,  $p<0,05$ ). (TABELA 15).

TABELA 15. ALTERAÇÕES TOMOGRÁFICAS E MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS NO LES

| QUADRO NEUROPSIQUIÁTRICO | LES (N=107) | TC NORMAL (N=23) |       | TC ANORMAL (N=84) |       | P  |
|--------------------------|-------------|------------------|-------|-------------------|-------|----|
| NUNCA OCORRIDO           | 40          | 13               | 32,5% | 27                | 67,5% | NS |
| PRESENTE                 | 67          | 10               | 14,9% | 57                | 85,1% | NS |
| ♦ INATIVO                | 15          | 4                | 26,7% | 11                | 73,3% | NS |
| ♦ ATIVO                  | 52          | 6                | 11,5% | 46                | 88,5% | *  |

NS - NÃO SIGNIFICATIVO      \*P < 0,05

## 4.2.1 ATROFIA CEREBRAL

### 4.2.1.1 INCIDÊNCIA

A atrofia cerebral foi o achado tomográfico mais freqüente, tendo sido encontrada em 96 (49%) dos 196 indivíduos examinados nos 3 grupos.

No grupo 1, a atrofia cerebral foi encontrada em 9 indivíduos (18%), superficial e de grau leve em todos.

No grupo 2, a sua incidência foi bem maior: encontrada em 19 pacientes (48,7%), era leve em 17 (43,6%) e moderada em 2 (5,1%). A atrofia era superficial em 15 (38,5%) e superficial e central em 4 (10,2%).

No grupo 3, a atrofia cerebral ocorreu em 68 pacientes (63,6%), sendo leve em 45 (42,1%) e moderada em 23 (21,5%). A atrofia era superficial em 39 (36,4%), superficial e central em 27 (25,2%) e central em 2 (1,9%).

A atrofia cerebral localizava-se na fossa posterior em 49 lúpicos (45,8%) onde foi predominantemente de grau leve.

Na fossa supratentorial, a atrofia cerebral comprometeu 58 lúpicos (54,2%) e foi de grau leve (38,3%) ou moderado (15,9%).

A comparação entre o grupo 1 e todos os pacientes que tomavam corticosteróides (grupos 2 e 3) mostrou associação significativa da corticoterapia com a atrofia cerebral. (TABELA 16).

Ao comparar a presença de atrofia cerebral entre os grupos, houve diferenças significativas entre os grupos 1 e 2 ( $p < 0,01$ ) e 1 e 3 ( $p < 0,001$ ), com incidência significativamente maior da atrofia cerebral no grupos que faziam uso da corticoterapia e com proporção ainda maior entre os pacientes lúpicos. No entanto, quando a presença de atrofia cerebral foi observada apenas entre aqueles que tomavam corticosteróides (grupos 2 e 3), não houve diferença estatística significativa da comparação da sua freqüência entre estes grupos. (TABELA 16).

Todavia, se a amostra fosse de 160 pacientes com LES e de 59 pacientes com corticoterapia sem doença lúpica, mantida a mesma proporção das percentagens, a presença de atrofia seria significativamente maior no grupo dos lúpicos.

TABELA 16. COMPARAÇÃO DA ATROFIA CEREBRAL ENCONTRADA NOS GRUPOS

| GRUPOS | SEM ATROFIA CEREBRAL<br>(N=100) |       | COM ATROFIA CEREBRAL<br>(N=96) |       | P   |
|--------|---------------------------------|-------|--------------------------------|-------|-----|
| 1      | 41                              | 82,0% | 9                              | 18,0% | **  |
| 2      | 20                              | 51,3% | 19                             | 48,7% |     |
| 1      | 41                              | 82,0% | 9                              | 18,0% | *** |
| 3      | 39                              | 36,4% | 68                             | 63,6% |     |
| 2      | 20                              | 51,3% | 19                             | 48,7% | NS  |
| 3      | 39                              | 36,4% | 68                             | 63,6% |     |
| 1      | 41                              | 82,0% | 9                              | 18,0% | *** |
| 2 e 3  | 59                              | 40,4% | 87                             | 59,6% |     |

NS - NÃO SIGNIFICATIVO      \*\*  $p < 0,01$     \*\*\*  $p < 0,001$

#### 4.2.1.2 FATORES DEMOGRÁFICOS

##### IDADE

No grupo 1, a idade média dos indivíduos com atrofia cerebral foi significativamente maior que a dos sem atrofia cerebral ( $p < 0,001$ ), demonstrando que entre os indivíduos hígidos a idade influencia no aparecimento deste achado.

Nos grupos 2 e 3, a atrofia cerebral ocorreu em faixa etária mais baixa e não houve diferença significativa da idade média entre os pacientes com ou sem atrofia cerebral. (TABELA 17).

TABELA 17. IDADE (§) E ATROFIA CEREBRAL

| GRUPOS | SEM ATROFIA CEREBRAL (N=100) | COM ATROFIA CEREBRAL (N=96) | P   |
|--------|------------------------------|-----------------------------|-----|
| 1      | 31,0 ± 7,7                   | 48,5 ± 6,7                  | *** |
| 2      | 39,3 ± 13,0                  | 43,1 ± 15,0                 | NS  |
| 3      | 30,1 ± 8,3                   | 30,4 ± 11,4                 | NS  |

§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM ANOS    NS - NÃO SIGNIFICATIVO    \*\*\*  $p < 0,001$

Separando os indivíduos pelo uso de corticosteróides e comparando a idade média com a presença ou a ausência da atrofia cerebral, observou-se que a idade não variou entre os indivíduos sem atrofia cerebral, enquanto que, entre os que a apresentavam, a idade foi significativamente maior na ausência da corticoterapia. (TABELA 18).

A corticoterapia, portanto, influiu no aparecimento da atrofia cerebral, uma vez que os indivíduos do grupo 1 a apresentaram em proporção muito menor e afastou-se a idade como fator etiológico da atrofia cerebral ocorrida nos grupos 2 e 3.

TABELA 18. IDADE (§) E A ATROFIA CEREBRAL, EM RELAÇÃO AO USO DA CORTICOTERAPIA

| GRUPOS | SEM ATROFIA CEREBRAL (N=100) | COM ATROFIA CEREBRAL (N=96) |
|--------|------------------------------|-----------------------------|
| 1      | 31,0 ± 7,7                   | 48,5 ± 6,7                  |
| 2 e 3  | 33,2 ± 10,9                  | 33,1 ± 13,2                 |
| p      | NS                           | ***                         |

§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM ANOS    NS - NÃO SIGNIFICATIVO    \*\*\* p<0,001

### RAÇA E SEXO

Não houve influência da raça no aparecimento da atrofia cerebral relacionada à involução senil, à corticoterapia ou ao LES. (TABELA 19).

Na comparação de sexo com atrofia cerebral, não houve associação significativa entre estes fatores nos grupos 1 e 3. No grupo 2, a atrofia cerebral predominou no sexo masculino (p<0,05).

TABELA 19. RAÇA, SEXO E ATROFIA CEREBRAL

| GRUPOS | ATROFIA CEREBRAL | RAÇA<br>(CAUCASÓIDE : NÃO CAUCASÓIDE) |   | P  | SEXO<br>(FEMININO : MASCULINO) |    | P |    |    |
|--------|------------------|---------------------------------------|---|----|--------------------------------|----|---|----|----|
|        |                  |                                       |   |    |                                |    |   |    |    |
| 1      | Presente         | 7                                     | : | 2  | NS                             | 9  | : | 0  | NS |
|        | Ausente          | 33                                    | : | 8  |                                | 31 | : | 10 |    |
| 2      | Presente         | 15                                    | : | 4  | NS                             | 12 | : | 7  | *  |
|        | Ausente          | 12                                    | : | 8  |                                | 19 | : | 1  |    |
| 3      | Presente         | 57                                    | : | 11 | NS                             | 64 | : | 4  | NS |
|        | Ausente          | 29                                    | : | 10 |                                | 36 | : | 3  |    |

NS - NÃO SIGNIFICATIVO    \* P < 0,05

#### 4.2.1.3 IDADE DE INÍCIO E DURAÇÃO DO LES

A idade média de início da doença lúpica e o tempo de duração da doença não mostraram variações significativas entre os lúpicos com ou sem atrofia cerebral. (ANEXO 1).

O LES apresentava menos de 5 anos de duração em 63,2% dos pacientes com atrofia cerebral e mais de 5 anos em 36,8%, distribuição semelhante à dos lúpicos sem atrofia cerebral. (ANEXO 2).

#### 4.2.1.4 TRATAMENTO CORTICOTERÁPICO

O tratamento corticoterápico empregado nos 3 meses que antecederam a observação foi significativamente mais intenso nos lúpicos. (TABELA 20).

TABELA 20. DOSAGEM E DURAÇÃO DO TRATAMENTO CORTICOTERÁPICO NOS GRUPOS 2 E 3

| CORTICOTERAPIA             | GRUPO 2 (N=39)  | GRUPO 3 (N=107) | P  |
|----------------------------|-----------------|-----------------|----|
| DOSE NOS 3 MESES (§§§)     | 2,105 ± 1,003   | 2,926 ± 1,949   | *  |
| DOSE TOTAL (§§§)           | 19,276 ± 17,605 | 19,712 ± 24,096 | NS |
| DURAÇÃO DO TRATAMENTO (§§) | 29,5 ± 28,0     | 23,7 ± 28,9     | NS |

§§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM MESES      §§§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM GRAMAS  
NS - NÃO SIGNIFICATIVO      \* P < 0,05

No grupo 2 ou no grupo 3, as variáveis do tratamento corticoterápico não se modificaram com a presença da atrofia cerebral. Quando a mesma análise foi realizada em todos os pacientes com corticoterapia (grupos 2 e 3), as variáveis do tratamento também não se modificaram com a presença da atrofia cerebral. (ANEXOS 3, 4 E 5).

Os pacientes que receberam corticosteróides apresentaram mais atrofia cerebral que o grupo-controle e ela era mais intensa entre os lúpicos do que entre os usuários de corticosteróides sem doença lúpica.

Uma vez que a diferença entre os grupos 1 e 2 é o uso de corticosteróides e, entre os grupos 2 e 3 é a presença do LES e, nas comparações entre o grupo 1 e os grupos 2 e 3 houve maior proporção da atrofia cerebral nos dois últimos e, entre os grupos 2 e 3, essa proporção mostrou-se semelhante, os resultados indicam que a terapêutica com corticosteróides teve maior influência que o LES na etiologia da atrofia cerebral.

O coeficiente de correlação entre a atrofia cerebral e a corticoterapia foi significativo. O coeficiente de determinação foi de 13,33%, significando que a determinação de haver ou não atrofia cerebral dependeu em 13,33% dos corticosteróides.

Quanto à dosagem, os pacientes do grupo 3 utilizaram-na maior. Este aumento, porém, não foi significativo para a presença da atrofia cerebral, comparando-se com o grupo 2. Mesmo aumentando a amostra em 2,5 vezes, a média de dose de corticosteróides nos 3 meses que antecederam a observação continuaria semelhante nos 2 grupos e não seria significativa para a presença da atrofia cerebral.

A intensidade da atrofia cerebral independeu da dose de corticosteróides utilizada nos 3 meses, da dose total ou do tempo de duração do tratamento. (TABELA 21).

TABELA 21. *TRATAMENTO CORTICOTERÁPICO NOS GRUPOS 2 E 3 E INTENSIDADE DA ATROFIA CEREBRAL*

| <b>CORTICOTERAPIA</b>      | <b>ATROFIA CEREBRAL LEVE<br/>(N = 62)</b> | <b>ATROFIA CEREBRAL<br/>MODERADA (N = 25)</b> | <b>P</b> |
|----------------------------|---|---|----------|
| DOSE NOS 3 MESES (§§§)     | 2,529 ± 1,653                             | 3,245 ± 2,030                                 | NS       |
| DOSE TOTAL (§§§)           | 20,894 ± 28,826                           | 18,966 ± 17,338                               | NS       |
| DURAÇÃO DO TRATAMENTO (§§) | 25,7 ± 31,0                               | 21,9 ± 23,06                                  | NS       |

§§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM MESES

§§§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM GRAMAS

NS - NÃO SIGNIFICATIVO

#### 4.2.1.5 LES E A INTENSIDADE DA ATROFIA CEREBRAL

A doença lúpica influenciou de forma significativa na intensidade da atrofia cerebral. (TABELA 22).

TABELA 22. AÇÃO DO LES NO GRAU DE INTENSIDADE DA ATROFIA CEREBRAL

| ATROFIA CEREBRAL  | LES AUSENTE (N=89) |   | LES PRESENTE (N=107) |    | P |    |    |
|-------------------|--------------------|---|----------------------|----|---|----|----|
| AUSENTE VS. LEVE  | 61                 | : | 26                   | 39 | : | 45 | ** |
| LEVE VS. MODERADA | 26                 | : | 2                    | 45 | : | 23 | *  |

\* p<0,05 \*\* p<0,01

#### 4.2.1.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO LES E ATROFIA CEREBRAL

##### ALTERAÇÕES CLÍNICAS GERAIS E DOS RESULTADOS LABORATORIAIS

O LES estava ativo em 58 pacientes com atrofia cerebral (85,3%), em proporção semelhante aos demais.

Em 23 lúpicos com atrofia cerebral (33,8%), a lesão cutânea estava ativa e mostrou tendência a aparecer em maior proporção. Quando a atrofia cerebral era superficial, essa associação se fez presente (34,8% vs. 14,6%, p<0,05).

Houve associação negativa com o resultado positivo do VDRL (0% vs. 21,4%, p<0,01)

##### MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS

Entre os lúpicos com atrofia cerebral, 67,6% mostraram algum tipo de MNP, com frequência semelhante à dos demais. A convulsão ocorreu em maior proporção nestes pacientes e a associação deu-se, principalmente, quando a crise convulsiva era generalizada. (TABELA 23).

TABELA 23. ATROFIA CEREBRAL E MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS NO LES

| MNP                                 | SEM ATROFIA CEREBRAL<br>(N=39) |       | COM ATROFIA CEREBRAL<br>(N=68) |       | P  |
|-------------------------------------|--------------------------------|-------|--------------------------------|-------|----|
|                                     |                                |       |                                |       |    |
| CONVULSÃO                           | 4                              | 10,2% | 23                             | 33,8% | *  |
| ♦ CRISE TÔNICO-CLÔNICA GENERALIZADA | 2                              | 5,1%  | 15                             | 22,0% | *  |
| ♦ CRISE PARCIAL                     | 2                              | 5,1%  | 8                              | 11,8% | NS |

NS - NÃO SIGNIFICATIVO      \* P < 0,05

### INFECÇÃO E OUTRAS COMPLICAÇÕES DO LES

A atrofia cerebral não foi conseqüência da infecção, nem das outras complicações da doença lúpica. A infecção estava presente em 55 lúpicos com atrofia cerebral (80,9%) e outras complicações ocorreram em 29 pacientes (42,6%).

Complicação neurológica decorrente de crise hipertensiva, alteração metabólica ou drogas ocorreu em 9 lúpicos com atrofia cerebral (13,2%).

### ÓBITO

Quinze lúpicos com atrofia cerebral (22,0%) foram a óbito, em percentagem semelhante à observada naqueles sem atrofia cerebral.

#### 4.2.1.7 ATROFIA CEREBRAL E OUTROS ACHADOS RADIOLÓGICOS

No grupo 1, entre os 9 indivíduos com atrofia cerebral, um apresentava calcificação cerebral.

No grupo 2, entre os 19 com atrofia cerebral, foram observadas apenas calcificações patológicas intracerebrais em 5.

No grupo 3, entre os 68 lúpicos com atrofia cerebral, 14 (20,6%) apresentavam calcificações; as pequenas áreas cerebrais hipodensas na substância branca ou na cinzenta foram visibilizadas em 7 (10,3%); o infarto cerebral isquêmico ocorreu em 12 (17,6%) e a hemorragia cerebral foi encontrada em 2 (2,9%).

A única associação significativa da atrofia cerebral nos lúpicos foi com a seqüela de infarto cerebral (13,2% vs. 0%,  $p < 0,05$ ).

#### 4.2.1.8 EVOLUÇÃO

Novos exames de TC foram efetuados em 26 lúpicos com atrofia cerebral, após 1 mês a 4 anos do exame inicial, acompanhando um mesmo episódio clínico ou na vigência de novos.

Apenas um paciente mostrou melhora da atrofia cerebral, após 6 meses. Seu quadro clínico era de alterações cognitivas, que cessou, e a dose de corticosteróides foi paulatinamente reduzida de 60 mg/dia para 5 mg/dia (**FIGURA 4**).

A atrofia cerebral piorou em 10 pacientes (9,3%). Dentre estes, 7 apresentavam quadros clínicos graves e a dosagem de corticosteróides foi aumentada; em 3 pacientes, ela foi reduzida.

O quadro de atrofia cerebral permaneceu inalterado em 15 pacientes (14%), conforme os exames efetuados de 1 mês a 2 anos após o inicial. A corticoterapia permaneceu inalterada ou foi reduzida em 9, por melhora do quadro clínico, e, em 6 pacientes, foi aumentada.

Nos pacientes acompanhados, em geral, a acentuação da atrofia esteve ligada à piora da doença e, conseqüentemente, à utilização de maiores doses de corticosteróides para controlá-la.

#### 4.2.2 ATROFIA CEREBRAL SUPERFICIAL

A atrofia superficial, evidenciada pelo alargamento do espaço subaracnóideo, entrou como variável na análise da atrofia cerebral. Procurou-se estudá-la separadamente para verificar se havia algum fator específico que a causasse independentemente da atrofia central. No entanto, os resultados encontrados foram praticamente idênticos aos descritos na atrofia cerebral.

### 4.2.3 DILATAÇÃO DOS VENTRÍCULOS CEREBRAIS

#### 4.2.3.1 INCIDÊNCIA

A dilatação dos ventrículos cerebrais foi utilizada juntamente com a atrofia superficial na análise da atrofia cerebral. Apenas os pacientes dos grupos 2 e 3 a apresentaram e não houve diferença significativa de sua frequência entre os 2 grupos.

No grupo 2, 4 pacientes (10,2%) apresentaram-na com grau leve e um (2,6%), com grau moderado. No grupo 3, a dilatação ventricular era de grau leve em 21 (19,6%) e moderado em 8 (7,5%). (TABELA 24).

TABELA 24. *FREQÜÊNCIA DA DILATAÇÃO VENTRICULAR NOS GRUPOS*

| ASPECTO DA TC             | GRUPO 2 (N=39) |       | GRUPO 3 (N=107) |       |
|---------------------------|----------------|-------|-----------------|-------|
| VENTRÍCULOS NORMAIS       | 34             | 87,2% | 78              | 72,8% |
| DILATAÇÃO VENTRICULAR     | 5              | 12,9% | 29              | 27,1% |
| ♦ NÃO OBSTRUTIVA LEVE     | 4              | 10,2% | 21              | 19,6% |
| ♦ NÃO OBSTRUTIVA MODERADA | 1              | 2,6%  | 8               | 7,5%  |

#### 4.2.3.2 FATORES DEMOGRÁFICOS

A idade média nos 34 pacientes dos grupos 2 e 3 com dilatação ventricular era de 32,2 anos, semelhante à dos 112 pacientes sem ela, de 33,5 anos. A mesma semelhança ocorreu em cada um dos grupos. (ANEXO 6).

#### 4.2.3.3 IDADE DE INÍCIO E DURAÇÃO DO LES

A idade média de início do LES e a duração da doença não variaram significativamente frente à dilatação ventricular. (ANEXO 7).

#### 4.2.3.4 TRATAMENTO COM CORTICOSTERÓIDES

Entre os 34 pacientes com dilatação dos ventrículos cerebrais nos 2 grupos, as variáveis do tratamento (dose em 3 meses, dose total e tempo de terapia) não variaram significativamente em relação aos pacientes sem dilatação ventricular. O mesmo ocorreu quando a análise foi feita separadamente nos grupos, entre os pacientes com ou sem dilatação ventricular. (ANEXOS 8, 9 E 10).

Não houve influência das dosagens ou da duração da corticoterapia na intensidade da dilatação dos ventrículos. (ANEXO 11).

A doença lúpica também não agiu de forma efetiva no grau de intensidade da dilatação dos ventrículos cerebrais. (ANEXO 12).

#### 4.2.3.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO LES E DILATAÇÃO VENTRICULAR

##### ALTERAÇÕES CLÍNICAS GERAIS

Apenas a leucopenia, que ocorreu em 17 lúpicos com dilatação dos ventrículos, apresentou-se com incidência significativamente maior que nos pacientes sem dilatação ventricular (58,6% vs. 26,9%,  $p < 0,01$ ).

##### MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS DO LES

Os pacientes lúpicos com MNP exibiram ventrículos dilatados em maior proporção ( $p < 0,01$ ). Quando os ventrículos cerebrais encontravam-se dilatados, 86,2% dos lúpicos mostraram algum sintoma neurológico ou psiquiátrico, geralmente vários sintomas simultâneos ou sintomas diversos em épocas diferentes.

Os pacientes com dilatação dos ventrículos cerebrais apresentaram mais manifestações neurológicas difusas orgânicas e houve associação estatística significativa com coma e demência. Estes pacientes também mostraram mais quadros de convulsão (TABELA 25).

Dois pacientes com hemorragia intracraniana apresentaram dilatação ventricular.

TABELA 25. MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS DO LES E DILATAÇÃO VENTRICULAR

| MNP                                    | VENTRÍCULOS<br>NORMAIS (N=78) |       | DILATAÇÃO<br>VENTRICULAR (N=29) |       | P   |
|--|-------------------------------|-------|---------------------------------|-------|-----|
|  | N                             | %     | N                               | %     |     |
| PELO MENOS UM                          | 42                            | 53,8% | 25                              | 86,2% | **  |
| QUADROS NEUROLÓGICOS DIFUSOS ORGÂNICOS | 7                             | 9,0%  | 14                              | 48,3% | *** |
| ♦ COMA                                 | 2                             | 2,6%  | 5                               | 17,2% | *   |
| ♦ DEMÊNCIA                             | 2                             | 2,6%  | 6                               | 20,7% | **  |
| CONVULSÃO                              | 13                            | 16,7% | 14                              | 48,3% | **  |

\*p<0,05    \*\*p<0,01    \*\*\*p<0,001

#### 4.2.3.6 INFECÇÃO E OUTRAS COMPLICAÇÕES DO LES

Infecções graves (endocardite bacteriana, septicemia e meningite) associaram-se significativamente à presença de dilatação ventricular nos lúpicos. A hemorragia decorrente da terapêutica associou-se em percentagem significativa. (TABELA 26).

TABELA 26. COMPLICAÇÕES DO LES OU DO TRATAMENTO E DILATAÇÃO VENTRICULAR

| COMPLICAÇÃO                         | VENTRÍCULOS<br>NORMAIS (N=78) |       | DILATAÇÃO<br>VENTRICULAR (N=29) |       | P   |
|-------------------------------------|-------------------------------|-------|---------------------------------|-------|-----|
|                                     | N                             | %     | N                               | %     |     |
| HEMORRAGIA SECUNDÁRIA À TERAPÊUTICA | 4                             | 5,1%  | 6                               | 20,7% | *   |
| SEPTICEMIA                          | 8                             | 10,2% | 12                              | 41,4% | *** |
| MENINGITE                           | 3                             | 3,8%  | 6                               | 20,7% | *   |
| ENDOCARDITE BACTERIANA              | -                             |       | 3                               | 10,3% | *   |
| ÓBITO                               | 10                            | 12,8% | 10                              | 34,5% | *   |

\* p < 0,05    \*\*\* p < 0,001

#### ÓBITO

Dez lúpicos que foram a óbito apresentavam alargamento ventricular, com frequência 2,7 vezes maior que nos lúpicos sem dilatação ventricular. Todos apresentavam doença lúpica ativa e em 9 havia sintomas neurológicos. (TABELA 26).

#### 4.2.3.7 DILATAÇÃO VENTRICULAR E OUTROS ACHADOS RADIOLÓGICOS

A dilatação ventricular associou-se ao alargamento dos sulcos cerebrais em 31 indivíduos (91,2%), nos grupos 2 e 3 ( $p < 0,001$ ). No grupo 2, todos os pacientes com dilatação ventricular apresentavam alargamento sulcal ( $p < 0,05$ ) e, no grupo 3, 27 pacientes ( $p < 0,001$ ). Outros achados radiológicos não se associaram à dilatação dos ventrículos cerebrais entre os lúpicos.

#### 4.2.3.8 RESUMO DOS RESULTADOS DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA CRANIANA E DOS RESULTADOS SOBRE ATROFIA CEREBRAL

1. As alterações na TC foram significativamente mais freqüentes nos lúpicos (78,5%) do que nos grupos-controle (grupo 1, 24%; grupo 2, 56,4%).
2. Nos grupos-controle, as únicas alterações tomográficas encontradas foram a atrofia cerebral e a calcificação cerebral. No LES, os achados mais freqüentes foram a atrofia cerebral (63,6%), as lesões focais de etiologia vascular (18,7%) e as calcificações cerebrais (18,7%).
3. Os lúpicos com manifestações neuropsiquiátricas apresentaram TC anormal com maior freqüência do que os sem manifestações neuropsiquiátricas (85,1% vs. 67,5%), todavia, essa diferença só foi significativa quando o quadro neuropsiquiátrico encontrava-se ativo (88,5% vs. 11,5%).
4. A ocorrência de atrofia cerebral foi de 63,6% nos lúpicos, de 48,7% no grupo 2 e de 18% nos indivíduos hígidos, demonstrando a influência do tratamento corticoterápico na sua gênese.
5. Entre os usuários de corticosteróides, sem ou com LES, a freqüência de atrofia cerebral foi semelhante. Contudo, se a amostra fosse maior, seria mais freqüente nos lúpicos. Esse achado demonstra que o LES também pode causar atrofia cerebral. Além disso, a intensidade da atrofia cerebral foi maior quando a doença lúpica estava presente. A dilatação dos ventrículos cerebrais, embora de forma não significativa, mostrou-se mais freqüente e intensa nos lúpicos, sugerindo que a atrofia cerebral mais grave está associada à doença lúpica.

6. A atrofia cerebral independeu da dosagem de corticosteróides ou do tempo de uso dessa terapêutica.

7. Em todos os grupos, houve predominância da atrofia cerebral superficial, e sua principal localização foi nas estruturas supratentoriais.

8. No grupo 1, encontrou-se somente atrofia cerebral leve e superficial. A atrofia senil começou a se manifestar por volta dos 48 anos, nos indivíduos hígidos.

9. No grupo 2, a atrofia cerebral era leve em 43,6% e moderada em 5,1%; superficial em 38,5% e superficial e central em 10,2%.

10. No grupo 3, a atrofia cerebral era leve em 42,1% e moderada em 21,5%; superficial em 36,4%, superficial e central em 25,2% e central em 1,9%. A idade não influenciou na atrofia cerebral ou na dilatação ventricular dos lúpicos, todos muito jovens.

11. A idade de início do LES ou a duração da doença, o sexo e a raça não influenciaram na presença da atrofia cerebral.

12. As lesões lúpicas da pele, em fase de atividade, apresentaram-se associadas à atrofia cerebral superficial e, a leucopenia, à dilatação dos ventrículos. Houve associação negativa da atrofia cerebral com o VDRL positivo.

13. A convulsão no LES, principalmente do tipo generalizado, associou-se à atrofia cerebral. Com a dilatação ventricular, observou-se maior incidência de convulsão, demência e coma.

14. A infecção grave (septicemia, endocardite e meningite), e a hemorragia, ocorreram em maior proporção nos lúpicos com dilatação ventricular.

15. Na evolução, a atrofia cerebral permaneceu inalterada em 57,7%, acentuou-se em 38,5% e melhorou em 3,8% dos lúpicos que foram acompanhados.

16. Houve incidência de óbito 2,7 vezes maior nos lúpicos com dilatação ventricular.

#### 4.2.4 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Apenas os lúpicos apresentaram acidente vascular cerebral. Encontrou-se na TC, 17 casos de infarto cerebral isquêmico (15,9%) e 3 casos de acidente vascular cerebral hemorrágico (2,8%). Nos Anexos 13 e 14, encontram-se os dados referentes a estes 20 pacientes. Quatro destes pacientes apresentavam história pregressa de acidente vascular cerebral, um deles com episódio transitório.

##### 4.2.4.1 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO

Em 12 pacientes ocorreu infarto isquêmico cerebral em um único território vascular, e em 5 pacientes ocorreram infartos em múltiplos territórios vasculares. Oito infartos eram recentes (7,5%) e 9 eram seqüelares (8,4%). (TABELA 27).

Todos os infartos foram por isquemia arterial.

TABELA 27. *FREQÜÊNCIA DE INFARTO CEREBRAL ISQUÊMICO NO LES*

| ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO                   | Nº | %    |
|--|----|------|
| INFARTO CEREBRAL EM TERRITÓRIO VASCULAR ÚNICO          | 12 | 11,2 |
| ♦ RECENTE  | 3  | 2,8  |
| ♦ SEQÜELAR   | 9  | 8,4  |
| INFARTOS CEREBRAIS EM TERRITÓRIOS VASCULARES MÚLTIPLOS | 5  | 4,7  |
| ♦ RECENTES   | 5  | 4,7  |

##### 4.2.4.1.1 INFARTO CEREBRAL EM TERRITÓRIO VASCULAR ÚNICO (FIGURAS 5 E 6)

Dentre os infartos em território arterial único, 9 eram antigos e 3 recentes. Localizavam-se nos territórios da artéria cerebral média (7 casos), da artéria cerebral anterior (3 casos) e no território vertebrobasilar (2 casos). Apenas 33,3% dos pacientes com infarto antigo apresentavam seqüelas clínicas e todos os que tinham infartos recentes mostravam sintomas clínicos focais.

#### **4.2.4.1.2 INFARTOS CEREBRAIS ISQUÊMICOS EM MÚLTIPLOS TERRITÓRIOS VASCULARES (FIGURAS 7, 8 E 9)**

Infartos cerebrais em múltiplos territórios vasculares ocorreram em 5 pacientes. Todos eram recentes e com sintomas focais. O acometimento foi nos territórios de ambas as artérias cerebrais médias (2 casos), das artérias cerebral média e cerebelosa superior (1 caso), das artérias cerebral média e cerebral posterior (1 caso) e das artérias cerebral anterior e cerebral posterior (1 caso).

#### **4.2.4.2 AVC HEMORRÁGICO (FIGURAS 10 E 11)**

Dois lúpicos apresentaram hemorragia intraparenquimatosa. Em um deles, o sangramento foi no território das artérias lenticuloestriadas, com comprometimento dos núcleos da base e região periventricular esquerda. No outro, o sangramento foi no hemisfério cerebelar direito e no pedúnculo cerebelar médio, e correspondia à transformação hemorrágica de infarto isquêmico.

Em um caso foi observada hemorragia extra-axial, localizada no espaço subaracnóideo e sem outras lesões cerebrais.

#### **4.2.4.3 FATORES DEMOGRÁFICOS**

Não houve associação significativa entre sexo ou raça com a presença de infarto isquêmico ou hemorragia intracraniana. Entre os 17 pacientes com lesão isquêmica, havia 16 mulheres, 12 caucasóides. Os 3 pacientes com hemorragia intracraniana eram do sexo feminino e caucasóides.

A idade média dos lúpicos com acidente vascular cerebral era de 30 anos, a dos que apresentavam infarto isquêmico recente era de 28,7 anos e a dos que tinham hemorragia intracraniana era de 29 anos, sem diferenças estatísticas com a idade dos demais lúpicos. O lúpico mais jovem que sofreu acidente vascular cerebral tinha 11 anos e o mais velho, 43 anos. (ANEXOS 15 E 16).

#### 4.2.4.4 IDADE DE INÍCIO E DURAÇÃO DO LES

Entre os pacientes com infarto recente isquêmico, o LES se iniciou em média aos 26,7 anos. Se o quadro era de múltiplos infartos, aos 28,5 anos, e se o acidente era hemorrágico, aos 27,6 anos. A idade de início da doença não variou significativamente frente à presença destes achados radiológicos. (ANEXOS 15 E 16).

Em 7 casos (6,5%), o acidente vascular cerebral foi observado no primeiro ano da doença e apresentou-se em 15 casos (14%) antes dos 5 anos de evolução. Nos quadros isquêmico ou hemorrágico, a duração do LES foi similar à dos pacientes sem essas ocorrências. (ANEXOS 15 E 16).

A doença lúpica durava em média 30,7 meses quando ocorreu o infarto isquêmico. Foi observado em 5 lúpicos durante o primeiro ano da doença e em 12 lúpicos antes de 5 anos de evolução e, 47% deles aconteceram nos 3 primeiros anos da doença. Hemorragia intracraniana ocorreu com 1 e 3 anos de doença e a hemorragia extra-axial com 5 meses.

#### 4.2.4.5 TRATAMENTO CORTICOTERÁPICO

Nos lúpicos com infarto isquêmico recente, a corticoterapia foi usada em média durante 4,0 meses, tempo significativamente menor ( $p < 0,01$ ) do que nos lúpicos sem infarto. A dose utilizada nos 3 meses que precederam a TC do crânio foi semelhante nos pacientes sem ou com infarto isquêmico cerebral. (TABELA 28).

Os 3 pacientes com hemorragia intracraniana utilizaram corticosteróides em média por 10 meses, tempo médio semelhante ao utilizado pelo grupo sem essa manifestação (24,1 meses). A dose média de corticosteróides que estavam recebendo nos 3 meses anteriores ao evento era de 7,5g significativamente maior do que a recebida pelos demais de 2,794g,  $p < 0,01$ . (TABELA 29).

A dosagem total de corticosteróides foi menor nos pacientes lúpicos com infarto cerebral recente.

TABELA 28. TRATAMENTO CORTICOTERÁPICO E INFARTO CEREBRAL ISQUÊMICO NO LES

| CORTICOTERAPIA          | LES SEM INFARTO CEREBRAL (N=90) |          | LES COM INFARTO CEREBRAL (N=17) |        | P  | LES COM INFARTO CEREBRAL RECENTE (N=8) |         | P  |
|-------------------------|---------------------------------|----------|---------------------------------|--------|----|--|---------|----|
|                         |                                 |          |                                 |        |    |  |         |    |
| DOSE NOS 3 MESES (§§§)  | 2,981                           | ± 1,991  | 2,639                           | 1,732  | NS | 3,127                                  | ± 1,500 | NS |
| DOSAGEM TOTAL (§§§)     | 20,316                          | ± 25,373 | 16,519                          | 15,890 | NS | 7,215                                  | ± 7,896 | *  |
| DURAÇÃO DA TERAPIA (§§) | 24,4                            | ± 29,8   | 20,3                            | 24,2   | NS | 4,0                                    | ± 4,3   | ** |

§§§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM GRAMAS  
NS - NÃO SIGNIFICATIVO

§§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM MESES  
\*p < 0,05  
\*\* p < 0,01

TABELA 29. TRATAMENTO CORTICOTERÁPICO E HEMORRAGIA INTRACRANIANA NO LES

| CORTICOTERAPIA          | LES SEM HEMORRAGIA INTRACRANIANA (N=104) |          | LES COM HEMORRAGIA INTRACRANIANA (N=3) |         | P  |
|-------------------------|--|----------|--|---------|----|
|                         |  |          |  |         |    |
| DOSE NOS 3 MESES (§§§)  | 2,794                                    | ± 1,739  | 7,500                                  | ± 3,637 | ** |
| DOSAGEM TOTAL (§§§)     | 19,776                                   | ± 24,425 | 17,500                                 | ± 6,359 | NS |
| DURAÇÃO DA TERAPIA (§§) | 24,1                                     | ± 29,2   | 10,0                                   | ± 8,7   | NS |

§§§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM GRAMAS  
NS - NÃO SIGNIFICATIVO

§§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM MESES  
\*\* p < 0,01

#### 4.2.4.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DOS LÚPICOS COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

O LES estava ativo em 19 pacientes com acidente vascular cerebral (95%). Todos os pacientes, com infarto cerebral recente ou hemorragia intracraniana, apresentavam a doença ativa.

Houve associação negativa entre o infarto cerebral isquêmico recente e a presença de lesão cutânea, e positiva com a serosite e com a maior positividade do anticorpo anti-DNA. (TABELA 30).

TABELA 30. *INFARTO ISQUÊMICO CEREBRAL NO LES E FATORES CLÍNICOS*

| FATORES CLÍNICOS       | LES SEM INFARTO CEREBRAL (N=90) |       | LES COM INFARTO CEREBRAL (N=17) |       | P  | LES COM INFARTO CEREBRAL RECENTE (N=8) |        | P  |
|------------------------|---------------------------------|-------|---------------------------------|-------|----|--|--------|----|
|                        |                                 |       |                                 |       |    |  |        |    |
| ATIVIDADE DO LES       | 73                              | 81,1% | 16                              | 94,1% | NS | 8                                      | 100,0% | *  |
| LESÃO CUTÂNEA          | 87                              | 96,6% | 14                              | 82,3% | *  | 5                                      | 62,5%  | ** |
| SEROSITE               | 13                              | 14,4% | 4                               | 23,5% | NS | 4                                      | 50,0%  | *  |
| AC ANTI - DNA POSITIVO | [72] 26                         | 36,1% | [13] 8                          | 61,5% | NS | [7] 6                                  | 85,7%  | *  |
| ÓBITO                  | 14                              | 15,5% | 6                               | 35,3% | NS | 5                                      | 62,5%  | ** |

NS - NÃO SIGNIFICATIVO    \* p < 0,05    \*\* p < 0,01    [ ] - NÚMERO DE PACIENTES EXAMINADOS

A HAS estava presente em 11 pacientes com acidente vascular cerebral (55%) e em 6 (75%) com infarto cerebral recente. Foi encontrada doença renal respectivamente em 88,2% e em 100%. Nos lúpicos com acidente vascular cerebral, a valvulopatia mitral e/ou a miocardiopatia foram encontradas em 17,6%, os anticorpos antifosfolípidos estavam presentes em 15% e a plaquetopenia em 50%. Nenhum destes fatores associou-se de forma significativa.

Não se observou qualquer associação significativa entre a hemorragia intracraniana e anormalidades clínicas ou laboratoriais.

#### 4.2.4.6.1 MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS DO LES

O infarto cerebral isquêmico foi o evento neurológico único de 7 pacientes (6,5%).

#### NO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO

Entre os 17 lúpicos com acidente vascular cerebral isquêmico, os sintomas neurológicos ou psiquiátricos estavam presentes em 82,3% e, nos quadros agudos, em 100%.

Os sintomas focais foram os mais observados, em 64,7% dos lúpicos com infarto cerebral isquêmico e foram os únicos que se associaram ao quadro radiológico ( $p < 0,001$ ). Quando os infartos eram recentes, estes sintomas foram encontrados em todos os pacientes ( $p < 0,001$ ) e, quando eram seqüelares, em 33,3% ( $p < 0,05$ ). Ocorreram, ainda, alterações neurológicas difusas orgânicas, psiquiátricas e convulsão; todavia, sem associação significativa com o infarto cerebral isquêmico. (TABELA 31)

TABELA 31. MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS DO LES E INFARTOS CEREBRAIS ISQUÊMICOS

| MANIFESTAÇÃO NEUROLÓGICA | LES SEM INFARTO CEREBRAL (N=90) |       | LES COM INFARTO CEREBRAL (N=17) |       | P   | LES COM INFARTO CEREBRAL RECENTE (N=8) |      | P   |
|--------------------------|---------------------------------|-------|---------------------------------|-------|-----|--|------|-----|
|                          |                                 |       |                                 |       |     |  |      |     |
| PELO MENOS UMA           | 53                              | 58,9% | 14                              | 82,3% | NS  | 8                                      | 100% | *   |
| ♦ DIFUSA ORGÂNICA        | 16                              | 17,8% | 5                               | 29,4% | NS  | 2                                      | 25%  | NS  |
| ♦ PSIQUIÁTRICA           | 22                              | 24,4% | 2                               | 11,8% | NS  | -                                      | -    | -   |
| ♦ CONVULSÃO              | 23                              | 25,5% | 4                               | 23,5% | NS  | 2                                      | 25%  | NS  |
| ♦ FOCAL                  | 12                              | 13,3% | 11                              | 64,7% | *** | 8                                      | 100% | *** |

NS- NÃO SIGNIFICATIVO \* P < 0,05 \*\*\* P < 0,001

#### NA HEMORRAGIA INTRACRANIANA

Os 3 pacientes com hemorragia intracraniana apresentavam sintomas neuropsiquiátricos. Ocorreu convulsão parcial em um, coma em outro, quadro localizatório em 2, e cefaléia em 2. A polineuropatia periférica havia ocorrido anteriormente em 1 paciente.

#### 4.2.4.6.2 INFECÇÃO E OUTRAS COMPLICAÇÕES

Houve associação significativa da septicemia com o acidente vascular cerebral isquêmico recente (41,2% vs. 14,4%,  $p < 0,01$ ).

Três lúpicos com acidente vascular cerebral apresentaram endocardite bacteriana, todavia, ela não estava presente quando o quadro cerebral se instalou e não causou embolia cerebral.

As complicações causadas pela terapêutica, pelo LES em outros órgãos fora do sistema nervoso ou por drogas não se associaram ao acidente vascular cerebral.

Um paciente com infartos isquêmicos cerebrais revelados pela TC realizada sem contraste devido à insuficiência renal, apresentou na necropsia, alguns dias após o exame radiológico, múltiplos abscessos corticais pequenos associados ao processo isquêmico. Essas alterações provavelmente teriam sido diagnosticadas se houvesse tempo hábil para novo exame tomográfico.

#### **4.2.4.6.3 ÓBITO**

O acidente vascular cerebral contribuiu para um pior prognóstico, com o óbito de 7 pacientes (6,5%). Seis pacientes apresentavam infarto cerebral isquêmico (5,6%), e um, hemorragia intracraniana (0,9%). O infarto cerebral isquêmico recente foi o quadro com pior prognóstico, com 5 óbitos ( $p < 0,01$ ). (TABELA 30).

#### **4.2.4.7 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL NO LES: ASPECTO NA TC E OUTRAS ALTERAÇÕES RADIOLÓGICAS**

##### **4.2.4.7.1 INFARTO CEREBRAL ISQUÊMICO**

A localização mais freqüente do infarto cerebral isquêmico no LES foi no território da artéria cerebral média (9 casos, 52,9%). O território da artéria cerebral anterior foi comprometido em 3 (17,6%), o vertebrobasilar, em 2 (11,8%), e vários territórios vasculares ao mesmo tempo em 3 (17,6%).

A atrofia cerebral associou-se ao infarto cerebral isquêmico em 12 casos (70,6%), e os ventrículos cerebrais encontravam-se alargados em 8 casos (47,0%). Os lúpicos com seqüelas de processo vascular cerebral apresentaram freqüência significativamente maior de atrofia cerebral superficial (100% vs.60%,  $p < 0,05$ ) e de dilatação ventricular (66,7% vs. 25,5%,  $p < 0,05$ ).

Os outros achados radiológicos não se associaram ao infarto cerebral isquêmico.

#### 4.2.4.7.2 HEMORRAGIA INTRACRANIANA

Entre os 3 pacientes com hemorragia intracraniana, um apresentou atrofia cerebral moderada, com alargamento de sulcos e dilatação ventricular; outro, calcificação parenquimatosa única, e o terceiro paciente, com hemorragia extra-axial, apresentou hidrocefalia.

A hemorragia intraparenquimatosa na fossa posterior foi resultante da transformação hemorrágica do infarto inicialmente isquêmico. Os achados tomográficos da hemorragia intracraniana encontram-se descritos nos ANEXOS 13 e 14.

#### 4.2.4.8 EVOLUÇÃO

Dez lúpicos com acidente vascular cerebral foram acompanhados. (ANEXO 17).

O quadro radiológico não se alterou nos 4 pacientes que apresentavam seqüela de acidente vascular, nos novos exames realizados após 1 semana a 16 meses. O quadro clínico permaneceu inalterado em 3 e o quarto paciente faleceu por outra complicação.

Houve o óbito de 3 dos 6 pacientes com acidente vascular cerebral recente, isquêmico ou hemorrágico, que foram seguidos por 1 a 4 meses.

Outros três pacientes apresentaram infarto cerebral isquêmico na evolução, que não foram considerados na análise estatística. (ANEXO 17).

A evolução destes 10 pacientes foi ruim, com 4 óbitos. Entre os 6 pacientes que permaneceram vivos, 5 mostravam seqüelas, com déficits focais (3), convulsão (2) e alteração cognitiva (5).

#### 4.2.4.9 RESUMO DOS RESULTADOS RELATIVOS AO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL NO LES

1. A TC foi um bom método para a avaliação do acidente vascular cerebral no LES, detectando-o e, às suas seqüelas, que não apresentavam sintomatologia clínica evidente.

2. O acidente vascular cerebral foi uma complicação freqüente no LES (18,7%) e apresentou-se como o único quadro neurológico em 6,5% dos pacientes. Quatro pacientes (3,7%) tinham história progressiva de outro AVC.

3. O acidente vascular cerebral ocorreu em lúpicos jovens, em média aos 30 anos, e foi um quadro precoce, instalando-se no primeiro ano da doença em cerca de 35% e antes de 5 anos em 75%.

4. O quadro isquêmico foi o mais comum (15,9%). Infartos cerebrais em múltiplos territórios vasculares ocorreram em 4,7%. O território da artéria cerebral média foi o mais acometido (em 11,2%). A transformação hemorrágica do infarto cerebral isquêmico no LES não foi freqüente (0,9%). Não se observou infarto cerebral decorrente de trombose venosa.

5. O LES estava exacerbado em 95% dos pacientes com acidente vascular cerebral. Nos lúpicos com infarto cerebral isquêmico recente, houve maior incidência de serosite (em 50%), de anticorpo anti-DNA positivo (em 85,7%) e de septicemia (em 41,2%), e menor incidência de lesões da pele.

Os anticorpos antifosfolípidos (em 15%), a lesão cardíaca primária do LES (em 17,6%), a HAS (em 55%), a doença renal (em 88,2%) e a plaquetopenia (em 50%), não se associaram ao acidente vascular cerebral. A endocardite de causa infecciosa ocorreu em 15% dos pacientes com acidente vascular cerebral; todavia em época diversa desse evento e não causou embolia cerebral.

6. Os sintomas neurológicos focais foram os mais evidentes no acidente vascular cerebral. Ocorreram em todos os lúpicos com infarto cerebral recente e em 33,3% dos com seqüelas. A convulsão foi o sintoma observado em 23,5% e as alterações cognitivas, em 29,4%. Cefaléia, déficit localizado e hidrocefalia se associaram à hemorragia intracraniana.

7. O prognóstico do infarto cerebral recente no LES foi ruim, levando a uma frequência 4 vezes maior de óbito. A presença da hemorragia intracraniana não aumentou a frequência dos óbitos.

8. A evolução dos pacientes com acidente vascular cerebral que foram acompanhados, foi má, com seqüelas.

#### 4.2.5 PEQUENAS LESÕES CEREBRAIS HIPODENSAS (FIGURAS 12 E 13)

Lesões pequenas hipodensas foram observadas apenas entre os lúpicos, em 12 deles (11,2%). Eram únicas ou múltiplas e localizavam-se na substância branca em 6 casos (5,6%), na substância cinzenta, em 3 (2,8%), e em ambas em 3 (2,8%). Em 7 pacientes (58,3%), comprometiam os lobos cerebrais, em 3 (25%), os núcleos da base e a região periventricular, em 2 (16,6%), o tronco cerebral ou o cerebelo, sendo que, em um destes últimos, havia também lesões supratentoriais. (TABELA 32).

A descrição radiológica destes achados encontra-se no ANEXO 18.

TABELA 32. LOCALIZAÇÃO DAS PEQUENAS LESÕES CEREBRAIS HIPODENSAS

| LOCALIZAÇÃO CEREBRAL              | Nº | %    |
|-----------------------------------|----|------|
| FRONTAL                           | 4  | 33,3 |
| NÚCLEOS DA BASE E PERIVENTRICULAR | 3  | 25,0 |
| MÚLTIPLAS SUPRATENTORIAIS         | 3  | 25,0 |
| TRONCO CEREBRAL E CEREBELO        | 1  | 8,3  |
| MÚLTIPLAS DIFUSAS                 | 1  | 8,3  |

#### **4.2.5.1 FATORES DEMOGRÁFICOS**

Sexo, raça e idade não influíram na presença de pequenas lesões cerebrais hipodensas. A idade média dos lúpicos com esse achado era de 26,7 anos semelhante à dos demais, de 30,7 anos. (ANEXO 19).

#### **4.2.5.2 IDADE DE INÍCIO E DURAÇÃO DO LES**

A idade de início do LES e a duração da doença foram semelhantes entre os pacientes com ou sem esse tipo de lesão. Nos pacientes que apresentavam essas lesões, a idade média de início do LES foi de 22,2 anos, e a duração da doença era, em média, de 54,6 meses. Para os lúpicos sem elas, a idade média de início do LES era de 26,4 anos e a duração da doença, de 54,3 meses. (ANEXO 19).

#### **4.2.5.3 TRATAMENTO COM CORTICOSTERÓIDES**

A duração da terapia e as dosagens de corticosteróides, tanto a total quanto a aplicada nos 3 meses que precederam a TC, não diferiram das utilizadas nos lúpicos sem esse tipo de comprometimento cerebral. (ANEXO 19).

#### **4.2.5.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DOS LÚPICOS COM PEQUENAS LESÕES CEREBRAIS HIPODENSAS**

O LES estava ativo em 10 pacientes com pequenas lesões cerebrais hipodensas (83,3%). Houve associação entre a presença dessas lesões e a atividade imunológica (58,3% vs. 27,4%,  $p < 0,05$ ), constatando-se positividade de anticorpos anti-DNA (em 63,6%) e baixos títulos de complemento (em 81,8%).

Estes pacientes não apresentaram, nem tromboembolismo periférico nem lesão cardíaca, e em 58,3% havia HAS, porém controlada. Outros quadros clínicos também não se associaram.

#### **4.2.5.4.1 MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS DO LES**

Os sintomas neurológicos ou psiquiátricos estavam presentes em 8 pacientes com lesões cerebrais hipodensas (66,7%), e, alguns deles, apresentavam vários quadros clínicos. Quatro lúpicos eram assintomáticos (33,3%).

Em 5 pacientes ocorreu convulsão tônico-clônica generalizada de início recente, que foi o único quadro neurológico associado (41,7% vs. 12,6%,  $p < 0,05$ ).

#### **4.2.5.4.2 COMPLICAÇÃO INFECCIOSA OU DE OUTRA NATUREZA**

A infecção, em 91,7% dos pacientes com pequenas lesões cerebrais hipodensas cerebrais apresentou-se uma incidência similar à dos demais pacientes.

Complicação em consequência à terapêutica ou à lesão lúpica em outro órgão, que não o sistema nervoso, ocorreu em 6 pacientes (50%) e também não se associou de forma significativa às pequenas lesões cerebrais hipodensas.

#### **4.2.5.4.3 ÓBITO**

Não houveram evidências de que as pequenas lesões cerebrais hipodensas estiveram implicadas no aumento dos óbitos.

#### **4.2.5.5 OUTROS ACHADOS RADIOLÓGICOS EM PACIENTES COM PEQUENAS LESÕES CEREBRAIS HIPODENSAS**

Edema cerebral difuso acompanhou o quadro de 2 pacientes ( $p = 0,08$ ), e houve impregnação dos giros corticais pelo contraste iodado em 3 casos, denotando a quebra da barreira hematoencefálica. Estes pacientes eram sintomáticos e tinham doença lúpica ativa ( $p < 0,05$ ).

#### **4.2.5.6 EVOLUÇÃO**

Seis pacientes com pequenas lesões cerebrais hipodensas foram submetidos a exames de controle, após 3 semanas a 4 meses da TC inicial, que mostraram: evolução radiológica favorável com desaparecimento das lesões em 3; inalterada em 3, sendo que 1 paciente, após um mês, apresentou infarto cerebral isquêmico em território vascular diverso da área hipodensa.

Os sintomas neurológicos não se alteraram com a evolução, exceto na vigência do infarto isquêmico cerebral.

Os resultados da evolução das pequenas lesões cerebrais hipodensas encontram-se no ANEXO 20.

#### **4.2.5.7 RESUMO DOS RESULTADOS RELATIVOS A PEQUENAS LESÕES CEREBRAIS HIPODENSAS NO LES**

1. As pequenas lesões cerebrais hipodensas ocorreram nos pacientes que mostravam alterações dos auto-anticorpos e baixos títulos de complemento.

2. A convulsão tônico-clônica generalizada ocorreu com maior freqüência nestes pacientes.

3. A endocardite ou outra alteração cardíaca não foram observadas, afastando-se a possibilidade de embolia cerebral por essas causas.

4. A HAS, presente em 58,3% dos lúpicos com pequenas lesões cerebrais hipodensas, estava controlada, excluindo-se a encefalopatia hipertensiva como possibilidade etiológica.

5. Em 16,7% dos pacientes, as pequenas lesões cerebrais hipodensas se acompanharam de edema cerebral e em 25%, havia quebra da barreira hematoencefálica.

6. No controle evolutivo, 25% dessas lesões desapareceram e 25% persistiram, sugerindo que poderiam ser pequenos infartos cerebrais ou resultar de um processo transitório, isquêmico ou de causa auto-imune.

7. Não houve piora do prognóstico com a presença destas lesões.

#### **4.2.6 CALCIFICAÇÃO CEREBRAL (FIGURA 14)**

Entre os 196 indivíduos estudados pela TC, a calcificação patológica no parênquima cerebral ocorreu em 32 (16,3%).

As calcificações eram pequenas, nodulares e mediam entre 0,2 e 1,0cm de diâmetro e seu aspecto e distribuição no parênquima cerebral foram semelhantes em todos os grupos. (ANEXO 21).

Havia calcificação no parênquima cerebral em 8% dos indivíduos do grupo 1, em 20,5% do grupo 2 e em 18,7% do grupo 3, sem diferença significativa da frequência entre os 3 grupos. Vale ressaltar que a proporção de calcificações cerebrais nos grupos 2 e 3 foi praticamente a mesma ( $p=0,99$ ).

Quanto à localização e ao número, no grupo 1 as calcificações foram únicas e supratentoriais, no córtex em 3 casos e periventricular em um. No grupo 2, 3 pacientes apresentavam calcificação única supratentorial, localizada no córtex em um caso e subcorticais em dois casos. Calcificações múltiplas supratentoriais foram visibilizadas em 5, localizadas no córtex, subcorticais e periventriculares.

No grupo 3, em 10 lúpicos havia calcificação única, supratentorial e no córtex em 7 casos, supratentorial e subcortical em 2 casos e, em 1, localizava-se no córtex cerebelar. Outros 10 pacientes apresentavam calcificações múltiplas, supratentoriais em 9, distribuídas no córtex, região subcortical ou periventricular e em 1, no córtex parietal e no córtex cerebelar. Em 2 pacientes a calcificação cerebral se localizou em área de seqüela de infarto cerebral.

##### **4.2.6.1 FATORES DEMOGRÁFICOS NOS 3 GRUPOS**

A idade média, o sexo ou a raça dos indivíduos com calcificação cerebral não variou de forma significativa em relação às dos demais, em nenhum dos grupos.

#### 4.2.6.2 TRATAMENTO COM CORTICOSTERÓIDES NOS GRUPOS 2 E 3

A análise das variáveis de tratamento (dose nos 3 meses anteriores à TC e dose total de corticoterapia) no grupo 2, mostrou que os pacientes com calcificação cerebral receberam corticosteróides em doses significativamente menores nos 3 meses que precederam a TC ( $p < 0,05$ ). Quando se comparou a duração média do tratamento, esta foi menor nos pacientes lúpicos com calcificação cerebral ( $p < 0,05$ ) do que nos pacientes sem calcificação cerebral. (ANEXOS 22 E 23).

#### 4.2.6.3 IDADE DE INÍCIO E DURAÇÃO DO LES

Entre os lúpicos, a presença de calcificação cerebral não dependeu da idade em que se iniciou a doença. A calcificação cerebral ocorreu nos lúpicos que apresentavam a doença há um tempo significativamente menor que nos sem calcificação cerebral ( $p < 0,05$ ). (TABELA 33).

TABELA 33. *CALCIFICAÇÃO CEREBRAL, IDADE DE INÍCIO E DURAÇÃO DO LES*

| FATORES                    | LES SEM<br>CALCIFICAÇÃO<br>CEREBRAL (N=87) |               | LES COM<br>CALCIFICAÇÃO<br>CEREBRAL (N=20) |               | P  |
|----------------------------|--|---------------|--|---------------|----|
|                            | MÉDIA                                      | DESVIO PADRÃO | MÉDIA                                      | DESVIO PADRÃO |    |
| IDADE DE INÍCIO DO LES (§) | 25,4                                       | ± 10,1        | 28,3                                       | 7,6           | NS |
| DURAÇÃO DO LES (§§)        | 59,2                                       | ± 45,7        | 33,4                                       | 32,4          | *  |

§§ - TEMPO MÉDIO ± DESVIO PADRÃO, EM MESES      § - IDADE MÉDIA ± DESVIO PADRÃO, EM ANOS  
NS - NÃO SIGNIFICATIVO      \*  $p < 0,05$

#### 4.2.6.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NOS PACIENTES COM LES

Os lúpicos com calcificação cerebral apresentaram maior proporção de tromboembolismo periférico (20% vs. 2,3%,  $p < 0,05$ ) e os baixos títulos de complemento ocorreram em frequência maior (94,1% vs. 61%,  $p < 0,05$ ). A osteonecrose apresentou-se com frequência maior, porém sem significado estatístico (20% vs. 5,6%,  $p < 0,07$ ). (TABELA 34).

A infecção ocorreu nestes pacientes na mesma proporção que nos demais (90% vs. 78,2%,  $p=0,35$ ) e a meningite séptica mostrou tendência a ser mais freqüente (20% vs. 5,7%,  $p<0,07$ ). (TABELA 34).

TABELA 34. *FATORES CLÍNICOS ASSOCIADOS À CALCIFICAÇÃO CEREBRAL NO LES*

| FATORES CLÍNICOS              | CALCIFICAÇÃO CEREBRAL AUSENTE (N=87) |       | CALCIFICAÇÃO CEREBRAL PRESENTE (N=20) |       | P |
|-------------------------------|--------------------------------------|-------|---------------------------------------|-------|---|
|                               | Nº                                   | %     | Nº                                    | %     |   |
| TROMBOEMBOLISMO               | 2                                    | 2,3%  | 4                                     | 20,0% | * |
| BAIXOS TÍTULOS DE COMPLEMENTO | [82] 50                              | 61,0% | [17] 16                               | 94,1% | * |

NS- NÃO SIGNIFICATIVO \*  $p < 0,05$  [ ] - PACIENTES EXAMINADOS

### MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS DO LES

As MNP ocorreram na mesma freqüência entre os lúpicos com calcificação cerebral que entre os demais lúpicos (65% vs. 62%). A convulsão e a cefaléia em 20%, e a demência e a psicose em 15%, foram as mais observadas.

### EVOLUÇÃO

Sete pacientes lúpicos com calcificação cerebral (35%) foram submetidos a novos exames após 1 a 24 meses. Em um paciente, houve reabsorção parcial das múltiplas calcificações após um período de 2 anos (CASO 19, ANEXO 21).

### ÓBITO

Três lúpicos com calcificação cerebral foram a óbito e esse achado radiológico não contribuiu para piorar o prognóstico.

#### **4.2.6.5 CALCIFICAÇÃO CEREBRAL E OUTROS ACHADOS RADIOLÓGICOS NOS 3 GRUPOS**

Entre os 32 indivíduos com calcificação cerebral, a atrofia ocorreu em 20 (62,5%), sem associação estatística significativa em nenhum dos grupos. A dilatação ventricular, presente nos grupos 2 e 3 e os outros achados radiológicos só observados nos lúpicos não se associaram à calcificação cerebral.

#### **4.2.6.6 RESUMO DOS RESULTADOS RELATIVOS A CALCIFICAÇÃO PATOLÓGICA CEREBRAL NO LES**

1. A frequência da calcificação cerebral foi semelhante nos dois grupos que utilizavam a corticoterapia e sem diferença estatística com o grupo de indivíduos hígidos. A presença de LES, sua atividade ou duração e a presença do tratamento corticoterápico, não influenciaram no aparecimento da calcificação cerebral patológica, o que leva a supor que o seu desenvolvimento se fez de forma idiossincrática.

2. Sexo, raça e idade não influíram no aparecimento da calcificação cerebral em nenhum dos grupos.

3. Analisando os lúpicos com calcificação cerebral, o tromboembolismo periférico e os baixos níveis de complemento estiveram associados à calcificação cerebral; a osteonecrose foi mais frequente, embora em percentagem não significativa. Cogita-se que, em alguns casos, a calcificação cerebral poderia ser seqüela de infarto cerebral.

4. Não houve evidências de que a infecção cerebral tenha sido um fator etiológico da calcificação cerebral patológica no LES.

#### **4.2.7 COMPLICAÇÕES INFLAMATÓRIAS CEREBRAIS NO LES**

As complicações inflamatórias no SNC ocorreram em 16 pacientes com LES. Em 12 (11,2%) eram de origem infecciosa, e, 4 (3,7%) apresentaram meningite asséptica.

#### 4.2.7.1 INFECCÃO DO SNC

A infecção do SNC dos 12 lúpicos era de etiologia bacteriana, fúngica ou viral. A meningite foi observada em 9 (8,4%) e o abscesso cerebral em 3 (2,8%).

Sexo, raça, idade e duração da doença ou a idade em que esta se iniciou não diferiram dos dados dos demais lúpicos (ANEXO 24).

O tratamento com corticosteróides não variou, na dose ou duração, em relação ao empregado nos demais pacientes. (ANEXO 24).

A doença lúpica apresentava-se exacerbada em 66,7% e os pacientes com processo infeccioso no SNC mostraram maior freqüência de serosite.

Todos os lúpicos com infecção no SNC apresentavam outras infecções e a septicemia foi a que ocorreu com maior freqüência entre eles.

A infecção no SNC foi um fator que piorou o prognóstico e cinco pacientes foram a óbito; dois em decorrência do abscesso cerebral, um em consequência da meningite infecciosa e os outros dois pela septicemia. (TABELA 35).

TABELA 35. *INFECCÃO DO SNC NO LES E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS*

| MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS | LES SEM INFECCÃO NO SNC (N=95) |       | LES COM INFECCÃO NO SNC (N=12) |       | P  |
|------------------------|--------------------------------|-------|--------------------------------|-------|----|
| ATIVIDADE DO LES       | 82                             | 86,3% | 8                              | 66,7% | NS |
| SEROSITE               | 37                             | 38,9% | 8                              | 66,7% | *  |
| SEPTICEMIA             | 14                             | 14,7% | 6                              | 50,0% | ** |
| ÓBITO                  | 15                             | 15,8% | 5                              | 41,7% | *  |

NS- NÃO SIGNIFICATIVO \* P<0,05 \*\* P<0,01

#### 4.2.7.1.1 ABSCESSO CEREBRAL (FIGURAS 15 E 16)

A TC possibilitou o diagnóstico do abscesso cerebral em 2 lúpicos (1,9%). As lesões localizavam-se, respectivamente, no lobo temporal direito e no centro semi-oval esquerdo. Neste último caso, houve disseminação e desenvolvimento de outros abscessos no vermis cerebelar, mesencéfalo e no lobo frontal direito.

Em um terceiro paciente, o diagnóstico só foi feito na necropsia, onde havia múltiplos e pequenos abscessos corticais cerebrais e infarto cerebral. A TC mostrava infarto cerebral extenso. Como a evolução para o óbito foi muito rápida, não houve tempo para um novo exame tomográfico, que provavelmente seria diagnóstico (caso 12, ANEXOS 13 E 14).

O quadro tomográfico era de lesões hipodensas arredondadas, com de 2 a 4cm de diâmetro, subcorticais, rodeadas por edema e com impregnação anular periférica após a administração do contraste iodado.

O agente causador, no primeiro caso, foi o *S. aureus*; no segundo caso foi o *T.gondii* e a causa dos abscessos cerebrais no terceiro paciente não foi elucidada.

#### FATORES DEMOGRÁFICOS E TRATAMENTO CORTICOTERÁPICO

Dois pacientes eram mulheres caucasóides de 34 e 28 anos e o terceiro era homem, não caucasóide e com 44 anos. Apresentavam LES respectivamente por 36, 108 e 2 meses.

O tratamento corticoterápico utilizado por estes pacientes não diferiu do empregado nos lúpicos sem essa complicação.

### **ABSCESSO CEREBRAL E OUTRAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO LES**

Nos 3 lúpicos com abscesso cerebral havia exacerbação da doença e todos apresentavam nefrite, febre, leucopenia e positividade para células LE, FAN e anticorpo anti-DNA, além de outras alterações clínicas em menor proporção. Infecções em outros locais ocorreram em todos, e a septicemia em dois deles.

### **ABSCESSO CEREBRAL E OUTROS ACHADOS RADIOLÓGICOS**

Havia dilatação dos ventrículos cerebrais em 2 pacientes e, naquele que desenvolveu abscesso na fossa posterior, a hidrocefalia piorou pela obstrução do 4º ventrículo decorrente do efeito de massa da lesão.

#### **4.2.7.1.2 MENINGITE DE ORIGEM INFECCIOSA**

Meningite de origem infecciosa acometeu 9 lúpicos (8,4%). Era de etiologia fúngica em 4 (*Cryptococcus neoformans* em um e *Candida albicans* em 3), de etiologia herpética em um e, em outros 4 pacientes era de etiologia bacteriana (*Stafilococcus aureus* em 3 e *Streptococcus sp.* em 1).

Os resultados da TC não permitiram que o diagnóstico de meningite infecciosa fosse realizado. Este exame foi normal em 1 paciente com meningite infecciosa, mostrando dilatação ventricular em 6 ( $p < 0,05$ ). O contraste iodado foi utilizado em 7 pacientes; em nenhum caso houve impregnação pelo contraste das meninges basais e da convexidade ou do epêndima.

### **FATORES DEMOGRÁFICOS E TRATAMENTO CORTICOTERÁPICO**

Os dados sobre sexo, raça, idade média, idade de início e duração do LES foram semelhantes aos dos demais lúpicos.

A duração do tratamento e as doses de corticosteróides utilizadas não variaram em relação aos demais.

#### **MENINGITE INFECCIOSA E OUTRAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO LES**

A meningite infecciosa foi mais freqüente nos lúpicos que, em qualquer época da doença, apresentaram serosite (77,8 vs. 38,8,  $p < 0,05$ ) e a septicemia ocorreu em freqüência maior, porém não significativa (44,4% vs. 18,4%,  $p < 0,07$ ). Não foi encontrada a endocardite bacteriana entre eles.

##### **4.2.7.2 MENINGITE ASSÉPTICA DO LES**

Quatro lúpicos (3,7%) desenvolveram meningite asséptica, que foi um diagnóstico de exclusão, após afastar a etiologia infecciosa e pelo uso de drogas e ocorrer melhora do quadro com o tratamento utilizado para o controle do LES.

O quadro clínico dos quatro lúpicos com meningite asséptica era de cefaléia e rigidez de nuca e, um deles mostrava sinais de hipertensão intracraniana.

Alterações liquóricas compatíveis com o quadro clínico ocorreram em todos. O LCR mostrava aumento não muito intenso das proteínas e do número de células (menos de 300 células/mm<sup>3</sup>), com predominância linfocitária em 3 e com linfócitos e neutrófilos no quarto. A glicorraquia era normal em 3 pacientes e estava diminuída em um.

Apenas um caso de meningite asséptica mostrava dilatação dos ventrículos e impregnação do envoltório meníngeo pelo contraste iodado, achados que possibilitaram o diagnóstico radiológico.

#### **FATORES DEMOGRÁFICOS E DO TRATAMENTO CORTICOTERÁPICO**

Sexo, raça, duração da doença e idade média dos pacientes ou idade do início da doença não diferiram dos dados do restante da amostra. (ANEXO 25).

Entre os lúpicos com meningite asséptica, a dose média de corticosteróides nos 3 meses que antecederam à TC, a dose média total e a duração média da terapia foram semelhantes às dos demais pacientes.(ANEXO 25).

#### **MENINGITE ASSÉPTICA E OUTRAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO LES**

As alterações clínicas próprias da doença ou de complicações não se associaram ao quadro de meningite asséptica lúpica. Múltiplas manifestações neuropsiquiátricas ocorreram nos 4 pacientes com meningite asséptica, porém nenhuma delas mostrou-se associada de forma significativa. Dois pacientes morreram, sem associação significativa com pior prognóstico.

#### **4.2.7.3 EVOLUÇÃO DOS LÚPICOS COM ALTERAÇÕES INFLAMATÓRIAS DO SNC**

Nove (56,2%) dos 16 lúpicos com quadro inflamatório do SNC foram acompanhados.

Entre os pacientes com meningite fúngica, dois apresentaram evolução favorável em controles realizados após 1 ano e 8 meses e 4 anos, e dois não foram seguidos.

Entre os pacientes com meningite bacteriana, dois apresentaram evolução favorável em controles realizados após um mês e três anos, um foi a óbito após duas semanas do primeiro exame e outro apresentou piora na primeira semana com recuperação posterior.

O paciente com meningoencefalite herpética faleceu após um mês do início do quadro.

Não foi feito o acompanhamento radiológico de nenhum paciente com meningite asséptica.

O paciente com abscesso temporal por *S. aureus* e o paciente com múltiplos e pequenos abscessos corticais faleceram rapidamente. O paciente com múltiplos abscessos por toxoplasmose recuperou-se após um ano de tratamento. (ANEXO 26).

#### **4.2.7.4 RESUMO DOS RESULTADOS RELACIONADOS AOS PROCESSOS INFLAMATÓRIOS DO SNC NO LES**

1. A infecção do SNC ocorreu em 11,2% dos lúpicos. A meningite asséptica foi um quadro mais raro (3,7%).

2. O tratamento corticoterápico nestes pacientes não foi diferente daquele utilizado nos demais e não alterou a freqüência destes quadros.

3. Os quadros infecciosos no SNC ocorreram nos 5 primeiros anos de evolução do LES e a meningite asséptica dentro dos 3 primeiros anos.

4. A serosite apresentou-se com maior freqüência entre os pacientes com infecção do SNC, principalmente nos com meningite.

5. A septicemia foi encontrada com maior freqüência entre os pacientes com infecção do SNC.

6. A TC não contribuiu de maneira significativa para o diagnóstico do processo inflamatório meníngeo. Porém, contribuiu de forma efetiva para o diagnóstico do abscesso cerebral.

7. A infecção no SNC foi a causa principal do óbito em 2 pacientes lúpicos (1,8%) e concorreu para a morte de outros 3 (2,8%).

#### **4.3 ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE OS ACHADOS DE ATROFIA CEREBRAL E AS MEDIDAS DOS ESPAÇOS CRANIANOS**

Para determinar a validade da leitura da atrofia cerebral e os fatores que influenciaram na sua alteração, foram feitas comparações entre os achados de leitura e as medidas de algumas variáveis.

### 4.3.1 COMPARAÇÃO ENTRE AS MEDIDAS E A ATROFIA CEREBRAL, INDEPENDENTEMENTE DOS GRUPOS

Para determinar quais eram as variáveis de medida mais precisas e qual o seu valor normal e, se os resultados de observação das imagens tinham sido corretos, as medidas de algumas variáveis foram comparadas com a atrofia cerebral, através da análise de variância, independentemente dos grupos.

#### 4.3.1.1 ESTUDO DOS ESPAÇOS SUBARACNÓIDEOS NA FOSSA POSTERIOR

Para essa análise, foram considerados todos os exames tomográficos, inclusive os de evolução dos lúpicos. A atrofia cerebral estava presente em 131 exames e ausente em 112.

TABELA 36. MEDIDAS DOS ESPAÇOS SUBARACNÓIDEOS NA FOSSA POSTERIOR E ATROFIA CEREBRAL

| MEDIDAS (§)                          | SEM ATROFIA CEREBRAL (N=112) |        | COM ATROFIA CEREBRAL (N=131) |        | P   |
|--------------------------------------|------------------------------|--------|------------------------------|--------|-----|
| 1. SULCO CEREBELAR HEMISFÉRICO       | 0,03                         | ± 0,06 | 0,14                         | ± 0,11 | *** |
| 2. SULCO VERMIANO                    | 0,09                         | ± 0,08 | 0,17                         | ± 0,07 | *** |
| 3. CISTERNA PRÉ-PONTINA              | 0,47                         | ± 0,18 | 0,58                         | ± 0,18 | *** |
| 4. CISTERNA QUADRIGEMINAL            | 0,29                         | ± 0,12 | 0,36                         | ± 0,11 | *** |
| 5. CISTERNA CEREBELAR SUPERIOR       | 1,38                         | ± 0,23 | 1,47                         | ± 0,24 | **  |
| 6. CISTERNA CEREBELOPONTINA DIREITA  | 0,25                         | ± 0,15 | 0,32                         | ± 0,16 | *** |
| 7. CISTERNA CEREBELOPONTINA ESQUERDA | 0,24                         | ± 0,15 | 0,39                         | ± 0,16 | *** |

\*\* P < 0,01      \*\*\* P < 0,001      § - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM CM

### 4.3.1.2 ESTUDO DOS ESPAÇOS SUBARACNÓIDEOS NA FOSSA SUPRATENTORIAL

TABELA 37. *MEDIDAS DOS ESPAÇOS SUBARACNÓIDEOS NA FOSSA SUPRATENTORIAL E ATROFIA CEREBRAL*

| MEDIDAS (§)                  | SEM ATROFIA CEREBRAL<br>(N=112) |   |      | COM ATROFIA CEREBRAL<br>(N=131) |   |      | P   |
|------------------------------|---------------------------------|---|------|---------------------------------|---|------|-----|
| 1. FISSURA INTER-HEMISFÉRICA | 0,32                            | ± | 0,09 | 0,43                            | ± | 0,13 | *** |
| 2. FISSURA SYLVIANA DIREITA  | 0,30                            | ± | 0,10 | 0,47                            | ± | 0,16 | *** |
| 3. FISSURA SYLVIANA ESQUERDA | 0,30                            | ± | 0,10 | 0,47                            | ± | 0,17 | *** |
| 4. SULCO PRÉ-CENTRAL         | 0,18                            | ± | 0,06 | 0,27                            | ± | 0,08 | *** |
| 5. SULCO CENTRAL             | 0,19                            | ± | 0,06 | 0,30                            | ± | 0,08 | *** |
| 6. SULCO PÓS-CENTRAL         | 0,17                            | ± | 0,06 | 0,28                            | ± | 0,08 | *** |
| 7. SULCO CALOSOMARGINAL      | 0,18                            | ± | 0,06 | 0,29                            | ± | 0,08 | *** |
| 8. ESCORE SULCAL             | 0,72                            | ± | 0,22 | 1,14                            | ± | 0,29 | *** |

\*\*\*p < 0,001      § - Média ± Desvio-Padrão, em cm

Todas as medidas do espaço subaracnóideo das fossas posterior e supratentorial aumentaram de forma significativa quando havia atrofia cerebral demonstrando que houve precisão nos resultados da observação.

Na fossa posterior, a medida da cisterna cerebelar superior foi a que menos variou com a atrofia cerebral. Na fossa supratentorial, todas as medidas variaram de forma significativa e foram igualmente precisas.

### 4.3.1.3 ESTUDO DOS VENTRÍCULOS NA FOSSA POSTERIOR

TABELA 38. *MEDIDA DO 4º VENTRÍCULO E ATROFIA CEREBRAL*

| MEDIDA (§)                        | SEM ATROFIA<br>CEREBRAL (N=112) |   |      | COM ATROFIA<br>CEREBRAL (N=131) |   |      | P  |
|-----------------------------------|---------------------------------|---|------|---------------------------------|---|------|----|
| Ântero-Posterior do 4º Ventrículo | 0,60                            | ± | 0,16 | 0,68                            | ± | 0,20 | ** |

\*\* p < 0,01      § - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM CM

#### 4.3.1.4 ESTUDO DOS VENTRÍCULOS NA FOSSA SUPRATENTORIAL

TABELA 39. MEDIDAS DOS VENTRÍCULOS NA FOSSA SUPRATENTORIAL E ATROFIA CEREBRAL

| MEDIDAS (§)                 | SEM ATROFIA CEREBRAL<br>(N=112) |   |      | COM ATROFIA CEREBRAL<br>(N=131) |   |      | P   |
|-----------------------------|---------------------------------|---|------|---------------------------------|---|------|-----|
| 1. DOS VENTRÍCULOS LATERAIS |                                 |   |      |                                 |   |      |     |
| ◆ ENTRE OS CORNOS FRONTAIS  | 2,99                            | ± | 0,35 | 3,18                            | ± | 0,41 | *** |
| ◆ ENTRE OS NÚCLEOS CAUDADOS | 1,29                            | ± | 0,22 | 1,55                            | ± | 0,32 | *** |
| ◆ MENOR <i>CELLA</i> MÉDIA  | 2,48                            | ± | 0,38 | 2,76                            | ± | 0,47 | *** |
| 2. LARGURA DO 3º VENTRÍCULO | 0,26                            | ± | 0,10 | 0,45                            | ± | 0,18 | *** |

\*\*\* p < 0,001      § - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM CM

Todas as medidas ventriculares aumentaram na presença da atrofia cerebral, demonstrando que a leitura da dilatação ventricular foi correta. As variáveis utilizadas foram adequadas para a análise. A medida que menos variou quando havia atrofia cerebral foi a do 4º ventrículo.

#### 4.3.1.5 ANÁLISE DAS RAZÕES NA FOSSA POSTERIOR

TABELA 40. RAZÕES NA FOSSA POSTERIOR E ATROFIA CEREBRAL

| MEDIDAS (§)                             | SEM ATROFIA CEREBRAL<br>(N=112) |   |      | COM ATROFIA CEREBRAL<br>(N=131) |   |      | P   |
|---|---------------------------------|---|------|---------------------------------|---|------|-----|
| 1. RAZÃO PRÉ-PONTINA                    | 0,14                            | ± | 0,04 | 0,20                            | ± | 0,27 | *** |
| 2. RAZÃO DO 4º VENTRÍCULO               | 0,12                            | ± | 0,02 | 0,14                            | ± | 0,03 | *** |
| 3. RAZÃO DA CISTERNA CEREBELAR SUPERIOR | 0,12                            | ± | 0,02 | 0,13                            | ± | 0,02 | **  |

\*\* p < 0,01      \*\*\* p < 0,001      § - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO

#### 4.3.1.6 ANÁLISE DOS ÍNDICES E RAZÕES NA FOSSA SUPRATENTORIAL

TABELA 41. ÍNDICES E RAZÕES NA FOSSA SUPRATENTORIAL E ATROFIA CEREBRAL

| MEDIDAS (§)                      | SEM ATROFIA CEREBRAL<br>(N=112) |   |      | COM ATROFIA CEREBRAL<br>(N=131) |   |      | P   |
|----------------------------------|---------------------------------|---|------|---------------------------------|---|------|-----|
| 1. RAZÃO FRONTAL                 | 0,29                            | ± | 0,03 | 0,32                            | ± | 0,03 | *** |
| 2. RAZÃO BICAUDADA               | 0,12                            | ± | 0,03 | 0,15                            | ± | 0,04 | *** |
| 3. ÍNDICE DA <i>CELLA</i> MÉDIA  | 4,99                            | ± | 0,76 | 4,47                            | ± | 0,77 | *** |
| 4. RAZÃO DE EVANS                | 0,25                            | ± | 0,02 | 0,26                            | ± | 0,03 | *** |
| 5. ÍNDICE 3º V- FISSURA SYLVIANA | 0,61                            | ± | 0,04 | 0,57                            | ± | 0,04 | *** |

\*\*\* p < 0,001      § - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO

As razões na fossa posterior, variaram de forma significativa na presença da atrofia cerebral, demonstrando o aumento relativo do 4º ventrículo e da cisterna cerebelar superior e a diminuição relativa do volume do tronco cerebral em relação à cavidade da fossa posterior ou ao tamanho do crânio nessa localização. A razão da cisterna cerebelar superior foi a que menos variou com a atrofia cerebral.

As razões e índices dos ventrículos laterais e do 3º ventrículo em relação às medidas lineares do cérebro e do crânio variaram significativamente nos exames com atrofia cerebral e foram igualmente sensíveis.

#### 4.3.1.7 MEDIDAS NORMAIS DO ESPAÇO SUBARACNÓIDEO, SISTEMA VENTRICULAR E RAZÕES E ÍNDICES CEREBRAIS

As medidas que foram consideradas normais, após a análise de 243 exames tomográficos realizados em indivíduos na faixa etária de 10 a 66 anos, estão tabuladas nos quadros:

QUADRO V. *MEDIDAS DO ESPAÇO SUBARACNÓIDEO*

| ESPAÇO SUBARACNÓIDEO        | VALORES NORMAIS |
|-----------------------------|-----------------|
| SULCO CEREBELAR HEMISFÉRICO | ≤ 0,15          |
| SULCO VERMIANO              | ≤ 0,25          |
| SULCO CEREBRAL              | ≤ 0,30          |
| ESCORE SULCAL               | ≤ 1,20          |
| CISTERNA PRÉ-PONTINA        | ≤ 0,85          |
| CISTERNA QUADRIGEMINAL      | ≤ 0,55          |
| CISTERNA CEREBELAR SUPERIOR | ≤ 1,85          |
| CISTERNA CEREBELOPONTINA    | ≤ 0,55          |
| FISSURA INTER-HEMISFÉRICA   | ≤ 0,50          |
| FISSURA SYLVIANA            | ≤ 0,50          |

QUADRO VI. *MEDIDAS DOS VENTRÍCULOS CEREBRAIS*

| ESPAÇO VENTRICULAR                      | VALORES NORMAIS (CM) |
|---|----------------------|
| 4º VENTRÍCULO (MEDIDA ÂNTERO-POSTERIOR) | < 0,90               |
| 3º VENTRÍCULO (LARGURA)                 | < 0,50               |
| VENTRÍCULOS LATERAIS                    |                      |
| ◆ DISTÂNCIA ENTRE OS CORNOS FRONTAIS    | < 3,70               |
| ◆ DISTÂNCIA ENTRE OS NÚCLEOS CAUDADOS   | < 1,80               |
| ◆ MENOR <i>CELLA</i> MÉDIA              | < 3,30               |

QUADRO VII. *MEDIDAS DAS RAZÕES E DOS ÍNDICES*

| RAZÕES E ÍNDICES                          | VALORES NORMAIS (CM) |
|---|----------------------|
| RAZÃO PRÉ-PONTINA                         | < 0,22               |
| RAZÃO DO 4º VENTRÍCULO                    | < 0,16               |
| RAZÃO DA CISTERNA CEREBELAR SUPERIOR      | < 0,16               |
| RAZÃO FRONTAL                             | < 0,35               |
| RAZÃO BICAUDADA                           | < 0,18               |
| ÍNDICE DA <i>CELLA</i> MÉDIA              | > 3,50               |
| RAZÃO DE EVANS                            | < 0,29               |
| ÍNDICE 3º VENTRÍCULO - FISSURAS SYLVIANAS | > 0,63               |

#### 4.3.1.8 RESUMO DOS ACHADOS DA ANÁLISE DAS MEDIDAS EM RELAÇÃO À ATROFIA CEREBRAL, INDEPENDENTEMENTE DOS GRUPOS

1. Houve boa associação entre a variação das medidas e a presença da atrofia cerebral, demonstrando que a observação desta foi realizada de forma correta.

2. Na fossa posterior, a avaliação do espaço subaracnóideo pôde ser feita pela observação dos sulcos cerebelares e das cisternas e na fossa supratentorial, pela avaliação dos sulcos cerebrais e das fissuras sylvianas e inter-hemisférica, uma vez que houve variação das medidas de todos estes espaços quando havia atrofia cerebral. A medida que menos variou pela atrofia cerebral foi a da cisterna cerebelar superior.

3. Na avaliação do aumento dos ventrículos, tanto as medidas lineares como as razões e índices empregados foram adequados. Variaram menos quando havia atrofia cerebral, a medida ântero-posterior do 4º ventrículo.

4. Está análise estabeleceu os valores das medidas normais dos espaços subaracnóideos, ventriculares e de suas razões e índices.

#### 4.3.2 ANÁLISE COMPARATIVA DAS MEDIDAS ENTRE OS GRUPOS

A diferença entre os grupos 1 e 2 era o uso de corticosteróides e, entre os grupos 2 e 3, a presença do LES.

Para observar o efeito da terapêutica e do LES nas alteração das medidas dos espaços cerebrais, comparou-se com a análise de variância, a sua modificação entre os grupos, independentemente da presença da atrofia cerebral; e, quando a variação dessas medidas foi significativa, pareou-se os grupos pelo teste de Tukey para se encontrar a causa.

Os ajustes das medidas para sexo, idade e dose terapêutica, que foram necessários antes desta análise, encontram-se descritos nos ANEXOS 27, 28 e 29.

##### 4.3.2.1 MEDIDAS DOS ESPAÇOS SUBARACNÓIDEOS NA FOSSA POSTERIOR

TABELA 42. *MEDIDAS DOS ESPAÇOS SUBARACNÓIDEOS NA FOSSA POSTERIOR, NOS GRUPOS*

| MEDIDAS (§)                    | GRUPO 1 (N=50) | GRUPO 2 (N=39) | GRUPO 3 (N=107)        | P   |
|--------------------------------|----------------|----------------|------------------------|-----|
| 1. SULCO CEREBELAR HEMISFÉRICO | 0,04           | 0,03           | 0,10                   | *** |
| 2. SULCO CEREBELAR VERMIANO    | 0,07           | 0,09           | 0,16                   | **  |
| 3. CISTERNA PRÉ-PONTINA        | 0,50           | 0,53           | 0,54                   | NS  |
| 4. CISTERNA QUADRIGEMINAL      | 0,30           | 0,33           | 0,33                   | NS  |
| 5. CISTERNA CEREBELAR SUPERIOR | 1,42           | 1,53           | 1,39                   | **  |
| 6. CISTERNA CEREBELOPONTINA D  | 0,15           | 0,32           | 0,38                   | *** |
| 7. CISTERNA CEREBELOPONTINA E  | 0,15           | 0,32           | 0,38                   | *** |
| NS- NÃO SIGNIFICATIVO          | ** P<0,01      | *** P<0,001    | § - MEDIDA MÉDIA EM CM |     |

*1 e 2 - SULCOS CEREBELARES HEMISFÉRICO E VERMIANO*

Houve variação significativa dessas medidas entre os grupos. Aplicando-se o teste de Tukey, elas variaram de forma significativa na comparação dos grupos 1 e 3 e na dos grupos 2 e 3, mas não na dos grupos 1 e 2, sugerindo que o alargamento dos sulcos cerebelares hemisférico e vermiano foi resultante da ação do LES.

*3 e 4 - CISTERNAS PRÉ-PONTINA E QUADRIGEMINAL*

Não houve variação significativa dessas medidas entre os 3 grupos.

*5 - CISTERNA CEREBELAR SUPERIOR*

A medida da cisterna cerebelar superior variou significativamente entre os 3 grupos. No teste comparativo entre os grupos 1 e 2 e entre os grupos 1 e 3 os valores foram similares, e entre os grupos 2 e 3, foram diferentes, não sendo possível associar a variação destas medidas ao tratamento ou à doença.

*6 e 7 - CISTERNAS CEREBELOPONTINAS*

As medidas das cisternas cerebelopontinas variaram de forma significativa entre os 3 grupos. No teste comparativo, as medidas destes espaços foram similares entre os grupos 2 e 3 e diferentes entre os grupos 1 e 2 e 1 e 3, implicando a corticoterapia nessa variação.

**4.3.2.2 MEDIDAS DOS ESPAÇOS SUBARACNÓIDEOS NA FOSSA SUPRATENTORIAL**TABELA 43. *MEDIDAS DOS ESPAÇOS SUBARACNÓIDEOS NA FOSSA SUPRATENTORIAL, NOS GRUPOS*

| MEDIDAS (§)                  | GRUPO 1 (N=50) | GRUPO 2 (N=39) | GRUPO 3 (N=107) | P   |
|------------------------------|----------------|----------------|-----------------|-----|
| 1. FISSURA INTER-HEMISFÉRICA | 0,31           | 0,41           | 0,38            | *** |
| 2. FISSURA SYLVIANA DIREITA  | 0,25           | 0,32           | 0,40            | *** |
| 3. FISSURA SYLVIANA ESQUERDA | 0,25           | 0,32           | 0,40            | *** |
| 4. SULCO PRÉ-CENTRAL         | 0,16           | 0,19           | 0,24            | *** |
| 5. SULCO CENTRAL             | 0,17           | 0,21           | 0,27            | *** |
| 6. SULCO PÓS-CENTRAL         | 0,14           | 0,20           | 0,25            | *** |
| 7. SULCO CALOSOMARGINAL      | 0,16           | 0,21           | 0,26            | *** |
| 8. ESCORE SULCAL             | 0,63           | 0,80           | 1,02            | *** |

\*\*\*  $p < 0,001$  § - MEDIDA MÉDIA EM CM

*1 - FISSURA INTER-HEMISFÉRICA*

Seu tamanho variou significativamente entre os 3 grupos e foi maior no grupo 2. Na comparação entre os grupos pelo teste de Tukey, a medida foi diferente entre os grupos 1 e 2 e 1 e 3 e semelhante entre os grupos 2 e 3, devendo ser a corticoterapia o fator mais importante no alargamento desse espaço.

*2 e 3 - FISSURAS SYLVIANAS*

Mostraram variação significativa no seu tamanho entre os grupos. No teste de Tukey, as medidas foram diferentes na pareação dos grupos 1 e 2, 1 e 3 e 2 e 3, concluindo-se que tanto a doença como a corticoterapia interferem nessa variação.

*4 a 8 - SULCOS CEREBRAIS E ESCORE SULCAL*

Houve aumento significativo das dimensões sulcais e de sua soma nos pacientes em uso de corticoterapia e/ou com LES.

Na comparação entre os grupos pelo teste de Tukey, para os sulcos pré-central e central não se notou diferença de medidas entre os grupos 1 e 2, mas esta ocorreu entre os grupos 1 e 3 e 2 e 3, demonstrando a influência do LES na sua modificação.

Para os sulcos pós-central e calosomarginal e para o escore sulcal, notaram-se diferenças de medidas na pareação dos 3 grupos, implicando tanto o tratamento como a doença nestes resultados.

**4.3.2.3 MEDIDA DO VENTRÍCULO NA FOSSA POSTERIOR**TABELA 44. *MEDIDA DO 4º VENTRÍCULO, NOS GRUPOS*

| MEDIDA (§)                        | GRUPO 1 (N=50) | GRUPO 2 (N=39)         | GRUPO 3 (N=107) | P |
|-----------------------------------|----------------|------------------------|-----------------|---|
| ÂNTERO-POSTERIOR DO 4º VENTRÍCULO | 0,69           | 0,59                   | 0,62            | * |
|                                   | * P < 0,05     | § - MEDIDA MÉDIA EM CM |                 |   |

O tamanho do 4º ventrículo variou significativamente entre os 3 grupos, e foi maior no grupo 1. A comparação grupo a grupo, só mostrou diferenças do seu tamanho entre os grupos 1 e 2: resultado inconclusivo.

#### 4.3.2.4 MEDIDAS DOS VENTRÍCULOS NA FOSSA SUPRATENTORIAL

TABELA 45. *MEDIDAS DOS VENTRÍCULOS NA FOSSA SUPRATENTORIAL, NOS GRUPOS*

| MEDIDAS (§)                 | GRUPO 1 (N=50) | GRUPO 2 (N=39)         | GRUPO 3 (N=107) | P   |
|-----------------------------|----------------|------------------------|-----------------|-----|
| 1. DOS VENTRÍCULOS LATERAIS |                |                        |                 |     |
| ◆ ENTRE OS CORNOS FRONTAIS  | 3,07           | 2,93                   | 3,09            | NS  |
| ◆ ENTRE OS NÚCLEOS CAUDADOS | 1,32           | 1,39                   | 1,40            | NS  |
| ◆ MENOR <i>CELLA</i> MÉDIA  | 2,59           | 2,59                   | 2,66            | NS  |
| 2. LARGURA DO 3º VENTRÍCULO | 0,26           | 0,33                   | 0,36            | *** |
| NS - NÃO SIGNIFICATIVO      | *** p < 0,001  | § - MEDIDA MÉDIA EM CM |                 |     |

##### 1 - *MEDIDAS DOS VENTRÍCULOS LATERAIS*

As medidas dos ventrículos laterais não variaram entre os grupos.

##### 2 - *LARGURA DO 3º VENTRÍCULO*

A largura do 3º ventrículo variou de forma significativa nos 3 grupos. No teste de Tukey, os grupos 1 e 2 e 2 e 3 apresentaram valores similares da largura do 3º ventrículo e os grupos 1 e 3, diferentes: resultado inconclusivo.

#### 4.3.2.5 RAZÕES DA FOSSA POSTERIOR

TABELA 46. *RAZÕES DA FOSSA POSTERIOR, NOS GRUPOS*

| MEDIDAS (§)                             | GRUPO 1 (N=50) | GRUPO 2 (N=39) | GRUPO 3 (N=107)  | P   |
|---|----------------|----------------|------------------|-----|
| 1. RAZÃO PRÉ-PONTINA                    | 0,14           | 0,16           | 0,19             | NS  |
| 2. RAZÃO DO 4º VENTRÍCULO               | 0,11           | 0,13           | 0,13             | *** |
| 3. RAZÃO DA CISTERNA CEREBELAR SUPERIOR | 0,12           | 0,14           | 0,12             | **  |
| NS- NÃO SIGNIFICATIVO                   | ** p < 0,01    | *** p < 0,001  | § - MEDIDA MÉDIA |     |

## 1 - RAZÃO PRÉ-PONTINA

O tamanho relativo do tronco cerebral não variou de forma significativa nos 3 grupos.

## 2 - RAZÃO DO 4º VENTRÍCULO

A largura do 4º ventrículo em relação ao tamanho da fossa posterior mostrou aumento significativo nos grupos 2 e 3. Na comparação grupo a grupo, essa razão foi similar entre os grupos 2 e 3 e diferente entre os grupos 1 e 2 e 1 e 3, demonstrando a ação da corticoterapia.

## 3 - RAZÃO DA CISTERNA CEREBELAR SUPERIOR

O tamanho relativo da cisterna cerebelar superior variou de forma significativa entre os 3 grupos. Na comparação grupo a grupo, demonstrou-se valores similares dessa razão nos grupos 1 e 3 e diferentes nos grupos 1 e 2 e 2 e 3: resultado inconclusivo.

## 4.3.2.6 RAZÕES E ÍNDICES DA FOSSA SUPRATENTORIAL

TABELA 47. RAZÕES E ÍNDICES DA FOSSA SUPRATENTORIAL, NOS GRUPOS

| MEDIDAS (§)                       | GRUPO 1 (N=50) | GRUPO 2 (N=39) | GRUPO 3 (N=107) | P   |
|-----------------------------------|----------------|----------------|-----------------|-----|
| 1. RAZÃO FRONTAL                  | 0,30           | 0,30           | 0,31            | NS  |
| 2. ÍNDICE DA <i>CELLA</i> MÉDIA   | 4,93           | 4,66           | 4,66            | NS  |
| 3. RAZÃO DE EVANS                 | 0,25           | 0,26           | 0,26            | NS  |
| 4. RAZÃO BICAUDADA                | 0,12           | 0,16           | 0,13            | *** |
| 5. ÍNDICE 3ºV- FISSURAS SYLVIANAS | 0,61           | 0,59           | 0,59            | *   |

NS- NÃO SIGNIFICATIVO \*P < 0,05 \*\*\* P < 0,001 § - MEDIDA MÉDIA

As razões dos cornos frontais dos ventrículos laterais (1.), o índice da *cella* média (2.) e a razão de Evans (3.) não variaram entre os grupos.

4 - *RAZÃO BICAUDADA*

Variou significativamente entre os grupos. Na análise comparativa entre os grupos, houve diferença significativa do seu valor entre os grupos 2 e 3 mas não entre os grupos 1 e 2 e 1 e 3: resultado inconclusivo.

5 - *ÍNDICE DO 3º VENTRÍCULO - FISSURAS SYLVIANAS*

Apresentou redução significativa de valor nos grupos 2 e 3. O teste de Tukey mostrou similaridade de seus valores entre os grupos 1 e 2 e 2 e 3 e diferença significativa entre os grupos 1 e 3: resultado inconclusivo.

**4.3.2.7 RESUMO DA ANÁLISE COMPARATIVA DAS MEDIDAS ENTRE OS GRUPOS**

1. Variação das medidas do espaço subaracnóideo: na fossa posterior, os sulcos cerebelares vermiano e hemisférico e as cisternas cerebelopontinas e cerebelar superior foram os espaços que variaram devido à corticoterapia e/ou ao LES. Na fossa supratentorial, tanto os sulcos como as fissuras sofreram variações.

A variação dos sulcos cerebelares e dos sulcos cerebrais central e pré-central dependeu do LES; as variações das cisternas cerebelopontinas e da fissura inter-hemisférica dependeu da corticoterapia; a variação das cisternas sylvianas e dos sulcos pós-central e calosomarginal dependeu tanto da corticoterapia como do LES; a variação da cisterna cerebelar superior não teve sua causa determinada.

As medidas das cisternas pré-pontina e quadrigeminal não variaram devido à ação da corticoterapia e/ou do LES.

2. Variação das medidas dos ventrículos: o 3º ventrículo variou sob ação da corticoterapia e/ou do LES, porém não se pôde determinar a causa. Os ventrículos laterais não variaram de forma significativa por essas causas.

3. Variação das razões e índices: na fossa posterior, as razões que variaram sob a ação da corticoterapia e/ou do LES foram a razão do 4º ventrículo que dependeu da corticoterapia e a razão da cisterna cerebelar superior, cuja causa não foi determinada; na fossa supratentorial, variaram a razão bicaudada e o índice 3º ventrículo-fissuras sylvianas, cujas causas não puderam ser determinadas.

As razões pré-pontina, frontal, de Evans e o índice da *cella* média não variaram sob a ação da corticoterapia e/ou do LES:

4. Os resultados revelam que os espaços subaracnóides sofreram mais alteração sob a ação da corticoterapia e/ou do LES que os espaços ventriculares. O 3º ventrículo foi o que se alargou mais com a atrofia leve. As melhores razões para a análise da atrofia na fossa posterior foram a razão do 4º ventrículo e a da cisterna cerebelar superior e na fossa supratentorial, a razão bicaudada e o índice 3º ventrículo-fissuras sylvianas.

## ***5 DISCUSSÃO***

Neste trabalho, o quadro clínico da doença lúpica foi examinado em 107 pacientes e foram estudadas com atenção especial, as alterações no exame de tomografia computadorizada do crânio e a sua associação com as manifestações clínicas neuropsiquiátricas. A presença da atrofia cerebral no LES e suas causas também foram pesquisadas.

### 5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS DA PRESENTE CASUÍSTICA

O LES afetou principalmente mulheres caucasóides em idade adulta jovem. Incidiu no sexo feminino em 93,5% (14,3 mulheres para cada homem afetado). Estes resultados assemelham-se aos de COSTALLAT & COIMBRA (1995a), em Campinas, que o encontraram no sexo feminino em 93,3% (14,1:1); de SATO et al. (1991), em São Paulo, que o observaram em 13,7 mulheres para cada homem; e de PISTNER et al. (1991), em Los Angeles, onde o LES comprometeu 14,5:1 para o sexo feminino.

A idade média de 30,3 anos dos pacientes lúpicos foi coincidente com a de levantamentos nacionais e internacionais. O LES foi encontrado em 88% em mulheres, com idade média de 32,3 anos, em um estudo multicêntrico com 1.103 lúpicos realizado por GINZLER et al. (1982) e, em 87% em mulheres, com idade média de 35,5 anos, na pesquisa de HOCHBERG et al. (1985) em Baltimore. Diversamente, HOPKINSON (1993) mostrou que na Europa esta doença acometem mais as mulheres de meia idade.

Houve nítida predominância da raça caucasóide nos três grupos desta pesquisa. O LES foi quatro vezes mais freqüente em caucasóides e não apresentou maior gravidade na raça negra. O predomínio da raça caucasóide também foi demonstrado em outros estudos realizados no Hospital das Clínicas da UNICAMP, com lúpicos ou com portadores de outras doenças (QUAGLIATO, 1987; COIMBRA, 1991; COSTALLAT & COIMBRA, 1995a) e com lúpicos na cidade de São Paulo (SATO et al., 1991).

De forma diversa à observada neste trabalho, SIEGEL, HOLLEY, LEE (1970) em Nova Iorque e no Alabama, SIEGEL & LEE (1973) em Nova Iorque, FESSEL (1974) em São Francisco, BALLOU, KHAN E KUSHNER (1982) em *Cleveland* e PETRI & GENOVESE (1992) em Baltimore, demonstraram em estudos populacionais que a raça negra é afetada com maior freqüência e gravidade pelo LES.

A doença iniciou-se, em média, aos 25,9 anos e os pacientes a apresentavam por 4,5 anos na época deste estudo, tempo considerado a partir do primeiro sintoma. Em outros estudos, a idade de início do LES está descrita entre 26 e 30 anos (HOCHBERG et al., 1985; PISTNER et al., 1991).

## 5.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, ALTERAÇÕES LABORATORIAIS E EVOLUÇÃO NO LES

No presente estudo, durante seu curso, o LES comprometeu com maior freqüência a pele, as articulações, os rins, o sistema nervoso e as serosas.

Muitos pacientes mostravam febre, emagrecimento, adinamia, hepatoesplenomegalia e linfonodomegalia generalizada, que ocorreram principalmente durante a agudização da doença.

As lesões da pele, em 94,4% dos pacientes, mostraram-se com incidência mais alta que a das casuísticas de outros autores, principalmente pela presença freqüente do eritema malar (66,3%).

A vasculite cutânea, manifestada por púrpura, ulcerações, livedo reticular e lesões semelhantes às do eritema multiforme, foi encontrada em 33,6% e a fotossensibilidade em 46,7%, apresentando-se em freqüências semelhantes às da estatística mundial. No entanto, PAIVA et al. (1985) e SATO et al. (1991), no Brasil, observaram maior incidência de fotossensibilidade nos lúpicos, em 60 a 70%, atribuindo esse aumento à exposição ao calor e à luz solar existentes em região tropical.

A alopecia foi freqüente (71%), geralmente temporária e durante a exacerbação da doença.

A lesão discóide, caracterizada por pele espessa, aderente, descamativa, de centro hipopigmentado e/ou atrófico e com as bordas elevadas e hiperpigmentadas, estava localizada em áreas expostas ou no couro cabeludo e foi pouco freqüente (2,8%). Geralmente acontece na doença lúpica mais benigna e com baixa incidência de doença renal (CALLEN, 1988), o que não foi a característica dos pacientes estudados.

O fenômeno de Raynaud foi observado em 41,1% dos lúpicos, semelhante ao resultado de CHAHADE et al. (1995), de 49%. É considerado como fator de bom prognóstico, pois associa-se a menor incidência do comprometimento renal (COSTALLAT & COIMBRA, 1995b), o que não ocorreu nesta casuística.

A artralgia e/ou a artrite são freqüentes entre os lúpicos e foram observadas em 89,7%, incidência semelhante à da casuística mundial. A necrose óssea ocorreu em 8,4%. Apresentou-se em um único local em 66,7% e acometeu principalmente as epífises proximais e os côndilos femorais. LEE et al. (1977) e KLIPPEL et al. (1979), observaram-na em 10% dos lúpicos e SATO et al. (1991), descreveram-na mais freqüentemente em múltiplas localizações, principalmente nas epífises proximais e côndilos femorais.

Mialgia e/ou miopatia diagnosticadas pela presença de fraqueza e dores musculares contínuas principalmente nos segmentos proximais foram pouco freqüentes, em 16,8%. Essas manifestações são causadas por processo inflamatório muscular e podem resultar também do uso da cloroquina ou de corticosteróides. Acometem 5 a 79% dos lúpicos e sua incidência mostra-se maior quando a eletromiografia e as enzimas séricas são utilizadas para pesquisá-las (ISENBERG, 1984; CRONIN, 1988).

A lesão renal é a manifestação visceral mais freqüente e grave do LES e foi encontrada em 76,6% dos pacientes. Sua patogênese é complexa e envolve alterações dos glomérulos, túbulos e vasos por deposição de imunocomplexos (CAMERON et al., 1979; BALOW & AUSTIN III, 1988). Neste trabalho, o envolvimento renal pelo LES apresentou-se em incidência significativamente maior que a demonstrada em pesquisas nacionais ou internacionais, onde aparece em cerca de 50%. Esse resultado não pôde ser atribuído a diferenças de critérios diagnósticos, que são muito bem definidos. A gravidade da doença renal foi demonstrada também pela alta incidência de HAS, em 45,8%, associada de forma significativa à doença renal ( $p < 0,01$ ) e, pela necessidade do transplante renal, em 4,7%. É provável que pela característica da instituição onde foi realizado este trabalho - hospital para atendimento terciário - os pacientes encaminhados apresentassem quadros mais graves e com maior freqüência desse comprometimento. O estudo de JOHNSON et al. (1994), comparando os diversos quadros clínicos dos lúpicos da Inglaterra, Brasil e Suécia, demonstrou que o comprometimento renal é mais freqüente no Brasil.

A HAS ocorre nos lúpicos em 25 a 29% e é um indicador da gravidade da doença (BUDMAN & STEINBERG, 1976; PISTINER et al., 1991, SELEZNICK & FRIES, 1991), pois aumenta o risco de aterosclerose precoce, de doença coronariana, de infarto do miocárdio e de acidente vascular cerebral (KANNEL, GORDON, SCHWARTZ, 1971; HAIDER & ROBERTS, 1981; KITAWAGA et al., 1990).

A serosite, com inflamação pleural e/ou pericárdica acometeu 42% dos lúpicos. A pleura foi afetada isoladamente em 15,9%, o pericárdio em 10,3%. O LES compromete frequentemente a pleura (20 a 57%); também é comum porém menos freqüente no pericárdio (12% a 30%) e, é raro no peritônio (FRIES, 1977; HOCHBERG et al., 1985; PISTINER et al., 1991).

As alterações pulmonares causadas pelo LES não foram muito freqüentes nesta pesquisa. Havia pneumonite lúpica ou a sua seqüela, a fibrose intersticial difusa, em 9,4%. Como complicação, um paciente apresentou hemorragia pulmonar e outro, hipertensão pulmonar. A embolia pulmonar ocorreu em um paciente portador de endocardite verrucosa.

SILBERSTEIN, BARLAND, GRAYZEL (1980) demonstraram que os testes de função pulmonar são os de maior sensibilidade para o diagnóstico do comprometimento pulmonar pelo LES e alteram-se em 88% dos casos. MATTHAY, SCHWARZ, PETTY (1974) no exame radiológico, observaram pneumonite lúpica aguda em 11,7% dos pacientes, com quadro clínico de taquipnéia e hipoxemia. A hipertensão pulmonar grave similar à primária, é resultado da embolização da microvasculatura pulmonar ou de vasoespasmo e, associa-se ao fenômeno de Raynaud (ASHERSON & OAKLEY, 1986).

Nesta casuística, as alterações cardíacas provocadas pelo LES foram encontradas em 16,8%. Havia lesão valvular cardíaca em 8,4%, principalmente mitral. A miocardite em 3,8% e, o infarto agudo do miocárdio, também ocorreram.

A valvulopatia verrucosa acometendo principalmente a válvula mitral, é um quadro observado em 16% dos lúpicos e a miocardite é mais rara e visibilizada em 8% das necropsias (BULKLEY & ROBERTS, 1975). O infarto agudo do miocárdio, considerado uma das causas importantes na mortalidade tardia do LES (UROWITZ et al., 1976) é consequência da doença coronariana de causa aterosclerótica, mais freqüente e precoce entre os lúpicos do que na população em geral (HAIDER & ROBERTS, 1981).

Nesta pesquisa, o tromboembolismo arterial ou venoso, periférico ou pulmonar, ocorreu em 5,6%. A trombose arterial ou venosa é descrita em 3,7% a 14% dos lúpicos, pode comprometer os rins, os pulmões, o cérebro, a retina ou os vasos periféricos e associa-se aos anticorpos antifosfolípidos (HARRIS et al., 1983; ALARCÓN-SEGÓVIA et al., 1989; LOVE & SANTORO, 1990; LONG et al., 1991; CERVERA et al., 1993).

As alterações da crase sangüínea comprometeram 57,9% do pacientes e foram de origem multifatorial, para elas concorrendo a doença primária, o tratamento e as várias complicações provocadas pela doença. Havia anemia hemolítica em 12,1% e, a leucopenia e a plaquetopenia mostraram-se como as alterações hematológicas mais freqüentes, em 35,5% dos lúpicos.

A anemia pode comprometer mais de 50% dos lúpicos e na maioria das vezes não é auto-imune, e sim, ferropriva - resultado da doença crônica ou do comprometimento renal - que reduzem a captação e utilização do ferro. A anemia hemolítica com prova de Combs positiva, acomete cerca de 10% (BUDMAN & STEINBERG, 1977). A leucopenia, afetando as linhagens linfocítica e granulocítica, pode comprometer até 50% dos lúpicos e sua origem é auto-imune ou decorrente do tratamento. A plaquetopenia, geralmente por aumento da destruição das plaquetas circulantes, é observada em 14 a 26% dos lúpicos (KARPATKIN, GARG, SISKIND, 1971; BUDMAN & STEINBERG, 1977).

A comparação entre os achados clínicos deste trabalho e os de vários autores encontra-se no QUADRO VIII.

QUADRO VIII. *MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO LES. COMPARAÇÃO DESTA CASUÍSTICA COM AS DE OUTROS ESTUDOS*

| MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS           | SÉRIE ATUAL (N=107) | SÉRIES DE VÁRIOS AUTORES* |      |
|----------------------------------|---------------------|---------------------------|------|
|                                  | %                   | %                         | (N)  |
| LESÕES DERMATOLÓGICAS **         | 94,4                | 71,1                      | 1739 |
| □ ALOPÉCIA                       | 71,0                | 70,1                      | 1394 |
| □ ERITEMA MALAR**                | 66,3                | 46,1                      | 2058 |
| □ FOTOSSENSIBILIDADE             | 46,7                | 45,2                      | 1826 |
| □ VASCULITE CUTÂNEA              | 33,6                | 24,8                      | 2091 |
| □ ULCERAÇÃO DE MUCOSA            | 24,3                | 18,0                      | 2109 |
| □ ERITEMA DISCÓIDE**             | 2,8                 | 17,3                      | 1766 |
| FENÔMENO DE RAYNAUD              | 41,1                | 33,1                      | 2583 |
| ARTRITE/ARTRALGIA                | 89,7                | 86,8                      | 2479 |
| MIOPATIA/MIALGIA **              | 16,8                | 45,6                      | 1794 |
| OSTEONECROSE                     | 8,4                 | 11,0                      | 1384 |
| NEFROPATIA**                     | 76,6                | 53,2                      | 669  |
| HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA** | 45,8                | 19,6                      | 1886 |
| SINTOMAS GERAIS                  | 71,0                | -                         | -    |
| □ FEBRE                          | 55,1                | 59,7                      | 1959 |
| QUADRO NEUROPSIQUIÁTRICO**       | 62,6                | 40,2                      | 887  |
| SEROSITE                         | 42,0                | 33,6                      | 1058 |
| ALTERAÇÕES CARDIOPULMONARES**    | 26,2                | 17,0                      | 1009 |
| ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS**       | 57,9                | 38,6                      | 272  |
| □ ANEMIA                         | 19,6                | 26,1                      | 950  |
| □ LEUCOPENIA**                   | 35,5                | 41,4                      | 1571 |
| □ PLAQUETOPENIA**                | 35,5                | 17,4                      | 3234 |
| TROMBOEMBOLISMO                  | 5,6                 | 9,4                       | 647  |

\* % MÉDIAS      \*\* % QUE VARIARAM SIGNIFICATIVAMENTE EM RELAÇÃO À % MÉDIA ENCONTRADA POR OUTROS AUTORES

Séries de DUBOIS & TUFFANELLI (1964); ESTES & CHRISTIAN (1971), FEINGLASS et al.(1976); GIBSON & MYERS ( 1976); LEE et al.(1977), GRIGOR et al.(1978); GOLDFARB et al. (1981); HOCHBERG et al.(1985); ERCOLE et al.(1985) PISTINER et al.(1991); FONT et al.(1991), PETRI & GENOVESE (1992), SATO et al.(1991); CHAHADE et al.(1995); COSTALLAT & COIMBRA (1995a).

O Anticorpo Antinuclear (FAN) foi o exame com maior positividade entre os lúpicos (94,4%). Nesta casuística, embora as manifestações neurológicas focais tenham sido mais frequentes nos pacientes com FAN negativo, não houve incidência maior de infarto cerebral entre eles, diferindo dos resultados de CERVERA et al.(1993).

Baixos títulos de complemento ocorreram em 66,7%. Na fase aguda da doença decorrem do depósito tecidual de imunocomplexos e, sua persistência na fase crônica ou após tratamento, faz suspeitar de deficiência em sua síntese (FRIES, 1977).

As células LE estavam positivas em 55,6%, mostrando frequência similar à observada em outros estudos, onde ocorreu em 42% a 78% (ESTES & CHRISTIAN, 1971; PISTINER et al., 1991).

O anticorpo anti-DNA estava presente em 46,9% com a doença lúpica ativa; é considerado o melhor marcador da atividade lúpica e pode mostrar-se positivo em 28% a 100% dos pacientes (GRIGOR et al., 1978; HOCHBERG et al., 1985; CERVERA et al., 1993).

Os anticorpos antifosfolípidos ocorrem nos lúpicos com eventos tromboembólicos periféricos (LOVE & SANTORO, 1990; LONG et al., 1991) ou com lesões no sistema nervoso central, como infarto cerebral (LEVINE & WELCH, 1987a; CRONIN et al., 1988), mielopatia transversa (ALARCÓN-SEGOVIA et al., 1989), coréia (ASHERSON et al., 1987a) e enxaqueca (ALARCÓN-SEGOVIA et al., 1989). Associam-se também a abortos recorrentes (ALARCÓN-SEGOVIA et al., 1989), ao livedo reticular (MCHUGH et al., 1988), à anemia hemolítica e plaquetopenia (ALARCÓN-SEGOVIA et al., 1989) e à endocardite verrucosa (FORD, FORD, LILLICRAP, 1988). Neste trabalho, os anticorpos antifosfolípidos - anticardiolipina e anticoagulante lúpico - encontravam-se positivos em 10 pacientes e não se associaram a esses quadros clínicos.

O anticorpo anti-Ro (SS-A) mostrou-se positivo em 64,6%, com frequência semelhante à observada por CHAHADE et al.(1995), de 64%. É encontrado no LES com alterações neurológicas, lesões cutâneas, doença renal e pulmonar e ao LES associado à síndrome de Sjögren (HARLEY & GAITHER, 1988; WEYAND, 1990; CERVERA et al.,1993). Não houve associação entre a presença deste auto-anticorpo e o quadro neuropsiquiátrico.

O anticorpo anti-La (SS-B) estava positivo em 13%. Associa-se às lesões cutâneas sub-agudas, ao eritema malar, à fotossensibilidade e à maior incidência de artrite, serosite, doença trombótica e síndrome de Sjögren (HARLEY & GAITHER, 1988; CERVERA et al., 1993).

O anticorpo anti-Sm foi positivo em 55,8%, frequência semelhante à de WEYAND (1990), de 50% e, significativamente mais alta que a média de 11,4%, encontrada em outros estudos.

O anticorpo anti-RNP estava presente em 48,4%. Pode associar-se à doença renal mais leve e à menor prevalência de fenômeno de Raynaud, de miosite ou de serosite (HARLEY & GAITHER, 1988; WEYAND, 1990; CERVERA et al., 1993).

O Fator Reumatóide (FR) foi positivo em 48,5% e mostrou-se associado à doença psiquiátrica e à febre.

As alterações dos exames laboratoriais desta pesquisa estão comparadas à casuística de vários autores no QUADRO IX.

QUADRO IX. *ALTERAÇÕES DOS EXAMES LABORATORIAIS NO LES. COMPARAÇÃO DESTA CASUÍSTICA, COM AS DE OUTROS ESTUDOS.*

| EXAMES LABORATORIAIS            | SÉRIE ATUAL      |                    | VÁRIAS SÉRIES*   |                    |
|---------------------------------|------------------|--------------------|------------------|--------------------|
|                                 | EXAMES POSITIVOS | PACIENTES TESTADOS | EXAMES POSITIVOS | PACIENTES TESTADOS |
| FAN                             | 94,4%            | 107                | 94,7%            | 2601               |
| COMPLEMENTO (BAIXO TÍTULO)      | 66,7%            | 99                 | 43,9%            | 339                |
| CÉLULAS LE                      | 55,6%            | 106                | 68,4%            | 1691               |
| ANTICORPO ANTI-RO (SS-A)        | 64,6%            | 65                 | 26,7%            | 1709               |
| ANTICORPO ANTI-DNA              | 40,0%            | 85                 | 61,3%            | 2169               |
| ANTICORPO ANTI-SM               | 55,8%            | 43                 | 11,4%            | 928                |
| ANTICORPO ANTI-ENA              | 44,4%            | 54                 | 38,7%            | 168                |
| FATOR REUMATÓIDE                | 48,5%            | 33                 | 30,9%            | 2701               |
| ANTICORPO ANTI-RNP              | 48,4%            | 31                 | 18,3%            | 1799               |
| ANTICORPO ANTI-La (SS-B)        | 13,0%            | 54                 | 14,4%            | 1585               |
| VDRL                            | 9,2%             | 65                 | 17,1%            | 1471               |
| ANTICORPO ANTICARDIOLIPINA      | 30,0%            | 10                 | 18,5%            | 1173               |
| ANTICORPO ANTICOAGULANTE LÚPICO | 33,3%            | 6                  | 15,0%            | 622                |

\*\*% MÉDIAS

Séries de DUBOIS & TUFFANELLI (1964), ESTES & CHRISTIAN (1971), FEINGLASS et al. (1976); LEE et al. (1977), GRIGOR et al. (1978); GOLDFARB et al. (1981); HOCHBERG et al. (1985); SATO et al. (1991); PISTINER et al. (1991); PETRI & GENOVESE (1992), CERVERA et al. (1993); CHAHADE et al. (1995); COSTALLAT & COIMBRA (1995a).

Neste trabalho, as infecções sistêmicas ocorreram em 80,4% dos lúpicos e, eram graves, necessitando de tratamento parenteral em 43,9%. Entre as infecções graves, foram mais comuns a pneumonia, a septicemia e a meningite, e dentre as mais leves, predominaram as dos tratos urinário e gastrointestinal, e as da pele. Esses resultados assemelham-se aos de LEE et al. (1977) e de DUFFY, DUFFY, GLADMAN (1991).

A infecção de origem bacteriana é a mais freqüente e ocorre em cerca de 90% dos lúpicos, sendo a pneumonia e a endocardite as mais graves (LEHMAN et al., 1983; PETRI & GENOVESE, 1992). Nesta casuística, a pneumonia bacteriana foi encontrada em 34,6% dos lúpicos e a endocardite bacteriana em 2,8%. A septicemia foi a complicação infecciosa mais séria, encontrada em 18,7%, e sua etiologia era bacteriana em 14% e por *Candida albicans* em 4,7%.

A infecção fúngica foi freqüente, e em 23,4% causada pela *Candida albicans*. Outras pesquisas mostram que a infecção fúngica complica cerca de 10% dos pacientes e associa-se à doença lúpica mais grave e que requer tratamento imunossupressor mais intenso (LEE et al., 1977, PETRI & GENOVESE, 1982; SATO et al., 1994). Observou-se também infecção por *Herpes zoster* (10 casos) e pelo *Toxoplasma gondii* (4 casos).

A diminuição da defesa imunológica causada pelo LES, principalmente quando ativo, associada à insuficiência renal e à terapia com corticosteróides e imunossupressores, leva a altos índices de infecção, que é a principal responsável pelas maiores taxas de morbidade e mortalidade na doença (HELMANN, PETRI, WHITING-O'KEEFE, 1987; DUFFY et al., 1991, PETRI & GENOVESE, 1992; GOLDFARB et al., 1994; SATO et al., 1994).

As complicações causadas pela terapêutica acometeram 39,2% dos lúpicos. A mais freqüente foi a alteração da crase sangüínea, em 14,9% dos lúpicos, causada principalmente pela ciclofosfamida. Esta droga, também provocou cistite hemorrágica, nefrotoxicidade e farmacodermia. Além dessas complicações e de causar imunodepressão, pode produzir complicações gastrointestinais, alopecia, supressão gonadal e reações de hipersensibilidade (LIEBERMAN & SCHATTEN, 1988).

A azatioprina foi responsável por leucopenia e plaquetopenia em 1,8% dos lúpicos. Além disso, pode propiciar a infecção, levar à necrose hepatocelular, ao aumento da incidência de tumores e à reações de hipersensibilidade (KLIPPEL, 1990).

A farmacodermia, em 8,4% dos pacientes, foi causada principalmente pelo uso de antimaláricos. Essas drogas também causam alterações gastrointestinais e dermatológicas, miopatia, retinopatia, ceratopatia e paralisia dos músculos extrínsecos oculares, e menos freqüentemente, alterações hematológicas e neurológicas, entre as quais cefaléia, tontura, insônia e, em raríssimas ocasiões, psicose e convulsão (LIEBERMAN & SCHATTEN, 1988). Antibióticos, antiinflamatórios não hormonais, azatioprina e ciclofosfamida, foram também responsáveis pelos quadros de farmacodermia.

Ocorreram 10 episódios de hemorragia nos lúpicos, provocados pelo uso de corticosteróides, ciclofosfamida ou decorrentes da plaquetopenia.

Além de hemorragia digestiva, a corticoterapia esteve associada ao aparecimento de diabetes melito, HAS, catarata subcapsular, miopatia, necrose asséptica óssea, além de aumentar a suscetibilidade à infecção. Foi a causa de 2,8% das alterações neuropsiquiátricas secundárias. Os corticosteróides controlam as alterações inflamatórias do LES e a longo prazo pode prevenir as agudizações da doença. Contudo, seus efeitos colaterais são freqüentes e variados (KLIPPEL, 1990).

Os lúpicos faleceram em média aos 32,2 anos. Houve 20 óbitos (18,7%) e a infecção foi sua principal causa e responsável por 60% deles. A doença ativa no sistema nervoso foi a segunda causa de óbito e responsável por 30%.

O acometimento neurológico, principalmente quando havia convulsão, síndrome cerebral orgânica ou AVC foi fator de piora do prognóstico e, nos pacientes lúpicos que o apresentavam, a taxa de mortalidade foi 5,4 vezes maior. Outros quadros clínicos que influíram na piora do prognóstico foram a doença ativa renal ou em serosas, as alterações hematológicas e a presença de febre.

Esses resultados diferem dos encontrados na literatura, onde está bem estabelecido que após a infecção, o envolvimento renal é a segunda maior causa de morte no LES, acarretando-a em 35 a 45% dos casos, enquanto que a complicação neurológica da doença é responsável por 7% a 19% (WALLACE et al., 1981; GINZLER et al., 1982; RUBIN; UROWITZ; GLADMAN, 1985; MARTINS, PAIVA, PITOMBEIRA, 1985; GINZLER & SCHORN, 1988). ABEL et al. (1980) observaram taxa de óbitos 2,3 vezes maior nos pacientes com alterações neuropsiquiátricas e SATO et al. (1995), 3,4 vezes maior, principalmente associada à convulsão.

DUBOIS et al. (1974) demonstraram a eficiência do tratamento. Antes do uso da corticoterapia, 26% das mortes no LES eram devidas a causas neurológicas e 26% à uremia; após a introdução dos corticosteróides, 11% das mortes eram causadas por complicação neurológica e 36% por uremia. Com a introdução da diálise e do transplante renal, os óbitos por lesão nervosa caíram para 8% e por uremia para 14%; aumentaram, porém, pela infecção, lesão cardíaca e neoplasia.

KLEMPERER et al.(1941), antes da era antibiótica, demonstraram que 40% dos lúpicos faleciam pela infecção. Esta frequência não mudou e REVEILLE, BARTOLUCCI, ALARCON, em 1990, observaram-na como causa de 39,3% das mortes no LES. Na casuística nacional, CHAHADE et al. (1995) encontraram a infecção como causa de morte de 33% dos lúpicos no Hospital dos Servidores Públicos do Estado de São Paulo, de 48% no Hospital das Clínicas da UNICAMP e de 28% no Hospital São Paulo.

Neste trabalho, os óbitos foram precoces, 70% nos primeiros 5 anos da evolução do LES. Não houve complicação cardiovascular como causa de morte, provavelmente por essa precocidade. UROWITZ et al. (1976) descreveram uma curva bimodal de mortalidade, segundo a qual, no primeiro ano, a doença ativa é a maior responsável pela morte e, após 4 a 5 anos, a doença cardiovascular é a sua principal causa.

Não houve pior prognóstico do LES relacionado à raça ou sexo. SATO et al.(1995) observaram o pior prognóstico da doença nos pacientes de cor não branca, do sexo masculino e com comprometimento neurológico, renal, HAS e vasculite. SIEGEL et al. (1970), STUDENSKI et al. (1987) e REVEILLE et al. (1990) também sugerem que os fatores étnicos são importantes e que o LES apresenta um pior prognóstico nos indivíduos da raça negra.

### 5.2.1 MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS DO LES

Neste estudo, as manifestações neuropsiquiátricas foram muito freqüentes no curso da doença lúpica, incidindo em 62,6% dos pacientes. A convulsão, as alterações psiquiátricas e cognitivas, o acidente vascular cerebral e a cefaléia foram as mais comuns. Menos freqüentes foram as neuropatia periférica e a neuropatia craniana e, mais raros, a meningite asséptica, a mielopatia transversa e os distúrbios de movimento. As alterações neuropsiquiátricas causadas pela infecção, por uremia, pela HAS, por outras complicações ou pelo tratamento, foram menos usuais, ocorrendo em 20,6%.

Esses sintomas variados e com causas múltiplas, aliado à ausência de um método diagnóstico simples e efetivo, torna difícil o diagnóstico do comprometimento neuropsiquiátrico nos lúpicos. Como não há uma classificação definida para as manifestações neuropsiquiátricas causadas pelo LES, sua prevalência mostra grandes variações, sendo descrita entre 10,4 e 80% (DUBOIS & TUFFANELLI, 1964; ESTES & CHRISTIAN, 1971; FEINGLASS et al., 1976; ABEL et al., 1980; ADELMAN et al., 1986; MCCUNE & GOLBUS, 1988; CATOGGIO, 1993; KOVACS et al., 1993; WEST, 1994; CHAHADE et al., 1995).

Nesta pesquisa, o quadro neuropsiquiátrico foi complexo em 32,7% dos lúpicos, com os sintomas somando-se ou com manifestações diferentes em cada fase de exacerbação da doença, sugerindo que o comprometimento do sistema nervoso pelo LES é multifocal. Porém, na maioria das vezes, as crises de exacerbação dos sintomas neuropsiquiátricos foram autolimitadas. Houve recorrências dos mesmos quadros em 13,1% dos pacientes, tornando a acontecer a convulsão em 5,6%, os surtos de psicose em 3,7% e o acidente vascular cerebral em 3,7%.

Quadros neuropsiquiátricos múltiplos, concorrentes ou em tempos diferentes e com boa evolução, foram relatados em 25,5% a 52% dos lúpicos por FEINGLASS et al. (1976), KITAGAWA et al. (1990) e SIBLEY et al. (1992) e, a psicose, a síndrome cerebral orgânica, a convulsão e os infartos cerebrais foram as manifestações que se repetiram.

O grupo estudado neste trabalho constava principalmente de pacientes com a doença lúpica iniciada em idade adulta jovem e não se pôde estudar a influência da época do início do LES no aparecimento das manifestações neuropsiquiátricas. FONT et al. (1991) e CERVERA et al. (1993), observaram a mesma frequência dessas manifestações em grupos de lúpicos com a doença iniciada precoce ou tardiamente; WARD & POLISSON (1989), no entanto, notaram sua menor incidência na doença que se iniciou após os 50 anos.

Não houve influência racial ou do sexo no aparecimento das manifestações neuropsiquiátricas no LES. CERVERA et al. (1993) também não as demonstraram enquanto que GIBSON & MYERS (1976), GINZLER et al. (1982) e WARD & STUDENSKI (1991) observaram o maior envolvimento do sistema nervoso na raça negra.

Neste trabalho, as manifestações neuropsiquiátricas não se apresentaram como sintoma inicial e ocorreram durante os cinco primeiros anos da evolução em 42,1% dos lúpicos. Essas manifestações podem sobrevir a qualquer momento e são mais comuns nos dois primeiros anos da doença (GIBSON & MYERS, 1976; SIBLEY et al., 1992; KOVACS et al., 1993). Podem ser a primeira manifestação clínica do LES (FEINGLASS et al., 1976); em menos de 5% são tardias, havendo descrições do seu aparecimento até com 15 anos de evolução (GURLAND et al., 1972); ou ainda, podem acometer os lúpicos em fase terminal (KOVACS et al., 1993).

Observou-se que em 92,5% dos casos, os sintomas neuropsiquiátricos manifestaram-se durante a exacerbação da doença lúpica, nos pacientes com plaquetopenia ou com eritema malar, alopecia e fotossensibilidade.

FEINGLASS et al. (1976) encontraram o LES ativo em 85% dos pacientes com sintomas neuropsiquiátricos. Descreveram maior incidência destes sintomas em pacientes com baixos níveis de complemento, com alteração cutânea, com vasculite e com plaquetopenia. Como neste trabalho, o comprometimento hematológico também ocorreu com maior frequência nos lúpicos com manifestações neuropsiquiátricas em outras pesquisas (ZVAIFLER & BLUESTEIN, 1982; BLUESTEIN, 1987).

Os lúpicos com anticorpo anti-La negativo, apresentaram maior frequência de manifestações neuropsiquiátricas: entre os 47 lúpicos com anti-La negativo, 34 mostravam esses sintomas enquanto que, entre os 7 pacientes com anti-La positivo, apenas dois os apresentavam. Os mesmos resultados foram encontrados por HARLEY & GAITHER (1988).

Anticorpos anti-Sm ou anticorpos antifosfolípidos positivos não se associaram ao comprometimento neurológico, diversamente dos resultados demonstrados por WINFIELD, BRANNER, KOFFLER (1978), ROCHA (1983) e HOCHBERG et al. (1985).

Nem o LCR nem o EEG mostraram correlação com os quadros clínicos neuropsiquiátricos. O LCR foi importante para afastar a infecção e a hemorragia no sistema nervoso e o EEG, para MCCUNE & GOLBUS (1988) só apresenta importância no LES para diagnosticar as alterações epileptiformes.

As alterações multifocais e em locais distintos do sistema nervoso, que são encontradas no LES, decorrem provavelmente de vários mecanismos etiopatogênicos. Os déficits neurológicos poderiam ser consequência do infarto cerebral de etiologia embólica ou trombótica e associados aos anticorpos antifosfolípidos (HARRIS & HUGHES, 1985; DEVINSKY et al., 1988; ASHERSON et al., 1989) ou poderiam ser secundários à vasculite mediada por imunocomplexos ou à vasculopatia de causa indefinida (JOHNSON & RICHARDSON, 1968; ELLIS & VERITY, 1979). Os sintomas difusos seriam talvez produzidos pela ação direta de anticorpos antineuronais (WILSON et al., 1979; HOW et al., 1985; BLUESTEIN, 1987, DENBURG et al., 1987a; HANLY et al., 1993) ou, de anticorpos antivimentina e anticorpos antimembrana neuronal 50-KD (BLASCHEK et al., 1988; HANSON et al., 1992). A ação dos anticorpos linfocitotóxicos, dar-se-ia por reação cruzada com o tecido cerebral (BLUESTEIN & ZVAIFLER, 1976; BRESNIHAN et al., 1979a; DENBURG et al., 1994) e, a deposição de imunocomplexos no plexo coróide resultaria em alteração da sua integridade funcional e aumentaria a sua permeabilidade aos auto-anticorpos (ATKINS et al., 1972).

A comparação dos resultados desta casuística com os de outros autores encontra-se no QUADRO X.

QUADRO X. SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS CAUSADOS PELO LES. COMPARAÇÃO DESTA CASUÍSTICA COM A DE OUTROS ESTUDOS

| MANIFESTAÇÃO NEUROPSIQUIÁTRICA                                     | SÉRIE ATUAL (N=107) | SÉRIES DE OUTROS AUTORES* |      |
|--|---------------------|---------------------------|------|
|  |                     | %                         | N    |
| <b>1. NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL</b>                               |                     |                           |      |
| <input type="checkbox"/> MANIFESTAÇÕES CEREBRAIS DIFUSAS ORGÂNICAS | 19,6%               | 17,8%                     | 667  |
| <input type="checkbox"/> SÍNDROME PSIQUIÁTRICA                     | 22,4%               | 17,6%                     | 887  |
| PSICOSE **   | 18,7%               | 6,2%                      | 1535 |
| DEPRESSÃO  | 3,7%                | 5,7%                      | 702  |
| ☞ SUICÍDIO (OU TENTATIVA)  | 4,7%                | 3,7%                      | 271  |
| <input type="checkbox"/> SÍNDROME CONVULSIVA**                     | 25,2%               | 12,2%                     | 1806 |
| CONVULSÃO GENERALIZADA**   | 15,8%               | 8,3%                      | 677  |
| CONVULSÃO FOCAL **   | 9,3%                | 3,6%                      | 727  |
| <input type="checkbox"/> OUTRAS MANIFESTAÇÕES                      | 15,9%               |                           |      |
| CEFALÉIA**   | 13,1%               | 27,1%                     | 1340 |
| MENINGITE ASSÉPTICA**  | 3,7%                | 1,0%                      | 867  |
| <input type="checkbox"/> MANIFESTAÇÃO FOCAL                        | 19,6%               |                           |      |
| NEUROPATIA CRANIANA  | 5,6%                | 5,4%                      | 1469 |
| ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL**                                       | 18,7%               | 5,1%                      | 1756 |
| MIELOPATIA TRANSVERSA  | 2,8%                | 1,2%                      | 1189 |
| ALTERAÇÕES DO MOVIMENTO  | 2,8%                | 2,1%                      | 917  |
| <b>2. NO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO</b>                            |                     |                           |      |
| <input type="checkbox"/> POLINEUROPATIA PERIFÉRICA                 | 10,3%               | 9,7%                      | 1676 |
| <b>TODAS * *</b>   | 62,6%               | 40,2%                     | 887  |

\* % MÉDIAS    \*\* % QUE VARIARAM SIGNIFICATIVAMENTE EM RELAÇÃO À % MÉDIA DOS OUTROS AUTORES

FEINGLASS et al. (1976); GIBSON & MYERS (1976); GRIGOR et al. (1978); ABEL et al. (1980); OMDAL et al. (1988); DEVINSKY et al. (1988), FUTRELL et al. (1992); KOVACS et al. (1993); COSTALATT & COIMBRA (1995a).

O quadro neurológico mais comum nesta casuística foi a convulsão, em 25,2% dos lúpicos. A crise generalizada do tipo tônico-clônico foi a mais freqüente, em 63% e, em 11,1% iniciou-se com crise parcial complexa.

A convulsão é considerada o quadro neurológico mais freqüente do LES e sua incidência varia entre 4,4% e 38% (SERGENT et al., 1975, ABEL et al., 1980; DEVINSKY et al., 1988; SIBLEY et al.; 1992).

Qualquer tipo de quadro convulsivo, generalizado, parcial simples ou complexo, pode ocorrer. FEINGLASS et al. (1976) observaram a convulsão tônico-clônica generalizada em 82,3% e FUTRELL et al. (1992), em 77,3% dos pacientes.

A convulsão ocorreu nos lúpicos com doença ativa e que apresentavam mais comprometimento renal (85,2%) e plaquetopenia (59,2%). Associou-se às alterações cognitivas de causa orgânica em 44,4% dos pacientes e, em 18,5% associou-se ao AVC.

GIBSON & MYERS (1976) e FEINGLASS et al. (1976) mostraram a psicose associada aos quadros convulsivos e, FUTRELL et al. (1992) e KOVACS et al. (1993) registraram o infarto ou os eventos hemorrágicos cerebrais acompanhados de quadros convulsivos.

Procurou-se considerar apenas a convulsão causada pelo comprometimento cerebral do LES e, embora tenha-se procurado excluir cuidadosamente os quadros de etiologia secundária, 44,4% dos lúpicos com convulsão apresentavam graves infecções sistêmicas e 85,2%, doença renal, as quais poderiam estar implicadas em alguns desses episódios. As complicações como a HAS, a uremia, a infecção ou mesmo a corticoterapia podem ser a causa de grande parte desses eventos (SERGENT et al., 1975; KAELL et al., 1986; WONG et al., 1991; SIBLEY et al., 1992). WONG et al. (1991) observaram que 66,6% das convulsões entre os lúpicos foram causadas por encefalopatia hipertensiva ou urêmica, infecção sistêmica ou, aconteceram após o infarto cerebral.

O quadro convulsivo ocorreu em qualquer período, porém não foi o sintoma inicial da doença. Foi freqüente na doença terminal, ocorrendo em 55% dos pacientes que faleceram.

A convulsão foi a única manifestação neuropsiquiátrica em 3,7% dos lúpicos e apresentou recorrências em 5,6%. Outros autores a descrevem associada ou não à doença ativa em outros órgãos, ocorrendo em episódio único ou com poucas recorrências (SERGENT et al., 1975; FEINGLASS et al., 1976; MCCUNE et al., 1988; SIBLEY et al., 1992).

A convulsão foi a principal manifestação neurológica associada ao óbito, cuja frequência foi 5,5 vezes maior do que entre os pacientes sem convulsão. SATO et al. (1995) também observaram resultados semelhantes e GINZLER et al. (1982) descreveram-na como fator de menor sobrevida, juntamente com a síndrome cerebral orgânica.

A etiologia da convulsão no LES parece depender de vários fatores. Os anticorpos antineuronais são mais prevalentes entre pacientes com convulsão, lúpicos e não lúpicos (XIE & TANG, 1990). Os anticorpos antifosfolípidos e a vasculite cerebral causam isquemia, infarto ou hemorragia que podem levar a esse quadro (JOHNSON & RICHARDSON, 1968; FUTRELL et al., 1992). Nos lúpicos com convulsão, os exames anatomopatológicos do cérebro demonstram microinfarto, micro-hemorragia, alterações da microvasculatura, vasculite e infarto cortical (JOHNSON & RICHARDSON, 1968; ELLIS & VERITY, 1979; HANLY et al., 1992a).

Nesta casuística, a função cognitiva mostrou-se alterada pelo LES em 19,6%. Os quadros graves orgânicos difusos foram observados em 14%, e, os quadros cognitivos mais leves e limitados em 5,6%. Para o seu diagnóstico, contou-se apenas com o exame clínico e pode ter havido falha na observação da deterioração cognitiva mais leve.

Esses resultados assemelham-se aos de KOVACS et al. (1993) e de HANLY et al. (1994) que descreveram alterações cognitivas respectivamente em 17,8% e 21% dos lúpicos.

Com exames neuropsicológicos sofisticados, que avaliam a integridade funcional do sistema nervoso e detectam quadros deficitários cognitivos leves, tais alterações são muito mais frequentes e ocorrem em 66 a 80% (CARBOTTE et al., 1986; DENBURG et al., 1987b; HAY et al., 1992; GINSBURG et al., 1992). Todavia, para a análise evolutiva desses quadros, há a necessidade de um exame basal prévio às alterações clínicas e, como esses testes exigem motivação, cooperação e concentração dos pacientes, sua execução e seu uso corrente tornam-se difíceis (DENBURG et al., 1993; HAY, 1994).

CARBOTTE et al. (1986), utilizando-se desses testes, encontraram alteração cognitiva em 87% dos 21 lúpicos com sintomas neurológicos ativos, em 81% dos 15 que apresentavam sintomatologia inativa e, em 42% dos 26 que nunca haviam apresentado sintomas neurológicos. Compararam esses resultados com os de 12 pacientes com artrite reumatóide, com testes alterados em 17%, e com os de 35 indivíduos normais, com testes alterados em 14%, e concluíram que muitos lúpicos apresentam envolvimento subclínico do sistema nervoso pela doença. HANLY et al. (1994), em estudo longitudinal, observaram que os déficits cognitivos apresentavam um curso flutuante e transitório e se resolviam em um ano, mostrando em 88% melhora dos testes neuropsicológicos. Outros trabalhos, contudo, demonstraram uma piora lenta e progressiva da função cognitiva, com déficits residuais permanentes (KOVACS et al., 1993, DENBURG et al., 1993).

Em várias pesquisas, o distúrbio cognitivo pareceu associar-se ao anticorpo antineuronal e também ao anticorpo linfocitotóxico, que reage de forma cruzada tanto com os linfócitos como com os antígenos cerebrais e que poderia explicar a maior incidência de leucopenia nesses pacientes (DENBURG et al., 1987a; 1988; 1994). Neste estudo, a leucopenia e a febre estiveram associadas às alterações cognitivas.

Os lúpicos com alterações cognitivas também apresentaram convulsão com maior frequência. MIGUEL FILHO et al. (1990a) e HAY (1994) relataram a concomitância de convulsão e distúrbios difusos cognitivos ou psiquiátricos; e, COULL et al. (1987), ASHERSON et al. (1989) e HAY et al. (1992), associaram as alterações cognitivas ao infarto cerebral e à convulsão.

As alterações psiquiátricas foram encontradas em 22,4% dos lúpicos. A psicose (18,7%) e depressão grave (3,7%) foram os únicos quadros psiquiátricos identificados no presente trabalho. As alterações psiquiátricas leves não foram analisadas, pois seu diagnóstico requer testes específicos que não foram realizados.

Adotando a mesma metodologia, LEE et al. (1977) e HAY et al. (1992), observaram as síndromes psiquiátricas respectivamente em 20 a 27% dos lúpicos. No Brasil, MIGUEL FILHO et al. (1990b) encontraram-nas em 52,2% e, RESENDE et al. (1987) acompanhando os pacientes por 10 anos, demonstraram a psicose em 42,1% e a depressão em 15,8%. Entretanto, quando são incluídas as alterações psiquiátricas leves, não psicóticas e não orgânicas, observa-se o acometimento de 75% a 100% dos lúpicos (KREMER et al., 1981; DARBY & SCHIMIT, 1988; IVERSON, ANDERSON, McCRAKEN, 1995).

Nesta casuística, em 54,2% dos casos, os sintomas psiquiátricos ocorreram nos 5 primeiros anos de evolução da doença. Manifestaram-se como o único evento neuropsiquiátrico em 10,3% dos lúpicos e apresentaram boa evolução. Sua apresentação precoce e como a única manifestação neuropsiquiátrica foram também os resultados de SERGENT et al. (1975), FEINGLASS et al. (1976) e LIM et al. (1988).

As alterações psiquiátricas, exceto pela presença de febre, que foi mais prevalente, não apresentaram associações com outros quadros clínicos. A ausência da associação entre a doença psiquiátrica no LES com a atividade da doença ou com outros quadros clínicos também foi observada por HALL et al. (1981), LIM et al. (1991), HAY et al. (1992) e KOVACS et al. (1993).

Nesta casuística, embora não tenha sido possível demonstrar que a doença orgânica causou psicose, observou-se sintomas neurológicos em 70% dos pacientes que manifestaram psicose. É provável que a alteração psiquiátrica mais grave resulte de lesões cerebrais, enquanto que, quadros de ansiedade ou de depressão leve resultem da alteração psicológica causada pela doença (IVERSON, 1993; HAY, 1994).

Entre as alterações laboratoriais, apenas o fator reumatóide foi mais prevalente nos lúpicos com manifestações psiquiátricas. BONFA et al. (1987) observaram o anticorpo antiRo/SS-A e baixos títulos de anticorpo anti-La; SHORTALL, ISENBERG, NEWMAN (1995), o anticorpo anti-Sm, principalmente associado à depressão; BONFA et al. (1987) e ELKON et al. (1990) relacionaram fortemente o anticorpo antiproteína P à psicose do LES e não à de outras causas e, SCHNEEBAUM et al. (1991), associaram-no à depressão.

O suicídio é a causa de morte de 1% dos pacientes lúpicos (WALLACE et al., 1981; MATSUKAWA et al., 1994). Cinco lúpicos com sintomas psiquiátricos agudos tentaram o suicídio, com um óbito (0,9%). A doença lúpica estava presente há menos de dois anos e em fase ativa, com fotossensibilidade e baixos títulos de complemento sanguíneo. Esses resultados, assemelham-se aos de MATSUKAWA et al. (1994), que observaram a insônia, a psicose, a fotossensibilidade e baixos títulos de complemento associados ao suicídio no LES.

A cefaléia, sem distinção entre tensional ou vascular, ocorreu em 13,1% dos lúpicos, com frequência menor que a descrita na literatura, em média de 27,1%. Foi um sintoma encontrado na doença lúpica ativa e em 60% dos casos ocorreu antes de 5 anos de evolução. Não se associou a outras manifestações clínicas ou alterações laboratoriais, resultados semelhantes aos de BRANDT & LESSEL (1978), VÁZQUEZ-CRUZ et al. (1990) e MARKUS & HOPKINSON (1992).

Entre os lúpicos, ATKINSON & APPENZELLER (1975) encontraram-na em 44%, do tipo vascular em 55% e tensional em 33,3%. VÁZQUEZ-CRUZ et al. (1990) observaram-na em 68%, sendo a cefaléia vascular tão freqüente quanto a tensional e MARKUS & HOPKINSON (1992), comparando 90 lúpicos e 90 controles, observaram entre os lúpicos, incidência significativamente maior apenas da cefaléia vascular (34% vs. 16%).

A patogênese da cefaléia no LES é atribuída a prováveis alterações transitórias do metabolismo cerebral, causada pela vasculopatia por imunocomplexos ou pela ação direta de auto-anticorpos no tecido cerebral (MIGUEL FILHO et al., 1990a).

A meningite asséptica foi observada em 3,7% dos lúpicos, que mostravam sinais de irritação meníngea e cefaléia. Foi precoce, em 50% no primeiro ano de evolução do LES e ocorreu durante a exacerbação da doença, em pacientes com lesão da pele, artrite e lesão renal.

No LCR, havia aumento das proteínas (de 180 a 200 mg/dl) e da celularidade (menos de 300 células/mm<sup>3</sup>), predominantemente linfocitária, com glicose e cloretos normais.

Outras pesquisas mostraram que a meningite asséptica pode ser precoce ou mesmo o sintoma inicial da doença e que pode ou não associar-se a outros quadros neuropsiquiátricos (KEEFFE et al., 1974, CANOSO & COHEN, 1975; FINELLI; YOCKEY; HEBERT, 1976; WELSBY & SMITH, 1977; LANCMAN et al., 1989).

É um diagnóstico de exclusão no LES, baseado no quadro clínico e nas alterações inflamatórias do LCR. Além do difícil diagnóstico diferencial com a meningite viral, a meningite asséptica pode ser causada por drogas, como os antiinflamatórios não hormonais, azatioprina e outras (RUPPERT, 1981; BALLAS & DONTA, 1982; WEKSLER & LEHANY, 1991; CODDING et al., 1991). Nesta casuística não houve meningite asséptica causada por drogas.

A patogênese da meningite asséptica é mal conhecida. KEEFFE et al. (1974) associaram-na a baixos títulos de complemento e à presença de anticorpos anti-DNA no soro e no LCR e sugeriram que fosse uma entidade mediada imunologicamente pela passagem de imunocomplexos através do plexo coróide. Neste trabalho, observou-se redução dos níveis de complemento nos 4 pacientes com meningite asséptica e a presença de anticorpos anti-DNA no soro de 3 deles.

A meningite só pôde ser detectada pela TC em um caso onde havia impregnação da leptomeninge pelo contraste e dilatação dos ventrículos, demonstrando que o quadro clínico é determinante para o diagnóstico.

A neuropatia craniana ocorreu em 5,6% dos lúpicos. O comprometimento do nervo óptico foi o mais freqüente, em três casos, e levou à diminuição da acuidade visual. Um paciente mostrava paresia do nervo oculomotor; outro, apresentou paralisia central do nervo facial e hemianopsia homônima temporal por lesão do neuroeixo e houve um caso de parestesia na face e língua pelo comprometimento do nervo trigêmeo.

A neuropatia craniana pode ser encontrada no LES em 3 a 16% dos pacientes (WEST, 1994). FEINGLASS et al. (1976) observaram-na em 11,4%, com comprometimento por ordem decrescente de freqüência do sétimo, terceiro, sexto, quinto e nono nervos cranianos e GRIGOR et al. (1978) encontraram diplopia em 10%, ptose palpebral em 6% e surdez em 2%.

A função pode estar alterada por lesão nos nervos cranianos, no tronco cerebral, nos tratos corticobulbares ou nos centros corticais e os sistemas visual e oculomotor são os mais comprometidos pelo LES.

Neuropatia óptica com ou sem envolvimento do quiasma e das vias ópticas retroquiasmáticas (LUNDBERG & WERNER, 1972; HACKETT et al., 1974, LESSEL, 1979; JABS et al., 1986), cegueira cortical resultante de infarto no território das artérias cerebrais posteriores (HACKETT et al., 1974; BRANDT, LESSEL, COHEN, 1975) e as raras atrofia óptica e neuropatia óptica isquêmica por arterite de células gigantes já foram descritas no LES (HACKETT et al., 1974; LESSEL, 1980; JABS et al., 1986).

Alterações motoras da musculatura extrínseca ocular, lesões do tronco cerebral ou das porções extramedulares do terceiro, quarto e sexto nervos cranianos, produzindo oftalmoplegia, diplopia e ptose palpebral (MEYER & WILD, 1975; JABS et al., 1986), neuralgia ou diminuição da sensibilidade na face por lesão trigeminal (ASHWORTH & TAIT, 1971; LUNDBERG & WERNER, 1972) e paralisia facial não são infreqüentes nos pacientes com LES (WEST, 1994). Perda auditiva, *tinnitus*, vertigens e miastenia grave também podem ocorrer (JOHNSON & RICHARDSON, 1968; CHAN & BRITTON, 1980; WEST, 1994).

Nesta casuística, os lúpicos com neuropatia craniana apresentavam a doença ativa e, havia associação com o quadros de coréia em 2 casos e de neuropatia periférica em 3 casos. FEINGLASS et al. (1976) encontraram associação da neuropatia periférica com a craniana. Na literatura pesquisada não se encontrou nenhum dado sobre a associação da neuropatia craniana com a coréia.

Um paciente mostrou comprometimento medular e do nervo óptico, com intervalo de 2 anos entre os quadros clínicos. A Síndrome de Devic, que cursa com mielopatia transversa e neuropatia óptica foi encontrada por SMITH & PINALS (1982) em 6 casos no LES, também com os quadros clínicos ocorrendo em épocas diferentes.

As lesões anatômicas que levam a disfunções dos nervos cranianos são a desmielinização, a necrose axonal ou o infarto pela oclusão de pequenos vasos. SMITH & PINALS (1982) encontraram gliose do nervo óptico e degeneração axonal associadas a necrose fibrinóide arteriolar em dois casos de neuropatia óptica no LES. HACKETT et al. (1974), em um caso de neuromielite óptica, encontraram alterações vasculares, atrofia do nervo óptico com desmielinização e destruição axonal. JABS et al. (1986) observaram neuropatia óptica e desmielinização pela doença isquêmica de pequenos vasos e JOHNSON & RICHARDSON (1968), infartos no tronco cerebral levando a disfunções dos nervos cranianos.

A coréia foi a única anormalidade dos movimentos involuntários encontrada neste trabalho, em 2,8% dos lúpicos. Era bilateral em um paciente e unilateral em dois e ocorreu com a doença ativa e associada ao quadro de neuropatia craniana. Nos exames tomográficos realizados nos 3 pacientes, não havia qualquer comprometimento dos núcleos da base.

A coréia é um distúrbio que incide em 2% dos pacientes lúpicos. Geralmente é bilateral e sem recorrências e seu quadro clínico tem duração limitada a semanas, embora algumas vezes persista por longos períodos (FERMAGLICH, STREIB, AUTH, 1973; LUSINS & SZILAGYI, 1975; BRUYN & PADBERG, 1984; ASHERSON et al., 1987a).

ASHERSON et al. (1987a), em 12 lúpicos com coréia, observaram trombose arterial ou venosa e vasculite em 33,3%, acidente vascular cerebral em 58,3% e, plaquetopenia e anticorpos antifosfolípidos em 75%.

A causa dos movimentos involuntários no LES não é bem definida, e talvez essas alterações resultem de lesão nervosa mediadas por anticorpos. JOHNSON & RICHARDSON (1968); LUSINS & SZILAGYI (1975) e BRUYN & PADBERG (1984), não evidenciaram lesão nos núcleos da base nas necropsias de 20 lúpicos com coréia.

São ainda mais raros no LES os quadros de ataxia cerebelar, hemibalismo ou síndrome parkinsoniana (SINGH et al., 1988; LANCMAN, POMERANIEC, NORSCINI, 1992; WEST, 1994; AL-ARFAJ & NADDAF, 1995), que não foram encontrados nesta amostra.

No presente trabalho, a mielopatia transversa ocorreu em 2,8% dos lúpicos. Um paciente desenvolveu mielopatia cervical com tetraplegia; outro, lesão medular no nível T6; e, o terceiro, paralisia e alterações sensoriais nos membros inferiores. Todos apresentavam LCR com hiperproteinorraquia, aumento da celularidade e hipoglicorraquia. O paciente com tetraplegia apresentou no exame de RM, lesões isquêmicas no bulbo e na medula cervical. Os outros dois pacientes apresentaram exame radiológico mielográfico normal.

A mielopatia transversa é manifestação rara e ocorre em 1 a 4% dos lúpicos. Revisou-se 38 casos publicados de mielopatia transversa no LES (PENN & ROWAN, 1968, ANDRIANAKOS et al., 1975, SCHARF et al., 1977; MACEDO et al., 1979, YANCEY et al., 1981; WARREN & KREDICH, 1984; BRUM-FERNANDES et al., 1987; KENIK et al., 1987; BOUMPAS et al., 1990). Os sintomas descritos eram de alteração deficitária motora e sensorial nos membros e perda do controle esfinteriano, de instalação rápida ou eventualmente gradual, acompanhada de febre e dores. O LCR apresentava elevação do nível de proteínas, pleiocitose e hipoglicorraquia. O exame radiológico mielográfico foi normal em 92,8% e a ressonância magnética mostrou ser o exame de escolha para o diagnóstico, demonstrando edema e lesão isquêmica medular e afastando outros quadros com mesma sintomatologia.

O quadro de mielopatia transversa ocorreu no primeiro ano da doença em dois pacientes e, após 9 anos no terceiro. ANDRIANAKOS et al. (1975) observaram que o comprometimento medular pode ocorrer em qualquer época da doença ou mesmo iniciar o quadro lúpico. GRANGER (1960) descreveu um caso em que a mielopatia transversa foi a única manifestação do LES.

No estudo anatomopatológico de 12 lúpicos com mielopatia transversa, ANDRIANAKOS et al. (1975) demonstraram vasculite e trombose de pequenos vasos leptomeníngeos e da artéria espinal, pequenas hemorragias, infarto e necrose isquêmica medular. JOHNSON & RICHARDSON (1968) encontraram desmielinização da substância branca medular sem alteração vascular importante, o mesmo ocorrendo em dois casos estudados por ANDRIANAKOS et al. (1975), nos quais havia degeneração da substância branca, espessamento da adventícia de arteríolas e mielite necrotizante extensa, sem oclusão ou malformação vascular.

Nesta casuística todos os pacientes sobreviveram. Um deles recuperou-se parcialmente com tratamento corticoterápico e os outros dois com os quadros deficitários. O prognóstico da mielopatia transversa é ruim, com seqüelas graves ou levando à morte em 33 a 50%. A eficiência do tratamento é questionada, embora haja relatos de recuperação parcial ou total com uso de *pulses* de corticosteróides e/ou de ciclofosfomida (ZERBINI, FEDELIX, RABELLO, 1986).

O comprometimento do sistema nervoso periférico apresentou-se em 10,3% dos lúpicos. Todos os quadros observados neste estudo eram de polineuropatia periférica, sensorial em 72,7%, motora em 9,0% e sensitivomotora em 18,2%.

A incidência de neuropatia periférica no LES, varia de 6 a 27% (RECHTHAND et al., 1984; OMDAL et al., 1991). Esses quadros neurológicos são mais freqüentes quando pesquisados através de métodos mais sensíveis, como demonstraram OMDAL et al. (1991), que, estudando 33 lúpicos com testes de NSS (*Neuropathy Symptom Score*), NDS (*Neurological Disability Score*), eletromiografia, velocidade de condução nervosa e determinação do limiar vibratório, observaram a polineuropatia em 21%.

Várias formas clínicas de neuropatia periférica ocorrem no LES: a polineuropatia sensorial ou sensitivomotora com sintomas bilaterais e simétricos, a mononeuropatia múltipla e a mononeurite são as mais comuns. A neuropatia autonômica é rara e produz disfunção simpática ou parassimpática (HOYLE et al., 1985; MCCOMBE et al., 1987). São raros também os quadros de polineuropatia inflamatória recorrente e de paralisia motora ascendente com dissociação proteíno-citológica no LCR, indistingüível da síndrome de Guillain-Barré (RECHTHAND et al., 1984; MILLETE, SUBRAMON, WEE, 1986).

FEINGLASS et al. (1976) observaram neuropatia periférica em 10,7% dos lúpicos, que era sensorial em 53,3% e sensitivomotora em 13,1%, mononeuropatia múltipla ou mononeurite em 33,6%.

Neste estudo, os pacientes com polineuropatia periférica apresentavam a doença lúpica ativa e os quadros focais associaram-se à ela, com infarto cerebral em 27,3% e neuropatia craniana em 27,3%. ABEL et al. (1980) descreveram neuropatia periférica em 7,8% dos lúpicos, associada à neuropatia craniana em 28,6% e às alterações psiquiátricas em 28,6%.

A etiologia do comprometimento dos nervos periféricos no LES não é bem determinada. Os exames anatomopatológicos mostram lesões desmielinizantes nos nervos, infiltrado inflamatório perivascular, endarterite proliferativa, vasculite necrotizante ou mesmo exame normal (JOHNSON & RICHARDSON, 1968).

### 5.2.2 MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS NO LES CAUSADAS PELA INFECÇÃO OU POR OUTRAS COMPLICAÇÕES

A infecção do sistema nervoso central foi observada em 12 pacientes (11,2%). Dois lúpicos apresentaram abscesso cerebral, de origem bacteriana e por toxoplasmose. Em um terceiro paciente, o diagnóstico de múltiplos e pequenos abscessos corticais cerebrais, sem agente etiológico definido, só foi feito no exame necroscópico. Nove lúpicos apresentaram meningite, causada por *Criptococcus neoformans* (1), *Herpes simplex* (1), *Candida albicans* (3), *Stafilococcus aureus* (3) e *Streptococcus sp.* (1). Em 50% dos pacientes, a infecção do SNC fazia parte de quadro infeccioso disseminado.

O processo inflamatório no SNC ocorreu durante os 5 primeiros anos de evolução da doença e não se associou nem à atividade do LES, nem à presença de doença renal, nem à maior duração do tratamento ou dosagem maior de corticosteróides.

A TC do crânio permitiu o diagnóstico de dois abscessos cerebrais. Mostrava, na fase de cerebrite, área com menor atenuação com margens indefinidas e, posteriormente, lesão bem definida, com impregnação anular periférica e centro radioluscente e, com edema perilesional. O abscesso cerebral ocorre secundariamente à lesão vascular e localiza-se preferencialmente em locais menos vascularizados, na substância branca ou na junção cinzenta-branca, apresentando-se como área necrótica central de bordas inflamatórias, envolta por cápsula de colágeno, zona de cerebrite neovascularizada, gliose e edema.

Nos quadros de meningite infecciosa, a TC demonstrou dilatação ventricular, mas não foi um exame diagnóstico, uma vez que não evidenciou a impregnação das meninges ou do epêndima pelo contraste. Possivelmente, o uso de corticosteróides, que diminuem a extensão da inflamação meníngea e alteram a barreira hematoencefálica, interferiu na intensidade da impregnação das estruturas pelo contraste (WALLENFANG, BOHL, KRETZCHMAR, 1980; LYONS et al., 1982).

A incidência da meningite fúngica no LES é descrita em 1:138 casos (ZIMMERMAN III et al., 1992).

Em estudos anatomopatológicos, ELLIS & VERITY (1979) encontraram infecção no SNC em 35% dos lúpicos. Havia meningite em 18%, inflamação perivascular com infecção em 14%, hemorragia séptica em 5%, vasculite com infecção em 5% e cerebrites focais em 3%, causadas por bactérias (*Staphylococcus aureus* e *Streptococcus sp.*), fungos (*Candida albicans*, *Aspergillus* e *Criptococcus neoformans*) e por *Toxoplasma gondii*. DEVINSKY et al. (1988) em 50 necropsias de lúpicos observaram infecção do sistema nervoso em 16%, com abscessos por *Aspergillus fumigatus* e *Candida albicans*, meningite bacteriana e meningoencefalite viral.

A infecção no SNC mostrou-se severa e foi responsável por 25% de todos os óbitos que ocorreram entre os lúpicos.

A infecção é a causa mais importante a ser excluída no diagnóstico do comprometimento do sistema nervoso central no LES. Esse diagnóstico diferencial é tão difícil que muitas vezes só é elucidado nos exames necroscópicos (HELMANN et al., 1987; ZIMMERMAN III et al., 1992; FUTRELL et al., 1992). No presente estudo, os pacientes com convulsão e acidente vascular cerebral mostraram maior incidência de infecção grave, apresentando 3,5 vezes mais septicemia.

Nesta casuística, a HAS, a uremia, a hipoxemia e a corticoterapia causaram sintomas neurológicos em 9,3% dos lúpicos.

KAELL et al. (1986) no estudo de 40 lúpicos, encontraram coma urêmico e por esteróides em 10%, síndrome cerebral orgânica por HAS, hipóxia ou drogas em 10%, acidente cerebral vascular e convulsão por HAS em 12,5%, convulsão por uremia em 12,5% e coma hiperosmolar em 7,5%. FEINGLASS et al. (1976) demonstraram que 26,8% das manifestações neuropsiquiátricas foram decorrentes da uremia, da HAS ou das drogas utilizadas. FUTRELL et al. (1992) associaram a convulsão, a psicose e a confusão mental com a uremia e a sonolência com a HAS.

Os lúpicos com sintomas neurológicos ou psiquiátricos foram submetidos a doses significativamente maiores de corticosteróides, porém, com poucos efeitos colaterais maiores, exceto o aumento da suscetibilidade à infecção. A corticoterapia causou quadro depressivo leve em dois pacientes e neuropatia do 8º nervo craniano em um, caso semelhante ao descrito por SINGH et al. (1988).

Os corticosteróides podem levar à convulsão e à alteração psiquiátrica, muitas vezes difíceis de diferenciar das provocadas pelo LES, embora exista um consenso que a psicose do LES geralmente decorre da doença e, mais raramente seria resultado do tratamento.

Os quadros de alteração afetiva e psicose são relacionados a dosagens moderada ou alta de corticosteróides e geralmente revertem com a redução da dose ou a descontinuidade do uso. No estudo realizado em 1972 pelo *The Boston Collaborative Drug Surveillance Program* (BCDSP) com 718 pacientes tratados com prednisona, a alteração psicopatológica ocorreu em 1,3% dos pacientes quando a dosagem de corticoterapia era de até 40mg diários e em 18,4% quando era maior que 80mg diários. Esses resultados são semelhantes aos observados neste trabalho, que encontrou em 1,9% dos lúpicos, alteração psiquiátrica leve causada por corticosteróides em doses menores do que 40mg/dia, que reverteu após diminuição das doses e descontinuidade do uso.

Com altas doses, nos *pulses* de metilprednisolona, são descritas convulsão, psicose aguda, demência, alterações de memória ou de outras funções cognitivas, infarto cerebral e morte súbita (MCDUGAL, WHITTIER; CROSS, 1976; VARNEY et al., 1984; WYSENBECK et al., 1990). As outras drogas utilizadas na terapêutica não levaram a complicações neurológicas.

### 5.3 A TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO CRÂNIO NOS PACIENTES LÚPICOS

BILANIUK et al. (1977) foram os primeiros a utilizar a TC para o estudo das manifestações neuropsiquiátricas do LES. Evidenciaram atrofia perissulcal e infarto cerebral e sugeriram que esse método poderia ser útil para o estudo das alterações morfológicas cerebrais causadas por essa doença.

Os achados tomográficos não são específicos e, sem a história clínica, é impossível estabelecer pela TC o diagnóstico de comprometimento neuropsiquiátrico do LES. No entanto, esse exame aplica-se na distinção das lesões cerebrais causadas pelas complicações.

Neste trabalho, os lúpicos apresentaram mais alterações morfológicas cerebrais na TC que as encontradas nos grupos-controle. Havia anormalidades em 78,5% dos lúpicos, em incidência significativamente maior e, em 24% dos indivíduos normais do grupo-controle 1 e em 56,4% nos pacientes usuários de corticoterapia sem LES do grupo-controle 2.

A alteração mais evidente na TC, em todos os grupos, foi a atrofia cerebral. No LES havia também o AVC em 18,7% dos pacientes, as calcificações patológicas cerebrais em 18,7%, as pequenas lesões cerebrais hipodensas localizadas na substância branca e/ou cinzenta em 11,2% e as complicações inflamatórias cerebrais, cujo diagnóstico foi firmado pela TC em 2,8%. Nos grupos-controle, além da atrofia cerebral só havia calcificações.

No LES, a alteração morfológica na TC foi encontrada em 67,5% dos pacientes que nunca haviam apresentado qualquer sintoma neurológico ou psiquiátrico. Contudo, quando os quadros clínicos neuropsiquiátricos estavam presentes, essa frequência foi significativamente maior, em 88,5%. Concluiu-se que, embora a alteração cerebral morfológica possa resultar de outros fatores, como o tratamento, muitas das lesões que a acarretam são decorrentes dos quadros neurológicos causados pela doença, sintomáticos ou não.

Entre as alterações na TC no LES que foram demonstradas por outros autores, a atrofia cerebral é descrita em 27 a 80% (BILANIUK et al., 1977; CARETTE et al., 1982; GAYLIS et al., 1982; KAELL et al., 1986; McCUNE et al., 1988; OMDAL et al., 1989), o AVC isquêmico ou hemorrágico em 10 a 25% (GONZÁLEZ-SCARANO et al., 1979; McCUNE et al., 1988; SIBBITT Jr. et al., 1989; OMDAL et al., 1989; YANG et al., 1993; WEST, 1994); a calcificação cerebral é descrita em casos isolados (ANDERSON, 1981; NAGAOKA et al., 1982; REINITZ, HUBBARD, ZIMMERMAN, 1984, NORDSTROM et al., 1985; DAUD & NURUDDIN, 1988; RAYMOND et al., 1996) e as pequenas lesões cerebrais hipodensas são melhor demonstradas pela RM e encontradas em 30% (STIMMLER et al., 1993).

### 5.3.1 ATROFIA CEREBRAL

Entre os normais, a atrofia cerebral ocorreu em 18% e foi sempre leve e superficial. Estava presente em proporção 3,3 vezes menor do que entre os usuários de corticosteróides e foi dependente da idade, sendo observada a partir dos 48 anos.

O cérebro e cerebelo chegam a seu peso máximo na 3ª década. Após essa idade, começam a regredir, de início lentamente e após a sétima década, de forma rápida. As estruturas medianas e paramedianas são as primeiras a involuir, havendo diminuição dos tálamos e da massa intermédia e alargamento do 3º ventrículo, o que se dá de forma mais evidente por volta da 5ª década. Os ventrículos laterais alargam-se progressivamente e mais rapidamente após a 7ª década. Há involução progressiva e mais pronunciada após os 60 anos, do hipocampo, do úncus, dos giros para-hipocampal e fusiforme, da ínsula, e alargamento dos sulcos frontais, parietais e temporais (LEMAY, 1984).

DAVIS & WRIGHT (1977) estimaram que entre 60 e 90 anos, há perda de 10% do volume cerebral. Outro estudo sobre a variação do volume das substâncias branca e cinzenta com a idade, publicado por MILLER, ALSTON, CORSELLIS (1980), concluiu que o volume cerebral permanece constante entre os 20 e os 50 anos e, após essa idade, regride cerca de 2% a cada década. Sugeriu que entre 20 e 50 anos, perde-se mais substância cinzenta que branca e, após essa idade, o decréscimo de substância branca é maior.

HENDERSON, TOMILINSON, GIBSON (1980), contaram as células corticais em 11 regiões, localizadas nos giros pré-central, pós-central, temporais superior e inferior e reto, nos cérebros de 64 pacientes entre 18 e 95 anos que não apresentavam alterações neurológicas. Observaram as células gliais, os neurônios "pequenos" (< de 12 $\mu$ m) e os "grandes" (> de 12 $\mu$ m) e concluíram que todas as células diminuem em número com a idade. Estimaram que há perda progressiva de 35% dos "pequenos" neurônios, de mais de 50% de "grandes" neurônios e de 15% das células gliais entre os 20 e os 90 anos, mais pronunciada após os 65 anos. Outros estudos morfológicos e bioquímicos (SCHEIBEL, LINDSAY, TOMYASU, 1975; UEMURA & HARTMANN, 1978) sugerem que, com o passar da idade, além da diminuição do número de células, há atrofia dos dendritos e diminuição do espaço extracelular.

A TC é um bom método para a análise dos ventrículos e do espaço subaracnóideo e estudos realizados em normais demonstraram que há alargamento progressivo desses espaços a partir da 4<sup>o</sup> década e, principalmente após os 60 anos (GYLDENSTED & KOSTELJANETZ, 1975; HAHN & RIM, 1976; GYLDENSTED & KOSTELJANETZ, 1976; HAUG, 1977; GYLDENSTED, 1977; MEESE et al., 1980; JACOBY, LEVY, DAWSON, 1980; GONZALEZ, LANTIERI, NATHAN, 1978; HUGHES & GADO, 1981; SABATTINI, 1982).

Não houve influência da raça ou do sexo na presença da atrofia senil dos indivíduos normais. Esses resultados foram semelhantes aos de GYLDENSTED & KOSTELJANETZ (1975), HAUG (1977) GYLDENSTED (1977), GONZALEZ et al., (1978), MILLER et al. (1980) e MEESE et al. (1980).

No LES, a atrofia cerebral mostrou-se mais freqüente e intensa que nos grupos-controle. Foi observada em 63,6% dos pacientes, era predominantemente leve (66,2%) e superficial (57,3%). Localiza-se preferencialmente no compartimento supratentorial, em 85,3% dos pacientes que a apresentavam, todavia, também foi observada na fossa posterior em 72%. A atrofia cerebral foi superficial em 36,4%, superficial e central em 25,2% e central em 1,9%.

No grupo-controle 2, havia atrofia cerebral em 48,7% dos pacientes, predominantemente leve (89,5%) e superficial (78,9%).

Os usuários de corticoterapia, lúpicos ou não, eram indivíduos geralmente com menos de 40 anos e afastou-se o fator idade na gênese da atrofia cerebral. A atrofia cerebral ocorreu entre os usuários de corticosteróides com maior freqüência do que entre os normais, porém sua incidência entre os lúpicos não foi maior do que entre os usuários de corticoterapia sem a doença, demonstrando-se, neste trabalho, que a corticoterapia foi o fator que mais influenciou no aparecimento da atrofia cerebral e que, a sua ação, independeu da dose ou do tempo de utilização. Inferiu-se, contudo que, se o tamanho da amostra examinada fosse maior, mantidas as percentagens nos dois grupos, a atrofia cerebral seria mais freqüente entre os lúpicos do que nos pacientes que utilizavam corticosteróides por outra causa e, ainda assim, independeria de dose ou da duração do tratamento.

Observou-se, porém, que a maior intensidade da atrofia cerebral não dependeu da corticoterapia e, a doença lúpica foi o fator que a determinou. A análise isolada da atrofia profunda, refletida na dilatação ventricular, que ocorreu mais e com maior intensidade nos lúpicos, pôde confirmar esse fato.

Os resultados sobre a atrofia cerebral no LES observados nesta amostra foram semelhantes aos de MCCUNE et al. (1988), que encontraram atrofia leve ou moderada em 67% dos lúpicos, localizada no compartimento supratentorial e afetando principalmente as estruturas superficiais do cérebro e, atrofia cerebral severa ou das estruturas cerebrais centrais em 6,7%. OMDAL et al.(1989) descreveram a atrofia no LES como moderada ou severa em 71% dos pacientes com menos de 33 anos de idade, superficial em 43%, superficial e central em 25% e central em 5%.

Para alguns autores, a principal causa da atrofia cerebral no LES é a utilização de corticosteróides (BENTSON et al., 1978; CARETTE et al., 1982; OSTROV et al., 1982); para outros, é a própria doença lúpica (GONZÁLEZ-SCARANO et al., 1979; KILLIAN et al.,1979; GAYLIS et al., 1982).

Alguns consideram que atrofia mais severa nunca se deve ao tratamento (KILLIAN et al.,1979; GAYLIS et al., 1982), enquanto outros (BENTSON et al.,1978; CARETTE et al., 1982) acreditam que a atrofia cerebral de qualquer grau pode ser atribuída tanto ao efeito dos corticosteróides como à doença.

GAYLIS et al. (1982), em lúpicos com ou sem cerebrite, definida como a alteração neurológica provocada pela doença, que recebiam tratamento corticoterápico semelhante, observaram atrofia superficial em 100% dos com cerebrite e, que era de grau intenso em 71% e leve em 29%. Entre os sem cerebrite, observaram apenas atrofia cerebral leve em 27% e concluíram que a atrofia cerebral mais intensa foi causada pelo LES.

KILLIAN et al. (1979) concluíram da mesma forma, ao encontrar alterações na TC, principalmente atrofia perissulcal em 75% dos lúpicos com sintomas neuropsiquiátricos e em apenas 10% dos lúpicos sem sintomas, apesar de todos estarem recebendo tratamento corticoterápico.

Diversamente, BENTSON et al. (1978) em indivíduos tratados por longo tempo com corticosteróides, observaram graus variados de atrofia cerebral, não associados a disfunções cerebrais e independentes das doenças de base.

CARETTE et al. (1982), estudando lúpicos sob corticoterapia que apresentavam ou não manifestações neuropsiquiátricas, observaram a atrofia cerebral na mesma proporção nos dois grupos (75% e 90,9%) e, concluíram que a atrofia cerebral foi causada pela corticoterapia, independentemente de dose ou duração do tratamento corticoterápico, mas, dependendo da sensibilidade individual à droga.

MOMOSE et al. (1971) confirmaram esses resultados no seu estudo da doença de Cushing, pois encontraram atrofia cerebral de qualquer intensidade em 90% dos pacientes e associaram sua severidade à gravidade da doença e não à sua duração.

GONZÁLEZ-SCARANO et al. (1979) descreveram que 90,9% dos lúpicos com sintomas neuropsiquiátricos agudos apresentaram alterações morfológicas na TC do crânio, mostrando principalmente atrofia superficial e dilatação dos ventrículos, imputando essas alterações à doença lúpica.

Neste trabalho, concluiu-se que a atrofia cerebral foi provocada principalmente pela corticoterapia, não foi dose-dependente ou resultante de tratamento prolongado. O LES também poderia causá-la, o que seria possível provar com estudo de amostragens maiores. Além disso, a atrofia cerebral mais intensa foi provocada pela doença.

O maior tempo de evolução do LES não aumentou a incidência dessa alteração morfológica; a doença lúpica estava presente há menos de 5 anos em 63,2% dos pacientes com atrofia cerebral.

A idade em que o LES se iniciou, a raça ou o sexo também não influíram no aumento da incidência da atrofia cerebral.

A atrofia cerebral no LES pode ocorrer tanto nas fases iniciais da doença como na doença de longa duração. A ausência de associação entre atrofia cerebral com sexo, raça, duração ou idade de início do LES também foi observada por GONZÁLEZ-SCARANO et al. (1979); GAYLIS et al. (1982) e STIMMLER et al. (1993). Diversamente, SIBBITT JR. et al. (1989) só a encontraram após 5 anos de duração da doença lúpica e MCCUNE et al. (1988) demonstraram que os lúpicos com atrofia cerebral eram mais jovens e utilizavam mais corticosteróides, embora não tenham provado a influência do tratamento.

A atrofia cerebelar, predominantemente leve, ocorreu em 45,8% dos lúpicos, e era assintomática. A atrofia cerebelar sintomática é muito rara no LES. AL-ARFAJ & NADDAF (1995), entre 150 lúpicos, encontraram um único caso de ataxia cerebelar associada à atrofia do cerebelo. As causas da atrofia cerebelar no LES, não são bem definidas.

#### **ATROFIA CEREBRAL NO LES, FATORES CLÍNICOS E EVOLUÇÃO**

Os lúpicos com lesão cutânea ativa apresentaram mais atrofia cerebral e, os com leucopenia ou com complicações como hemorragia e infecções sistêmicas graves apresentaram mais dilatação ventricular.

Alguns autores (MCCUNE et al., 1988; SIBBITT JR. et al., 1989) não encontraram associação entre uma manifestação clínica específica e a atrofia cerebral, enquanto outros, a relacionaram à nefrite lúpica (GAYLIS et al., 1982; STIMMLER et al., 1993), à vasculite (GAYLIS et al., 1982) ou à atividade da doença (GONZÁLEZ-SCARANO et al., 1979; BELL et al., 1991).

As manifestações neuropsiquiátricas ocorreram em 67,6% dos lúpicos com atrofia cerebral, sendo a convulsão em 33,8%, principalmente com crises generalizadas, o quadro clínico mais evidente. As alterações cognitivas encontradas em 25% e as psiquiátricas, também encontradas em 25%, não foram mais freqüentes na presença da atrofia cerebral. A atrofia cerebral em 13,2% dos casos resultou como seqüela do infarto cerebral.

A convulsão em 48,3% dos casos e as alterações cognitivas em 48,3%, foram os quadros clínicos mais freqüentes nos 29 lúpicos com dilatação dos ventrículos cerebrais. Observou-se que 50% dos pacientes que foram a óbito apresentavam os ventrículos cerebrais dilatados.

Concluiu-se que os lúpicos com convulsão têm mais atrofia cerebral e aqueles com alterações cognitivas apresentam mais dilatação ventricular, porém, não foi possível afirmar se esses quadros clínicos foram a causa ou são a consequência da alteração morfológica.

Não há descrição de um quadro clínico neuropsiquiátrico específico acompanhando a atrofia cerebral no LES. Manifestações psiquiátricas, demência e convulsão são citados por alguns autores. GONZÁLEZ-SCARANO et al. (1979) observaram entre os lúpicos com atrofia cerebral, psicose e demência em 61,1% e convulsão em 50%. AISEN et al. (1985) observaram atrofia cerebral em 100% dos lúpicos com demência, embora ela também ocorresse em 58% dos lúpicos sem demência. ASHERSON et al. (1989) descreveram a atrofia associada ao infarto cerebral em 51,4%.

Não está bem definida a relação entre a presença da atrofia cerebral e a alteração das funções cognitivas. GONZÁLEZ et al. (1978), em 100 voluntários não lúpicos com mais de 65 anos, notaram atrofia cerebral mais pronunciada com o aumento da idade, embora os testes psicométricos não variassem de forma conclusiva. HUGHES & GADO (1981) não conseguiram estabelecer relação entre a massa cerebral ou o alargamento dos ventrículos e dos sulcos cerebrais, com a alteração da função mental. KASNIAK et al. (1979), EARNEST et al. (1979), de LEON, FERRIS, BLAU (1979) e GADO et al. (1982), diversamente, observaram alargamento dos ventrículos e sulcos cerebrais associado à alteração cognitiva e, JACOBY & LEVI (1980) e BRINKMAN et al. (1981) notaram essa associação apenas com dilatação dos ventrículos e não com a atrofia superficial.

Em 38,2% dos pacientes com atrofia cerebral foi realizado o acompanhamento evolutivo do quadro radiológico. A atrofia cerebral melhorou em um paciente, junto com o desaparecimento dos sintomas e a diminuição do uso de corticosteróides, caso já descrito por MOREIRA et al. (1991).

A atrofia cerebral temporária e reversível foi descrita na síndrome de Cushing e em pacientes que receberam corticosteróides (HEINZ, MARTINEZ, HAENGGELI, 1978; BENTSON et al. 1978), na anorexia nervosa (ENZMANN & LANE, 1977), no alcoolismo (ARTMANN et al., 1978) e após quimioterapia (ENZMANN & LANE, 1978). LAGENSTEIN, WILLIG, KÜHNE (1979) observaram na TC do crânio de crianças com epilepsia tratadas com ACTH, dilatação reversível dos ventrículos, sulcos e cisternas. Essa alteração morfológica temporária talvez resulte da perda de água cerebral (BERNSTEIN, 1982).

Houve acentuação da atrofia cerebral em 38,5% dos pacientes acompanhados, relacionada principalmente à piora do quadro clínico neuropsiquiátrico e à corticoterapia mais intensa. A atrofia cerebral permaneceu inalterada em 57,7%, sugerindo que seria o resultado final do processo patológico cerebral.

#### **5.3.1.1 ATROFIA CEREBRAL E AS MEDIDAS DOS ESPAÇOS SUBARACNÓIDEOS E DOS VENTRÍCULOS NA TC DO CRÂNIO**

A análise da atrofia cerebral nos exames de TC depende da experiência do observador. Como nesta amostra a atrofia cerebral não era muito acentuada, para dar confiabilidade a esta análise, fez-se a comparação das medidas dos espaços subaracnóideos e dos ventrículos cerebrais dos exames normais com as medidas daqueles com atrofia cerebral.

Foram empregadas medidas lineares dos ventrículos cerebrais e do espaço subaracnóideo e suas razões em relação ao tamanho de cérebro e crânio, que é um método simples e facilmente reproduzível na rotina. Este método, porém, pode apresentar erros, provocados pelo efeito do volume parcial e intervalo entre os cortes tomográficos que tornam

as margens das estruturas menos definidas ou, pelo efeito decorrente das variações da simetria e da morfologia das estruturas. Todavia, apesar desses fatores limitantes, os seus resultados foram comparáveis aos das medidas planimétricas ou volumétricas em outros estudos (GAWLER et al., 1976; SYNEK et al., 1979; JACOBY & LEVY, 1980; GADO et al., 1982; REVELEY, 1985).

Os valores individuais considerados normais para as medidas dos sulcos e fissuras cerebrais e cerebelares foram semelhantes aos de outros autores, para a faixa etária examinada. As medidas normais das cisternas cerebelopontinas e pré-pontina foram menores do que as observadas por ALLEN et al. (1979) e LEE, ALTAMARINO, TOGLIA (1978), porém, nesses trabalhos, não há menção dos critérios para a normalidade e a faixa etária estudada foi mais alta que a da presente amostra. Não foram encontrados outros estudos sobre a medida da cisterna cerebelar superior. A comparação dos resultados obtidos com os de outros pesquisadores encontra-se no QUADRO XI.

QUADRO XI. *MEDIDAS NORMAIS DOS ESPAÇOS SUBARACNÓIDEOS, EM 243 EXAMES TOMOGRÁFICOS, EM INDIVÍDUOS NA FAIXA ETÁRIA DE 10 A 66 ANOS (IDADE MÉDIA DE 32,2 ANOS). COMPARAÇÃO COM O RESULTADO DE OUTROS PESQUISADORES*

| ESPAÇO SUBARACNÓIDEO        | SÉRIE ATUAL          | OUTRAS SÉRIES        |       |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|-------|
|                             | VALORES NORMAIS (CM) | VALORES NORMAIS (CM) |       |
| SULCO CEREBELAR HEMISFÉRICO | ≤ 0,15               | 0,10 - 0,20          | *     |
| SULCO VERMIANO              | ≤ 0,25               | 0,10 - 0,20          | *     |
| SULCO CEREBRAL              | ≤ 0,30               | 0,11 - 0,40          | **    |
| SCORE SULCAL                | ≤ 1,20               | 0,51 - 1,13          | ***   |
| CISTERNA PRÉ-PONTINA        | ≤ 0,85               | ≤ 1,20               | ****  |
| CISTERNA QUADRIGEMINAL      | ≤ 0,55               | ≤ 1,50               | ****  |
| CISTERNA CEREBELAR SUPERIOR | ≤ 1,85               | -                    |       |
| CISTERNA CEREBELOPONTINA    | ≤ 0,55               | ≤ 1,50               | ***** |
| FISSURA INTER-HEMISFÉRICA   | ≤ 0,50               | 0,20 - 0,66          | ***** |
| FISSURA SYLVIANA            | ≤ 0,50               | 0,20 - 0,66          | ***** |

\*ALLEN et al., 1979, HAUBEK & LEE, 1979, LEE, et al., 1978    \*\*GYLDENSTED, 1977, GYLDENSTED & KOSTELJANETZ, 1975, MEESE et al., 1980, GAWLER et al., 1975    \*\*\*GONZÁLEZ et al., 1978, BRINKMAN et al., 1981    \*\*\*\* ALLEN et al., 1979    \*\*\*\*\*LEE et al., 1978  
\*\*\*\*\*LEMAI, 1984, MEESE et al., 1980, PEDERSEN et al., 1979

A forma complexa e a variação normal da morfologia dos ventrículos cerebrais dificultam a análise do seu tamanho, sendo necessárias medidas lineares em vários locais ventriculares. As medidas consideradas normais para estes espaços foram semelhantes às de outros autores, para a mesma faixa etária.

Os valores individuais normais para as medidas ventriculares encontram-se tabulados e são comparados com os de outros pesquisadores no QUADRO XII.

QUADRO XII. *MEDIDAS NORMAIS DOS VENTRÍCULOS CEREBRAIS, EM 243 EXAMES TOMOGRÁFICOS EM INDIVÍDUOS COM FAIXA ETÁRIA ENTRE 10 E 66 ANOS (IDADE MÉDIA DE 32,2 ANOS). COMPARAÇÃO COM OS RESULTADOS DE OUTROS PESQUISADORES*

| ESPAÇO VENTRICULAR                    | SÉRIE ATUAL          | OUTRAS SÉRIES        |     |
|---------------------------------------|----------------------|----------------------|-----|
|                                       | VALORES NORMAIS (CM) | VALORES NORMAIS (CM) |     |
| QUARTO VENTRÍCULO (AP)                | < 0,90               | 0,90 - 1,20          | *   |
| TERCEIRO VENTRÍCULO                   | < 0,50               | < 0,20 A 0,46        | **  |
| VENTRÍCULOS LATERAIS                  |                      |                      |     |
| □ DISTÂNCIA ENTRE OS CORNOS FRONTAIS  | < 3,60               | 2,80 A 4,50          | *** |
| □ DISTÂNCIA ENTRE OS NÚCLEOS CAUDADOS | < 1,80               | 1,80 A 2,40          | *** |
| □ MENOR <i>CELLA</i> MÉDIA            | < 3,30               | 2,40 A 3,60          | *** |

\*GAWLER et al., 1976; MEESE et al., 1982

\*\*GAWLER et al., 1976; HAUG, 1977, GYLDENSTED, 1977, LEMAY, 1984

\*\*\*GYLDENSTED & KOSTELJANETZ, 1976; GAWLER et al., 1976; GYLDENSTED, 1977; MEESE et al., 1982

As razões e os índices atenuam as diferenças causadas pela variabilidade da morfologia das estruturas cerebrais. A razão pré-pontina compara o tamanho do tronco cerebral ao tamanho dos espaços liquóricos adjacentes; a razão do 4º ventrículo e a razão da cisterna cerebelar superior comparam esses espaços em relação ao tamanho do crânio e encéfalo na mesma localização. Os valores normais destas razões apresentaram resultados diferentes dos encontrados por KOLLER et al. (1981), porém esses autores as estudaram em faixa etária mais alta, o que dificultou a comparação.

Os valores normais das razões e índices ventriculares da fossa supratentorial, que comparam as medidas dos ventrículos laterais em relação ao tamanho do encéfalo ou do crânio, e o índice do terceiro ventrículo-fissuras sylvianas, que compara a medida ocupada pelo tecido cerebral em relação ao tamanho craniano, foram semelhantes aos observados por outros. Os valores normais encontram-se descritos e são comparados com os de outros pesquisadores no QUADRO XIII.

QUADRO XIII. RAZÕES E ÍNDICES NORMAIS CEREBRAIS, EM 243 EXAMES TOMOGRÁFICOS, EM INDIVÍDUOS COM FAIXA ETÁRIA ENTRE 10 E 66 ANOS (IDADE MÉDIA DE 32,2 ANOS). COMPARAÇÃO COM O RESULTADO DE OUTROS PESQUISADORES

| RAZÕES E ÍNDICES                           | SÉRIE ATUAL     | OUTRAS SÉRIES   |       |
|--|-----------------|-----------------|-------|
|  | VALORES NORMAIS | VALORES NORMAIS |       |
| RAZÃO PRÉ-PONTINA                          | < 0,25          | < 0,13          | *     |
| RAZÃO DO 4º VENTRÍCULO                     | < 0,16          | < 0,10          | *     |
| RAZÃO DA CISTERNA CEREBELAR SUPERIOR       | < 0,16          | < 0,12          | *     |
| RAZÃO FRONTAL                              | < 0,35          | 0,19 A 0,39     | ***   |
| RAZÃO BICAUDADA                            | < 0,18          | 0,15 A 0,20     | ***   |
| ÍNDICE DA CELLA MÉDIA                      | > 3,5           | > 4,0           | **    |
| RAZÃO DE EVANS                             | < 0,29          | 0,18 A 0,30     | ****  |
| ÍNDICE DO 3º VENTRÍCULO-FISSURAS SYLVIANAS | > 0,63          | > 0,59          | ***** |

\*KOLLER et al., 1981 \*\*GYLDENSTED & KOSTELJANETZ, 1976, MEESE et al., 1980 \*\*\*GYLDENSTED & KOSTELJANETZ, 1976; HAHN & RIM, 1976; BRINKMAN et al., 1981; LEMAY, 1984 \*\*\*\*EVANS (1942), GYLDENSTED & KOSTELJANETZ, 1976 \*\*\*\*\*BRINKMAN et al., 1981

Todas as medidas dos espaços subaracnóides e dos ventrículos e, suas razões e índices, variaram de forma significativa quando havia atrofia cerebral, demonstrando que a análise foi correta.

### AÇÃO DA CORTICOTERAPIA E DO LES, NA VARIAÇÃO DOS ESPAÇOS CEREBRAIS

Procurou-se observar o efeito da corticoterapia ou da doença na modificação dos espaços cerebrais, através da comparação de suas medidas nos grupos.

Tanto o LES como a corticoterapia agiram mais na variação das medidas dos espaços subaracnóides do que na dos ventrículos, confirmando os resultados da observação, que demonstraram que esses fatores causam mais atrofia cerebral superficial.

Na fossa posterior, as medidas que mais se modificaram frente aos fatores tratamento e doença foram as dos sulcos cerebelares hemisféricos e vermianos e as das cisternas cerebelopontinas e cerebelar superior. Na fossa supratentorial, foram as dos sulcos cerebrais e as das fissuras inter-hemisférica e sylvianas, sendo esses os espaços mais adequados para a análise da atrofia superficial cerebral.

O LES foi o fator que mais influenciou na variação do tamanho dos sulcos do cerebelo e dos sulcos corticais cerebrais pré-central e central. A corticoterapia foi o fator mais importante na variação do tamanho das cisternas cerebelopontinas e da fissura inter-hemisférica. As fissuras sylvianas e os sulcos cerebrais pós-central e calosomarginal se modificaram sob a ação conjunta do LES e da corticoterapia e a modificação da medida da cisterna cerebelar superior não apresentou causa determinada.

Apenas a medida do 3º ventrículo se modificou sob a ação da doença lúpica ou do tratamento corticoterápico, sendo este o espaço ventricular mais sensível a variar mesmo com a atrofia cerebral leve. Não foi possível determinar qual das causas agiu nesta variação.

A razão do 4º ventrículo demonstrou de forma adequada a variação desse espaço mesmo na atrofia leve e a variação do seu valor dependeu da corticoterapia. A razão da cisterna cerebelar também modificou-se sob a ação dos fatores tratamento e doença, porém o que a fez variar não pôde ser demonstrado.

Na região supratentorial, a razão bicaudada dos ventrículos laterais foi a única cujo valor se modificou frente a ação do tratamento e da doença, mostrando-se a mais sensível para avaliar o ventrículo lateral na atrofia cerebral. A causa desta variação não foi demonstrada.

O índice do 3º ventrículo-fissuras sylvianas sofreu variação sob a ação do tratamento e da doença e modificou-se mesmo com a atrofia superficial, sem que a causa dessa variação fosse determinada.

Os espaços ou razões cujas medidas variaram quando havia atrofia cerebral e, não variaram frente à presença dos principais fatores que a causaram, não se mostraram bons índices para a análise diagnóstica da atrofia cerebral leve que foi observada. Ainda assim, podem ser utilizados na pesquisa da atrofia cerebral, pois embora os seus valores normais individuais de medida tenham englobado os valores individuais observados nos pacientes com atrofia cerebral, este grupo de pacientes apresentou uma distribuição cuja média é significativamente diferente daquela apresentada pelos indivíduos sem atrofia, o que torna essas variáveis factíveis de serem utilizadas.

Em síntese, a maior variação da morfologia cerebral nos indivíduos sob ação de corticosteróides ou da doença lúpica decorreu do alargamento do espaço subaracnóideo e a ação da corticoterapia parece ter sido mais evidente que a do LES, o que comprovou os resultados obtidos pela observação.

### 5.3.2 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Neste trabalho, o acidente vascular cerebral ocorreu em 18,7% dos lúpicos e foi de origem arterial, isquêmico (15,9%) ou hemorrágico (2,8%). O quadro vascular cerebral transitório foi menos freqüente, ocorrendo em 1,9% dos pacientes. O AVC aconteceu, em média, aos 30 anos nos lúpicos e, o paciente mais jovem tinha 11 anos e o mais velho, 43 anos.

A doença vascular cerebral acomete 5 e 25% dos pacientes e é responsável por manifestações neurológicas importantes no LES (TSOKOS et al., 1986; FUTRELL & MILLIKAN, 1989; KITAGAWA et al., 1990; FUTRELL et al., 1992; WEST, 1994).

Vários fatores que poderiam predispor ao AVC foram demonstrados nesta casuística, embora não associados de forma significativa aos eventos. Havia HAS em 75% dos pacientes com infarto cerebral recente; 17,6% apresentavam valvulopatia mitral e/ou miocardiopatia; 15%, anticorpos antifosfolípidos, associado ao tromboembolismo periférico ou

pulmonar e abortos recorrentes e, 50%, plaquetopenia. A septicemia ocorreu com maior frequência entre estes pacientes (41,2%) e a endocardite infecciosa, encontrada em 15%, não se achava presente na época em que ocorreu o AVC.

Os fatores que são considerados como os mais importantes no AVC no LES são a doença oclusiva arterial e a embolia de causa cardíaca. Também seriam causas do AVC, a vasculopatia de pequenos vasos e, mais raramente a vasculite verdadeira por imunocomplexos. Como fatores secundários, concorreriam a HAS, a aterosclerose precoce e as alterações da coagulação (TSOKOS et al., 1986; ASHERSON, 1987b e 1989; LEVINE & WELCH, 1987b; DEVINSKY et al., 1988; FUTRELL et al., 1992).

A doença oclusiva arterial no LES está associada aos anticorpos antifosfolípidos - anticardiolipina e anticoagulante lúpico - que são demonstrados em 7 a 38% dos lúpicos (LEVINE & WELCH; 1987a; HARRIS & BOS, 1991; PROVENZALE et al., 1996).

Estes anticorpos apresentam reação cruzada com fosfolípidos, componentes da parede das plaquetas, eritrócitos e células endoteliais e dispõem de propriedades anticoagulantes *in vitro*, interferindo nos testes de coagulação dependentes de fosfolípidos (ALARCÓN-SEGOVIA & SÁNCHEZ-GUERRERO, 1989). Seu mecanismo exato na patogênese de eventos isquêmicos não é elucidado e talvez, através de sua ligação aos fosfolípidos das células endoteliais e plaquetas, bloqueariam a ação do ácido aracdônico e a produção de prostaglandina e levariam ao aumento da agregação plaquetária. Poderiam também interferir na ação da proteína C reativa, na degradação de fatores de coagulação (KUSHNER & SIMONIAN, 1989).

Vários são os quadros clínicos que associam-se a esses anticorpos, dando origem à síndrome antifosfolípide: a plaquetopenia, a doença trombótica periférica, abortos repetidos, a doença valvular cardíaca e o livedo reticular, além de quadros neurológicos que são conseqüentes a episódios isquêmicos de origem trombótica ou embólica, como a isquemia cerebral transitória, o infarto isquêmico, a trombose venosa cerebral, a trombose arterial e venosa retinianas e a mielopatia transversa. A síndrome de Guillain-Barré, a cefaléia, a coréia e a convulsão também são descritos nessa síndrome (HUGHES, HARRIS, GHARAVI, 1986; DERKSEN, BOUMA, KATER, 1987; LEVINE & WELCH, 1987a; ASHERSON, 1988; FIELDS et al., 1990; KHAMASHTA, CERVERA, ASHERSON, 1990; LOVE & SANTORO, 1990; FUTRELL et al., 1992).

No LES, há vasculopatia de pequenos vasos, com processo inflamatório perivascular, hialinização de arteríolas subcorticais e corticais cerebrais e proliferação endotelial, observada em 21 a 65% dos casos, que talvez possa prover o substrato para a trombose (JOHNSON & RICHARDSON, 1968; ELLIS & VERITY, 1979; HANLY et al., 1992b).

A vasculite verdadeira, por deposição de imunocomplexos na parede vascular, levando à infiltração leucocitária e a destruição, é mais rara no LES. SANDERS & LOGENHUIS (1986), WEINER & ALLEN (1991) observaram-na em grandes vasos cerebrais; BUNNING, LAURENO, BARTH (1982) descreveram-na difusa no córtex, na substância branca, nos núcleos da base, no cerebelo e no tronco cerebral, envolvendo artérias penetrantes, arteríolas e vênulas e, com necrose fibrinóide de grandes artérias cerebrais; SUZUKI et al. (1990) observaram nos lúpicos, vasculite necrotizante na leptomeninge, no mesencéfalo, na ponte, no bulbo e no cerebelo, idêntica à da poliarterite nodosa; e, SCHARRE et al. (1986), arterite de células gigantes em grandes vasos cerebrais.

Outra causa de oclusão vascular no LES seria a ativação das células inflamatórias por anafilatoxinas resultando em leucotrombos (HOPKINS et al., 1988).

A embolia de origem cardíaca, por endocardite de Libman-Sacks, endocardite infecciosa ou trombo mural cardíaco, é considerada causa importante do evento vascular cerebral no LES, isquêmico ou com transformação hemorrágica (FOX et al., 1980; GORELICH et al., 1985; DEVINSKY et al., 1988). A endocardite de Libman-Sacks, mediada por imunocomplexos e com depósito de trombos, fibrose e destruição valvular cardíaca, é encontrada nas necropsias de 16 a 57% dos lúpicos (BULKLEY & ROBERTS, 1975; DEVINSKY et al., 1988).

Outros fatores considerados como importantes no AVC do LES são a HAS (TSOKOS et al., 1986; KITAGAWA et al., 1990), a aterosclerose acelerada pela corticoterapia (BULKLEY & ROBERTS, 1975), os aneurismas cerebrais, congênitos ou secundários à vasculite (TRENTHAN, 1976; HASHIMOTO et al., 1986; ASAI et al., 1989; NAGAYAMA et al., 1991), a trombose venosa cerebral (SHIOZAWA et al., 1986; VIDAILHET et al., 1990; LI & KAY, 1991), o estado de hipercoagulabilidade causado pela púrpura trombocitopênica trombótica (DEVINSKY et al., 1988) e as infecções graves (YANG et al., 1993).

No presente trabalho, houve um caso de hemorragia subaracnóidea, um caso com hematoma profundo no hemisfério cerebral, no território das artérias lenticuloestriadas e um terceiro caso de lesão hemorrágica cerebelar, resultante da transformação hemorrágica do infarto pálido. Pelo aspecto e localização poderiam decorrer da vasculopatia lúpica primária, de aneurisma cerebral ou conseqüência de complicações como a HAS.

O paciente com infarto hemorrágico cerebelar apresentou diplopia, nistagmo e alteração do equilíbrio. Os sintomas cerebelares são raramente encontrados nos lúpicos. LANCMAN et al. (1992) observaram ataxia cerebelar, associada ao infarto e SINGH et al. (1988) descreveram sintomas cerebelares em dois pacientes com TC craniana normal.

A lesão cerebral hemorrágica é mais rara no LES, com freqüências de 0,4 a 7% (LEE et al., 1977; KAELL et al., 1986; FUTRELL & MILLIKAN, 1989). Resulta do sangramento primário da vasculopatia lúpica, da transformação hemorrágica do infarto isquêmico, da ruptura de aneurisma sacular no polígono de Willis ou de aneurisma fusiforme inflamatório (TRENTHAN, 1976; KELLEY et al., 1980; HASHIMOTO et al., 1986; NAGAYAMA et al., 1991). Pode ainda decorrer de complicações da HAS e da aterosclerose. A trombose de veias ou seios venosos cerebrais também causam infartos com transformação hemorrágica e é causa mais rara no LES, associada aos anticorpos antifosfolípides e às alterações da coagulação (SHIOZAWA et al., 1986; VIDAILHET et al., 1990; LI & KAY, 1991).

Em estudo com necropsia dos cérebros de lúpicos, ELLIS & VERITY (1979) demonstraram a hemorragia subaracnóidea em 30% e afirmaram que o aneurisma sacular é mais freqüente no LES do que na população em geral. Em lúpicos, KELLEY et al. (1980) observaram aneurismas fusiformes de grandes artérias cerebrais e FERRIS (1974), múltiplos aneurismas envolvendo artérias cerebrais de médio e pequeno calibre.

Estudos anatomopatológicos do cérebro de lúpicos descrevem como mais freqüentes os infartos pequenos e grandes, as hemorragias petequiais ou maiores, principalmente localizados no córtex, e a hemorragia extra-axial. (JOHNSON & RICHARDSON, 1968; ELLIS & VERITY, 1979; HANLY et al., 1992b). DEVINSKY et al. (1988) observaram em necrópsias de lúpicos que, 90% dos infartos isquêmicos embólicos no LES eram de origem cardíaca e correspondiam a mais de 30% das lesões cerebrais.

Qualquer área do cérebro pode ser afetada pelo AVC no LES, com quadros clínicos de disfunções sensitivomotora ou cognitiva, afasia, alterações visuais ou outros déficits. Observou-se nesta casuística, o AVC localizado principalmente nos territórios da artéria cerebral média e ramos (60,0%). Os infartos comprometeram principalmente o córtex e a substância branca dos lobos cerebrais. Afetaram em menor proporção a substância cinzenta e branca profundas ou o cerebelo. Apresentaram-se na TC como áreas de menor densidade, atróficas nas seqüelas e com edema nos casos recentes, na distribuição dos territórios vasculares e, quando em fase subaguda, mostravam impregnação giral pelo contraste. As lesões hemorrágicas cerebrais recentes mostravam-se como áreas hiperdensas com edema. Na hemorragia extra-axial havia aumento dos valores de atenuação do espaço subaracnóideo.

A TC foi um bom exame para a detecção do infarto cerebral, observando as lesões múltiplas, as seqüelas dos eventos que nunca haviam apresentado sintomas compatíveis e afastando as lesões secundárias como o abscesso cerebral.

Nos pacientes lúpicos, os infartos cerebrais acometeram múltiplas áreas cerebrais em 25% e foram recorrentes em 20%. O risco de infartos múltiplos é grande no LES e sua recorrência pode ser até maior do que a que foi encontrada. FUTRELL & MILLIKAN (1989) encontraram-na em 64% dos lúpicos com AVC. TSOKOS et al. (1986) observaram infartos múltiplos em 50% e KITAGAWA et al.(1990) em 38,5%. A transformação hemorrágica do infarto isquêmico foi pouco freqüente em apenas 5%.

A demência em 15% dos pacientes com infartos múltiplos, a convulsão, em 23,5% dos lúpicos com infarto cerebral e as alterações cognitivas, em 29,4%, não foram sintomas expressivos. Múltiplos infartos com demência também foram descritos em lúpicos por ASHERSON et al. (1987b); SIBBITT JR. et al. (1989) e GREEN & WILSON (1990).

O acidente vascular cerebral foi manifestação neurológica única em 6,5% dos pacientes. Pode ser a manifestação inicial do quadro neurológico, quando geralmente se apresenta isolado (TABACHNIK-SCHOR & LIPTON, 1986; EUSTACE et al., 1991).

O AVC foi um evento precoce, ocorrendo em 35% dos casos no primeiro ano da doença lúpica e, em 75%, dentro dos 5 primeiros anos. Esse fato também foi demonstrado por outros autores. EUSTACE et al. (1991), observaram 26,7% dos infartos cerebrais acontecendo no primeiro ano da doença lúpica e, 80%, dentro dos primeiros 5 anos.

Com base nos resultados desta casuística, no encontro de acidente vascular cerebral em jovens, principalmente quando assintomático ou em múltiplas áreas cerebrais, deve-se pensar no diagnóstico de LES mesmo sem outras evidências clínicas da doença.

Os lúpicos com infarto cerebral recente mostravam serosite em 50%, anticorpo anti-DNA positivo em 85,7% e doença renal em 100%, demonstrando a exacerbação da doença sistêmica. ASHERSON et al. (1989) também encontraram a associação do anticorpo anti-DNA com o AVC e KITAGAWA et al. (1990), descreveram a sua associação com o comprometimento renal. EUSTACE et al., (1991) observaram que nos lúpicos com AVC havia doença lúpica ativa com lesões da pele e rins, plaquetopenia e linfopenia, vasculite, artrite e serosite. TSOKOS et al. (1986) relataram doença ativa em 100% dos lúpicos com AVC hemorrágico e em menos de 50% nos com infarto isquêmico.

A evolução dos pacientes com AVC que foram acompanhados mostrou grande incidência de morte e seqüelas e o infarto cerebral recente no LES concorreu para aumentar a freqüência dos óbitos em 4 vezes. Na presente amostra, o acidente vascular cerebral foi responsável pela morte de 6,5% dos lúpicos e, os lúpicos com infarto cerebral apresentaram taxa de mortalidade de 35%.

Em estudos da causa de morte no LES, o infarto cerebral foi responsável por 2,7% (ROSNER et al., 1982) mas, os lúpicos com infarto cerebral apresentaram prognóstico ruim, com taxas de mortalidade variando entre 27% e 60% (ROSNER et al., 1982; TSOKOS et al., 1986; KITAGAWA et al., 1990; EUSTACE et al., 1991).

### **5.3.3 PEQUENAS LESÕES CEREBRAIS HIPODENSAS**

Lesões hipodensas únicas ou múltiplas, pequenas, localizadas preferencialmente na substância branca, em territórios vasculares variados, foram observadas pela TC em 11,2% dos lúpicos.

A TC não é o exame mais adequado para observá-las, todavia, com análise cuidadosa, é possível demonstrar parte delas. A ressonância magnética apresenta melhor sensibilidade, encontrando-as em 30 a 50% dos lúpicos (VERMESS et al., 1983; MCCUNE et al., 1988; JACOBS et al., 1988; STIMMLER et al., 1993).

Com a RM, VERMESS et al. (1983) demonstraram lesões adicionais ou não definidas pela TC em 22% dos lúpicos; JACOBS et al. (1988) encontraram-nas em 30,8% dos lúpicos com TC normal; e, MCCUNE et al. (1988), em lúpicos com manifestações neurológicas, demonstraram lesões focais na TC em 26% e na RM em 63%. Observaram lesões múltiplas, hipodensas, sem ou com impregnação do contraste na TC, e que eram hiperintensas em T2 e iso ou hipo-intensas em T1 na RM, localizadas no córtex ou na substância branca, algumas delas reversíveis.

Nesta casuística, o acompanhamento radiológico de 6 casos realizado após 3 semanas a 4 meses, demonstrou a regressão dessas lesões em 3 pacientes e sua persistência, com aspecto inalterado, em outros 3. As mudanças no aspecto das imagens não se relacionaram às alterações dos quadros clínicos e, um dos pacientes, após um mês, desenvolveu infarto cerebral isquêmico em local diverso daquele da lesão hipodensa pequena, o que sugere a etiologia isquêmica para os dois eventos.

A impregnação dos giros cerebrais pelo contraste iodado em 3 casos, observada em pacientes com sintomas neurológicos e com a doença lúpica ativa e, o edema cerebral difuso que acompanhou essas lesões em 2 casos, reforçam a hipótese de lesão de etiologia vascular. MILLER et al. (1992) observaram na RM que as lesões nervosas ativas causadas pela vasculite do LES impregnavam-se pelo contraste.

Em jovens, as lesões multifocais na substância branca periventricular ou nas radiações ópticas e, na substância cinzenta, em territórios arteriais variados, além de resultar de vasculite, podem ser causadas por hipóxia, doença embólica ou acompanhar a cefaléia vascular.

No LES, a localização preferencial dessas lesões na junção corticomedular, área de transição entre o córtex bem vascularizado e a substância branca menos vascularizada, estendendo-se para a substância branca ao longo do curso das arteríolas penetrantes medulares, sugere sua origem isquêmica, com pequenos infartos nesses locais. Lesões no córtex e na substância cinzenta profunda resultariam da isquemia transitória, ou de infarto e encefalomalácia.

O LES e outras afecções como a poliarterite nodosa, a angiíte granulomatosa e a arterite causada pelos tratamentos quimioterápico e radioterápico, produzem lesões semelhantes às da isquemia de pequenos vasos dos idosos ou simulam alterações desmielinizantes. Estas lesões não são demonstradas pela angiografia e mesmo o exame anatomopatológico pode ser normal (MCCUNE et al., 1988; ATLAS, 1996). STIMMLER et al. (1993) observaram na RM de pacientes lúpicos, linhas finas hiperintensas periventriculares. Lesões similares e outras visibilizadas nas radiações ópticas, nos núcleos basais e nos centros semiovais foram descritas em idosos e relacionadas com a HAS e com a isquemia pela arterioloesclerose (ORMEROD et al., 1984, AWAD et al., 1986, GERARD & WEISBERG, 1986).

A diferenciação clínica e pelos exames de imagem, entre a esclerose múltipla e o LES pode ser difícil. As lesões focais do LES e também as da síndrome de Sjögren diferenciam-se das encontradas na esclerose múltipla pela menor intensidade das alterações periventriculares e no corpo caloso e pela presença de lesões corticais isoladas (ALEXANDER et al., 1988).

A HAS e a convulsão podem também causar lesões focais múltiplas nos jovens. VERN & BUTLER (1983), na TC de pacientes com crise hipertensiva, observaram lesões hipodensas reversíveis nos tálamos, na cápsula interna e na coroa radiada. RAIL & PERKIN (1980) as encontraram na substância branca hemisférica, provocadas pela isquemia que se seguiu à convulsão por encefalopatia hipertensiva. MCCUNE et al. (1988) descreveram lesões hipodensas transitórias que se resolveram em 2 a 3 semanas, em dois pacientes com crise hipertensiva. A convulsão não decorrente da HAS também produz na TC esses focos hipodensos assimétricos que se impregnam (RUMACK et al., 1980; SCHUB et al., 1981). Lesões hipodensas reversíveis podem acompanhar a cefaléia vascular, onde são conseqüentes à isquemia transitória (ATLAS, 1996).

A convulsão acompanhou o quadro radiológico de pequenas lesões hipodensas cerebrais em 41,7% dos casos. Afastou-se a embolia de origem cardíaca como fator etiológico destas lesões e, a HAS, embora presente em 58,3% dos pacientes, estava controlada. A doença lúpica estava ativa e houve maior incidência de auto-anticorpos positivos e de baixos níveis plasmáticos de complemento.

Essas lesões poderiam resultar de comprometimento neuronal ou vascular imunomediado, e sua localização inespecífica demonstrou a natureza difusa do processo. Quando transitórias, observadas em 3 lúpicos, poderiam originar-se da alteração parenquimatosa, causada por auto-anticorpos, ou de lesão isquêmica reversível, decorrente da vasculopatia lúpica, da isquemia após convulsão ou mais remotamente, de crises hipertensivas não notadas; ou, poderiam resultar de microinfartos que não deixariam seqüelas morfológicas. As lesões permanentes, observadas em 3 casos, sem sintomas relacionados à sua topografia, poderiam ser o resultado de infartos cerebrais maiores, que, quando envolvem pequenas áreas podem não causar déficit clínico.

A reversão dessas pequenas lesões foi observada no LES em vários estudos com RM. SIBBITT JR. et al. (1989) encontraram lesões reversíveis em 38% dos lúpicos; BELL et al. (1991), observaram áreas de hipersinal na substância branca subcortical que desapareceram após corticoterapia em 57% dos pacientes; e, AISEN et al. (1985), notaram áreas hiperintensas múltiplas e pequenas, na substância branca e cinzenta, em lúpicos com sintomas neurológicos agudos, que atribuíram a microinfartos e, que desapareceram nos exames de controle.

BELL et al. (1991) descreveram sintomas focais associados a áreas fixas de hipersinal e atrofia cerebral na RM, considerando-as infartos maiores. VERMESS et al. (1983) demonstraram pela RM, que áreas de baixa atenuação sem impregnação de contraste no córtex e na substância branca visibilizadas na TC são infartos antigos ou gliose e, SIBBITT JR. et al. (1989) em 21 lúpicos com alterações neurológicas agudas, observaram áreas fixas de hipersinal em 47,6%.

Nesta amostra, o tratamento com corticosteróides que foi empregado nos pacientes com pequenas lesões cerebrais hipodensas, não diferiu do utilizado pelos demais lúpicos. O efeito dos corticosteróides na melhora dessas lesões é pouco conhecido, porém pa-

recem agir na resolução dos defeitos da barreira hematoencefálica causados pela vasculopatia lúpica (KUSHNER et al., 1990).

Nesta casuística, em 30% dos casos, os pacientes não apresentavam sintomas neurológicos. Os sintomas focais, encontrados por vários autores, não ocorreram e os sintomas difusos estiveram presentes de forma não significativa. Os quadros evolutivos não demonstraram associação entre o curso clínico e a persistência ou a resolução das lesões.

A presença das pequenas lesões cerebrais hipodensas, mesmo associadas à doença em atividade, não implicou em piora do prognóstico para esses pacientes.

JACOBS et al. (1988), demonstraram déficits focais e convulsão associados a lesões pequenas cerebrais; MCCUNE et al. (1988) encontraram lesões focais na ressonância magnética em 100% dos lúpicos com sinais localizatórios e em 83% dos que tinham convulsão; STIMMLER et al. (1993) confirmaram a presença dessas lesões associadas a déficits clínicos focais; e SIBBITT JR. et al. (1995) observaram lesões com hipersinal em T2 associadas à convulsão, à psicose e ao coma. SCHOTT et al. (1990) não as encontraram associadas aos sintomas difusos.

Os estudos funcionais de imagem, em especial o SPECT demonstrando alterações do fluxo sanguíneo cerebral podem ser úteis para a análise das lesões reversíveis cerebrais, porém as alterações nesses exames nem sempre localizam-se nas mesmas áreas das lesões na RM ou apresentam sintomas compatíveis com essa localização (KUSHNER et al., 1987; KUSHNER et al., 1990, ROGERS et al., 1992; RUBBERT et al., 1993).

#### **5.3.4 CALCIFICAÇÃO CEREBRAL**

Nesta amostra, a calcificação cerebral foi visibilizada em 8% dos indivíduos normais, em 20,5% dos usuários de corticoterapia sem a doença lúpica e em 18,7% dos lúpicos. Sua frequência foi praticamente a mesma entre os pacientes tratados com corticosteróides, independente da presença do LES, demonstrando que a doença não foi a causa etiológica.

Em todos os grupos, as calcificações eram nodulares, pequenas e com menos de um centímetro de diâmetro e, em alguns casos, havia calcificação em área de gliose conseqüente à lesão vascular.

As calcificações cerebrais eram únicas ou múltiplas. No LES, estavam localizadas na região supratentorial em 90% dos casos e, nos demais grupos, em 100%, principalmente no córtex e na substância branca subcortical e, com menor freqüência, nos núcleos da base ou no cerebelo.

Entre os lúpicos, a calcificação cerebral foi mais freqüente entre os pacientes que apresentaram episódios trombóticos periféricos. O infarto cerebral só foi encontrado em 15% dos lúpicos com calcificação cerebral. Os sintomas mais freqüentes foram a convulsão e a cefaléia, presentes em 20%, e a demência e a psicose, em 15%. A infecção também não foi encontrada em freqüência significativa.

A patogênese da calcificação no LES é desconhecida e, talvez relacionada à vasculite, infarto ou hemorragia (ANDERSON, 1981; RAYMOND et al., 1996).

Há algumas descrições de calcificação intracraniana atribuída ao LES, localizada principalmente nos núcleos da base, mas também encontrada no córtex e substância branca. NORDSTROM et al. (1985) observaram calcificação cerebral em mais de 10% dos lúpicos, localizada nos núcleos da base, e sugeriram que era seqüela de cerebrites. ANDERSON (1981), em criança com LES ativo, observou no exame anatomopatológico, infartos antigos com glóbulos de cálcio no tecido remanescente, localizados nos globos pálidos, nos putâmens, nos tálamos, na substância branca cerebral e no núcleo denteado do cerebelo e calcificação na camada média de pequenas artérias e nos capilares. Relacionou tais resultados à doença lúpica, sugerindo serem secundárias a lesões vasculares imunomediadas. REINITZ et al. (1984) observaram calcificações puntiformes na superfície cortical, nos núcleos da base e nas regiões subependimárias que correspondiam a veias trombosadas e a infartos venosos. DAUD & NURUDDIN (1988) descreveram calcificações paraventriculares e no córtex, que atribuíram à doença. NAGAOKA et al. (1982) encontraram calcificações nos núcleos da base em cinco lúpicos com quadro neuropsiquiátrico e sem evidências de alterações bioquímicas, e as consideraram como decorrentes da doença.

Muitas condições patológicas podem provocar calcificações cerebrais nos núcleos da base ou em outros sítios. Condições inflamatórias, como a neurocisticercose, a tuberculose, a doença de inclusão citomegálica, a encefalite por varicela ou sarampo, a toxoplasmose, entre outras, podem produzi-las (OSBORN, 1994). Alterações endócrinas que afetam o metabolismo do cálcio, como o hipoparatiroidismo, o pseudo-hipoparatiroidismo, o pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo e o hiperparatiroidismo, levam a depósitos de cálcio nos núcleos da base, nos núcleos denteados do cerebelo e, mais raramente no córtex cerebral (ADACHI, WELMAN, VOLK, 1968; BRANNAN, BURGER, CHAUDHARY, 1980). Alterações congênitas ou do desenvolvimento, como a doença de Fahr, a esclerose tuberosa, a neurofibromatose e a síndrome de Sturge-Weber, desenvolvem freqüentemente calcificações cerebrais. Causas anóxicas e tóxicas, como as intoxicações por monóxido de carbono ou chumbo, o uso de metotrexate, fenobarbital e fenitoína e, a radioterapia também podem produzi-las (RICHTENS & ROWE, 1970; HAHN et al., 1975; BELL et al., 1979). Mais raramente, encontra-se calcificação no infarto cerebral.

Além disso, algum grau de calcificação nos núcleos da base, principalmente no globo pálido e no núcleo denteado do cerebelo, é encontrado em 40 a 72% das necropsias de pacientes idosos sem sintomas neurológicos. Os estudos anatomopatológicos realizados por ADACHI et al. (1968), demonstraram serem essas calcificações formadas a partir de um estroma protéico associado à hidroxiapatita, sem perda neuronal ou gliose e, embora sem etiologia definida, poderiam associar-se a alterações do suprimento vascular, do metabolismo do cálcio ou da atividade da fosfatase alcalina. BENNET, MAFFLY, STEINBACH (1959) e COHEN, DUCHESNEAU, WEINSTEIN (1980) concluíram que a calcificação dos globos pálidos associada à de outras áreas em indivíduos abaixo de 40 anos são patológicas e, quando confinadas a esses núcleos em indivíduos mais velhos, são fisiológicas.

No Brasil, principalmente nas regiões Sul e Meio-Oeste, a neurocisticercose é um problema endêmico e a calcificação cerebral é observada em 65 a 86% destes casos (MINGUETTI & FERREIRA, 1983; QUAGLIATO, 1987).

O aspecto de calcificação nodular puntiforme, medindo de 2 a 10mm, localizada na substância cinzenta ou na junção branco-cinzenta e, menos freqüentemente, nos núcleos da base e na substância branca cerebral são típicas da neurocisticercose (CARBAJAL et al., 1977; BYRD et al., 1982; MCCORMICK, ZEE, HEIDEN, 1982; MEHRINGER et al., 1983; MINGUETTI & FERREIRA, 1983; ZEE et al., 1988; DEL BRUTTO, 1992).

O diagnóstico de neurocisticercose faz-se quando há duas ou mais calcificações puntiformes espaçadas a mais de 3cm (MCCORMICK et al., 1982) e, outros autores o consideram mesmo quando a calcificação é única (QUAGLIATO, 1987; DEL BRUTTO et al., 1992). Essas lesões calcificadas não são confirmadas por testes sorológicos (BYRD et al., 1982; MCCORMICK et al., 1982; ZEE et al., 1988).

MINGUETTI & FERREIRA (1983) no Paraná, estudando 166 pacientes com neurocisticercose, observaram a calcificação intracraniana como único achado em 50% deles, cujos sintomas mais proeminentes foram a convulsão e a cefaléia. QUAGLIATO (1987), estudando 96 casos da forma epiléptica da neurocisticercose, observou calcificações intracranianas em 86,5%, isoladas em 51% e geralmente localizadas na substância cinzenta, na junção da substância cinzenta-branca e, mais raramente, no cerebelo e tronco.

A localização e morfologia das calcificações observadas nesta amostra, sua distribuição em proporções semelhantes no grupo de lúpicos e nos grupos-controle e, a grande incidência da neurocisticercose na região, leva à hipótese de que a etiologia mais provável das calcificações cerebrais em todos os grupos foi essa doença, porém, sem provas diagnósticas. Entre os lúpicos, mais remotamente, as calcificações cerebrais poderiam ser seqüelas de infartos pela vasculopatia ou por embolia, uma vez que foram mais freqüentes nos pacientes com fenômenos vasculares trombóticos periféricos, nos quais há mais lesões cerebrais de causa isquêmica.

## **6 CONCLUSÕES**

6.1 Relacionadas às alterações cerebrais morfológicas nos pacientes com LES e sua associação com as manifestações neuropsiquiátricas:

6.1.1 Na TC, a alteração morfológica cerebral foi significativamente mais frequente nos pacientes lúpicos com MNP ativas. Foi também encontrada naqueles que nunca haviam apresentado qualquer sintoma neurológico ou psiquiátrico, sugerindo que poderia, neste caso, estar relacionada a lesões cerebrais subclínicas ou a outros fatores, como o tratamento.

6.1.2 Nos pacientes lúpicos, a atrofia cerebral leve, superficial e supratentorial foi a alteração morfológica mais freqüente e, associada à convulsão. A atrofia central, com dilatação dos ventrículos cerebrais, foi mais freqüente entre os pacientes com alterações cognitivas e convulsão.

6.1.3 Nos pacientes lúpicos, as lesões vasculares cerebrais foram de origem arterial e principalmente isquêmicas. A TC foi um bom método para a sua avaliação, distinguindo-as de quadros com mesma sintomatologia, como o abscesso cerebral, e, detectando seqüelas em pacientes assintomáticos.

6.1.4 Nos pacientes lúpicos, a calcificação cerebral ocorreu com freqüência similar à encontrada nos grupos-controle e, pelo seu aspecto, a neurocisticercose seria o diagnóstico diferencial a ser considerado. Em alguns casos, a sua localização em áreas de gliose sugeriu ser seqüela de infarto cerebral.

6.1.5 Nos pacientes lúpicos, as pequenas áreas hipodensas cerebrais ocorreram com a doença ativa e associadas à convulsão.

6.2 Relacionadas à ação da corticoterapia e da doença na atrofia cerebral:

6.2.1 A atrofia cerebral resultou, principalmente, do uso de corticosteróides e, não foi dependente da dose ou da duração do tratamento. Nesta casuística, o LES piorou sua intensidade e não interferiu na sua freqüência. Todavia, se grupos maiores fossem estudados, os pacientes lúpicos a apresentariam mais freqüentemente.

6.2.2 A análise realizada por medidas confirmou que a corticoterapia e o LES agiram mais no alargamento do espaço subaracnóideo.

A ação do LES foi mais evidente no alargamento dos sulcos cerebelares e cerebrais pré-central e central; a da corticoterapia, no aumento das cisternas cerebelopontinas e da fissura inter-hemisférica e ambos os fatores interagiram no alargamento das cisternas sylvianas e dos sulcos cerebrais pós-central e calosomarginal.

O 3º ventrículo foi a cavidade ventricular que mais variou com a atrofia leve ou moderada, causada pelo LES e/ou pela corticoterapia.

As razões do 4º ventrículo e da cisterna cerebelar superior, a razão bicaudada e o índice 3º ventrículo-fissuras sylvianas foram as mais adequadas para a análise da atrofia cerebral, causada pelo LES e/ou pela corticoterapia.

6.3 Relacionadas à frequência das manifestações neuropsiquiátricas nos pacientes com LES e suas associações com variáveis demográficas, clinico-laboratoriais e evolutivas:

6.3.1 As MNP ocorreram em 83,2% dos pacientes lúpicos e, 20,6% foram decorrentes da infecção, de complicações metabólicas, hipertensivas ou da corticoterapia. Os quadros neuropsiquiátricos mais frequentes foram a convulsão, as alterações cognitivas, a psicose e o AVC.

6.3.2 As MNP não apresentaram predileção por quaisquer variáveis demográficas.

6.3.3 As MNP ocorreram precocemente e com a doença ativa, manifestada por alterações cutâneas e hematológicas e, em alguns casos, por febre. Os quadros neuropsiquiátricos foram complexos.

A convulsão foi mais frequente nos pacientes com nefrite e com alterações cognitivas e o AVC nos com serosite.

As alterações cognitivas e o AVC ocorreram menos freqüentemente nos lúpicos com manifestações articulares e cutâneas, respectivamente.

Quanto às alterações laboratoriais, houve menor freqüência de anticorpo anti-La nos pacientes com MNP. Os quadros de psicose associaram-se à presença do fator reumatóide e o AVC à do anticorpo anti-DNA.

6.3.4 O óbito no LES foi precoce e sua causa principal foi a infecção. Ocorreu 5,4 vezes mais freqüentemente nos pacientes com manifestações neurológicas, principalmente, com quadros de convulsão, alterações cognitivas e infarto cerebral isquêmico.

## ***7 FIGURAS E ANEXOS***

FIGURAS 1A E 1B. MEDIDAS E RAZÕES LINEARES, UTILIZADAS NA FOSSA SUPRATENTORIAL

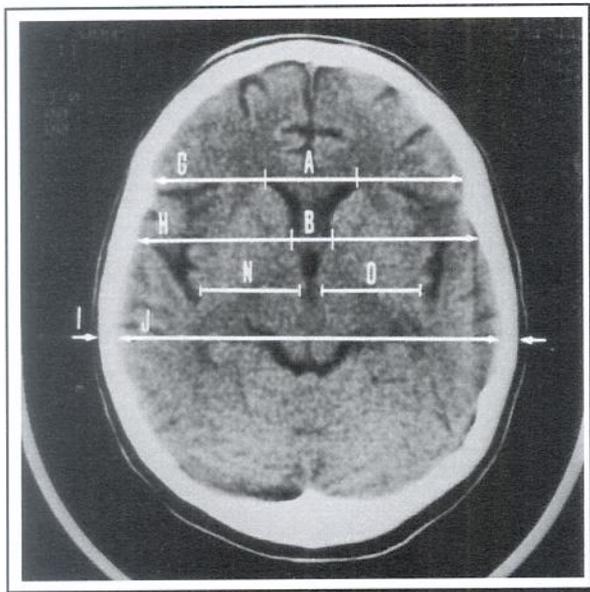


FIGURA 1A. Razão frontal (A / G). Razão bicaudada (B / H). Índice do 3º ventrículo-fissuras sylvianas (N + O / J).

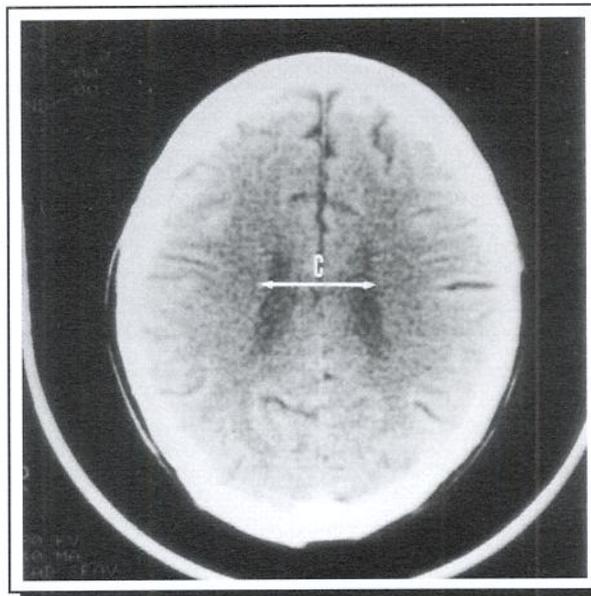


FIGURA 1B. Cella média (C). Índice da cella média (I / C).

FIGURAS 2A E 2B. MEDIDAS DOS ESPAÇOS SUBARAQUINÓIDES.

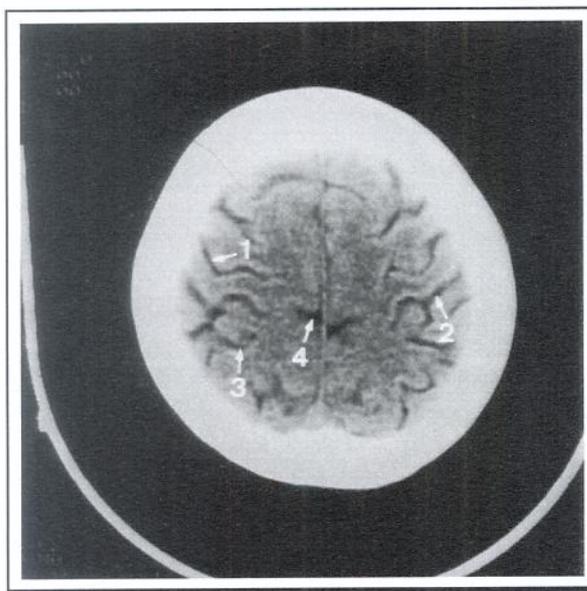


FIGURA 2A. Sulcos Cerebrais

- 1 ⇨ Pré-Central
- 2 ⇨ Central
- 3 ⇨ Pós-Central
- 4 ⇨ Calosomarginal



FIGURA 2B.

- 1 ⇨ Fissura Sylviana
- 2 ⇨ Fissura Inter-Hemisférica

FIGURAS 3A E 3B. MEDIDAS E RAZÕES LINEARES, UTILIZADAS NA FOSSA POSTERIOR

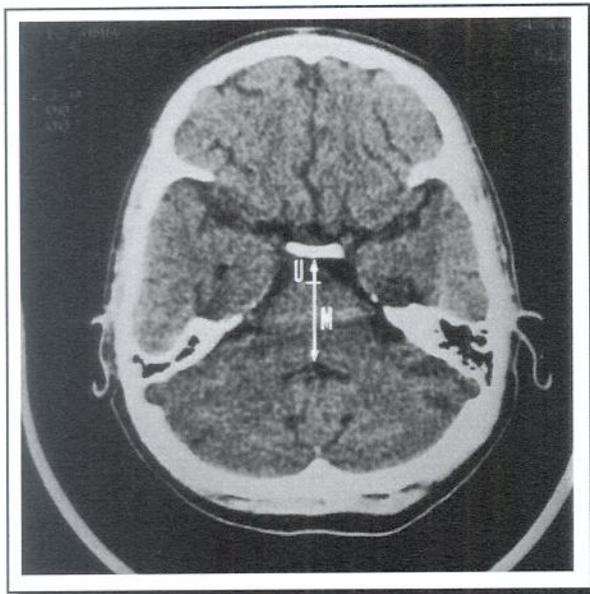


FIGURA 3A. Cisterna Pré-Pontina (U).  
Razão da Cisterna Pré-Pontina (U / M).

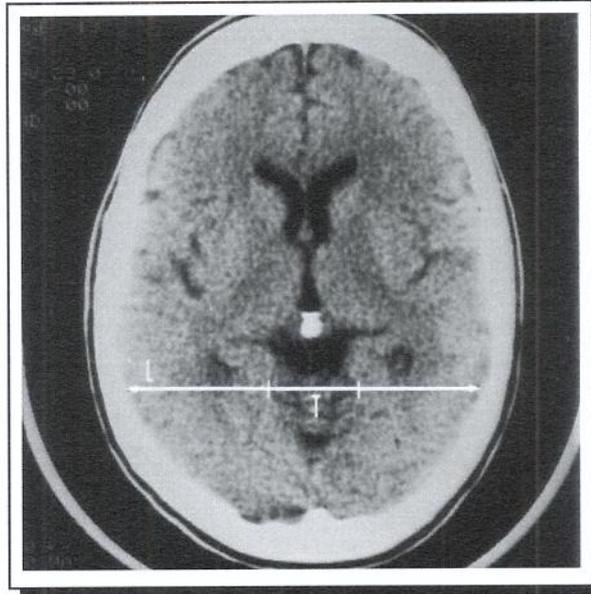


FIGURA 3B. Cisternas Cerebelar Superior e Vermiana (T).  
Razão da Cisterna Cerebelar Superior (T / L).

FIGURAS 3C E 3D. MEDIDAS E RAZÕES LINEARES, UTILIZADAS NA FOSSA POSTERIOR

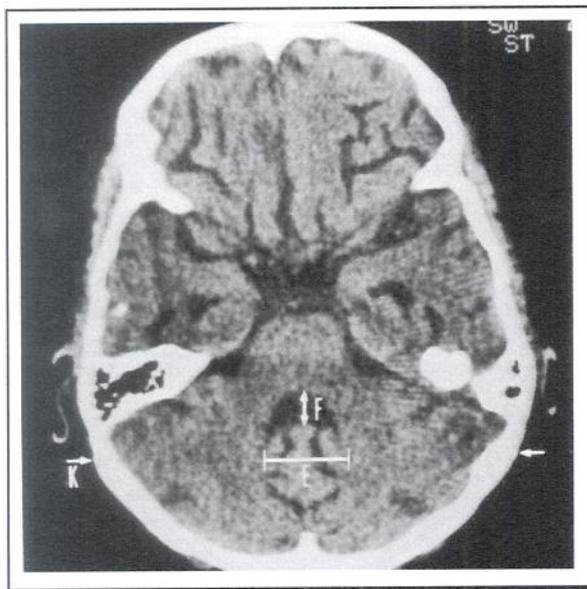


FIGURA 3C. Largura (E), Distância AP (F) e Razão (E / K) do  
4º Ventriculo.

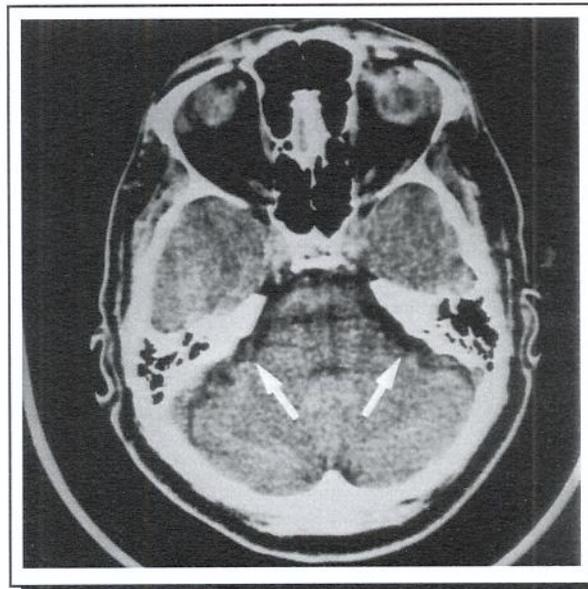


FIGURA 3D. Cisternas Cerebelopontinas.

FIGURAS 4A E 4B. INVOLUÇÃO DA ATROFIA CEREBRAL



FIGURA 4A. Paciente lúpica, de 17 anos de idade, com doença ativa, e alterações cognitivas.

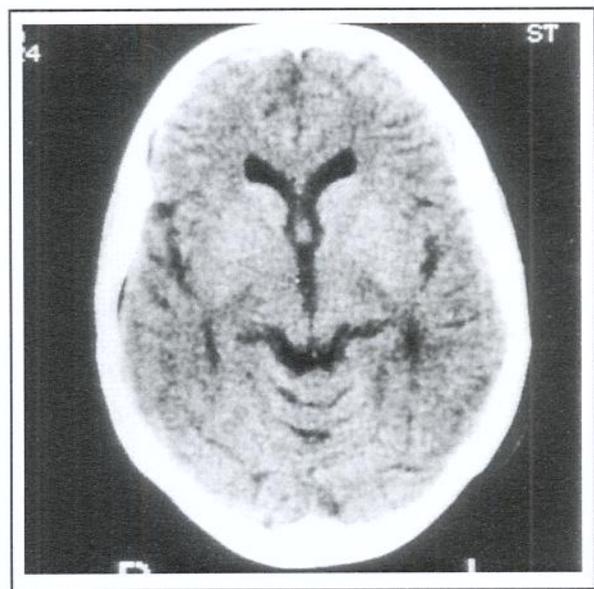


FIGURA 4B. Evolução após 6 meses, com doença inativa e sem sintomas neuropsiquiátricos.

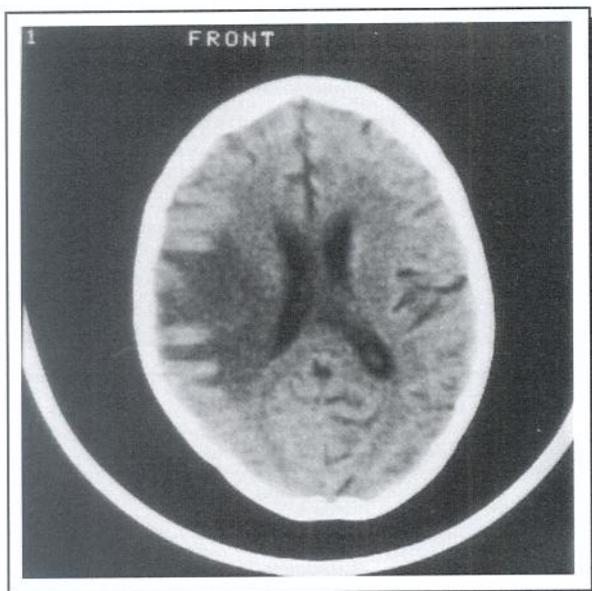


FIGURA 5. Paciente lúpica, de 21 anos de idade, com doença ativa, convulsão, coma e óbito. Infarto isquêmico recente no território da ACM direita.

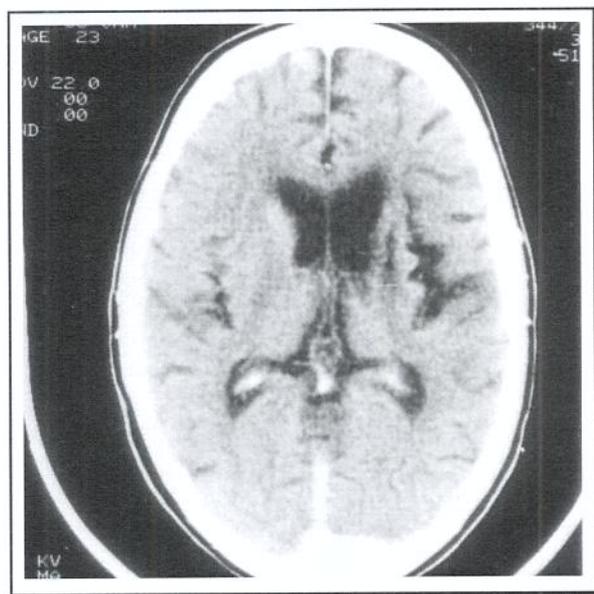
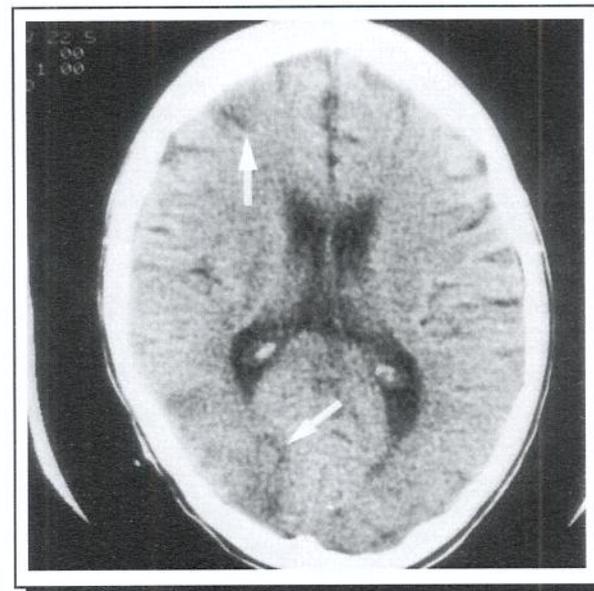
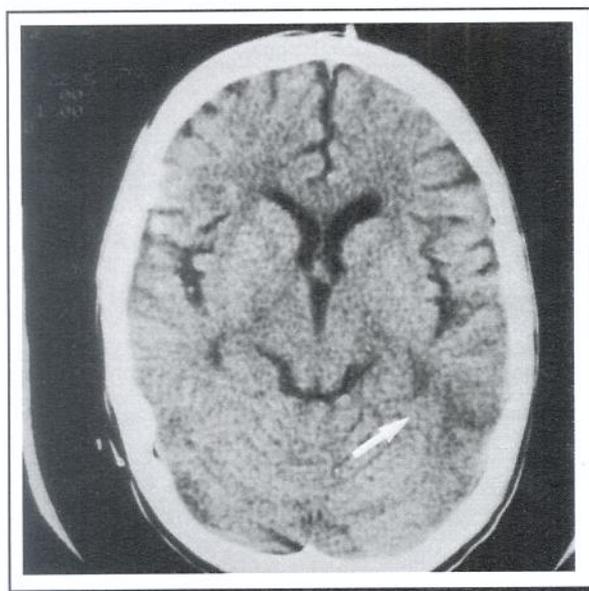


FIGURA 6. Paciente lúpica, de 21 anos de idade, com doença ativa e convulsão. Infarto isquêmico, no território da ACM esquerda, há um ano.



FIGURAS 7A E 7B. Paciente lúpica, de 16 anos de idade, com doença ativa e sintomas focais. Múltiplos infartos cerebrais isquêmicos recentes.

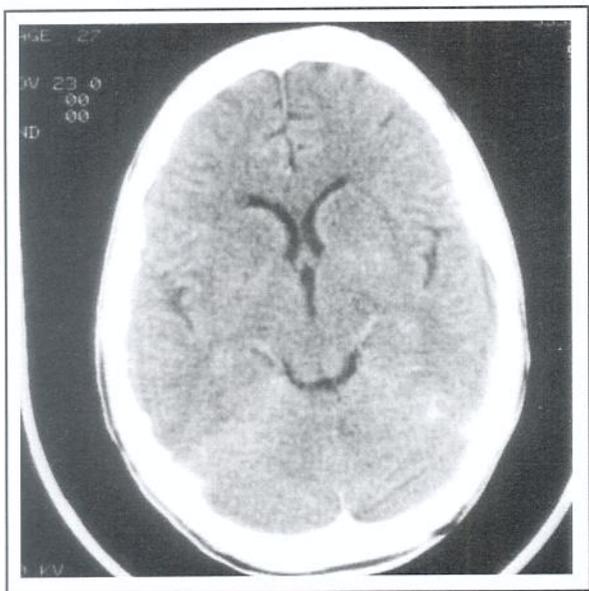


FIGURA 8A. Paciente lúpica, de 27 anos de idade, com doença ativa, afasia e óbito. Lesões hipodensas nos núcleos da base.

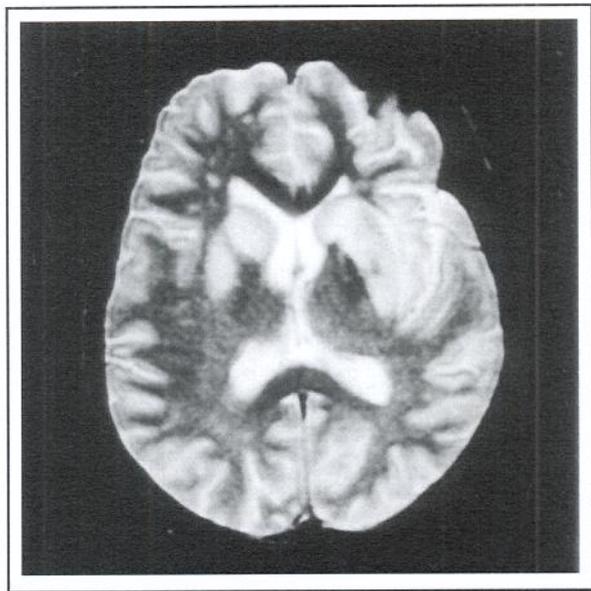
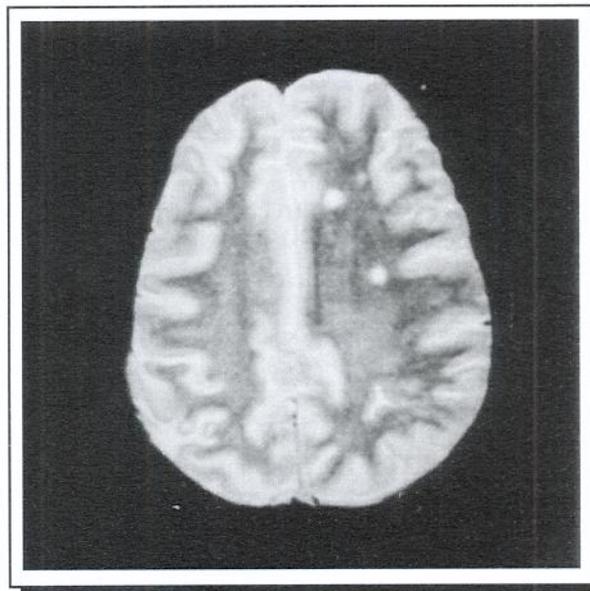
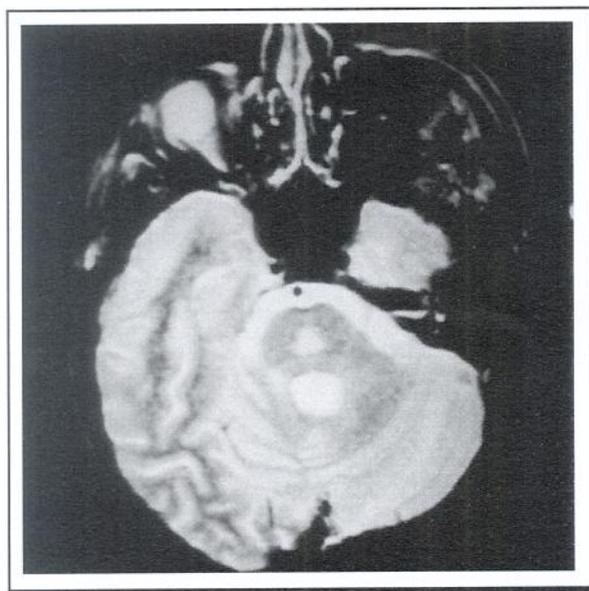
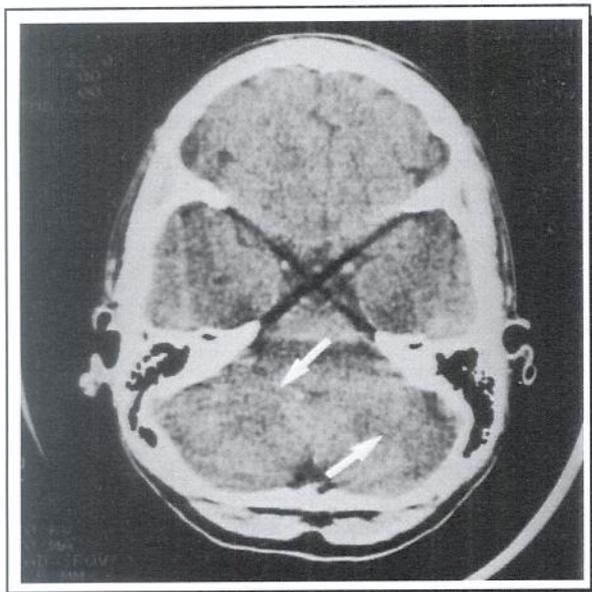


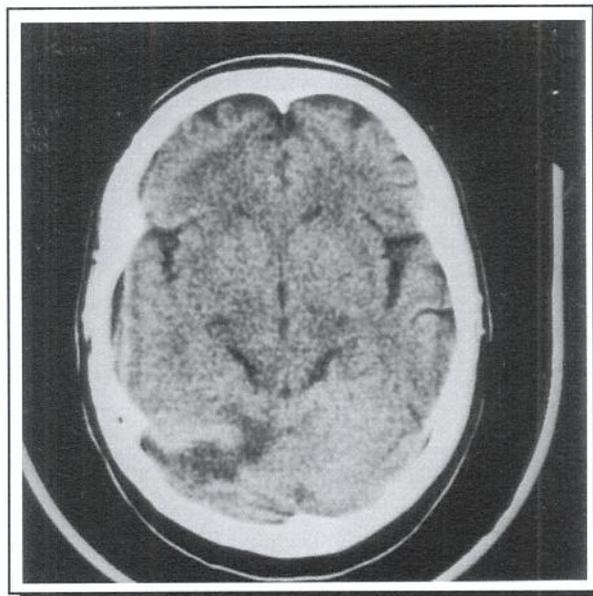
FIGURA 8B. Na RM, lesões hiperintensas em T2, nos núcleos caudados e putâmens, compatíveis com lesão vascular.



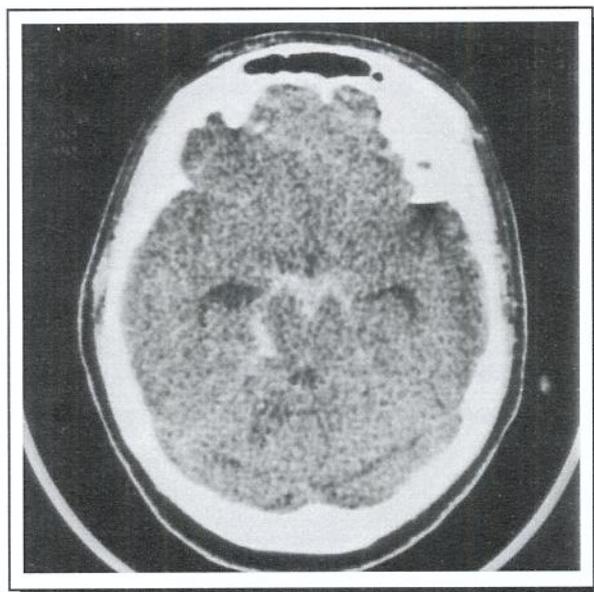
FIGURAS 8C E 8D. Na RM, focos de hipersinal no tronco cerebral e centro semi-oval esquerdo.



*FIGURA 9.* Paciente lúpica, de 28 anos de idade, com doença ativa e hemiparesia D. Infartos isquêmicos nos hemisférios cerebelares.



*FIGURA 10.* Paciente lúpica, de 32 anos de idade, com doença ativa, déficit motor, diplopia, alteração do equilíbrio e convulsão. Transformação hemorrágica do infarto isquêmico cerebelar D.



*FIGURA 11.* Paciente lúpica, de 32 anos de idade, com doença ativa, cefaléia, vômitos e coma. Hemorragia subaracnóidea recente. Dilatação dos cornos temporais dos ventrículos laterais.



*FIGURA 12.* Paciente lúpica, de 36 anos de idade, com doença ativa, cefaléia, convulsão, psicose e óbito. Lesões hipodensas periventriculares.



*FIGURA 13.* Paciente lúpica, de 19 anos de idade, com doença inativa, assintomática. Lesão hipodensa no centro semi-oval esquerdo.

FIGURAS 14A E 14B. CALCIFICAÇÕES CEREBRAIS

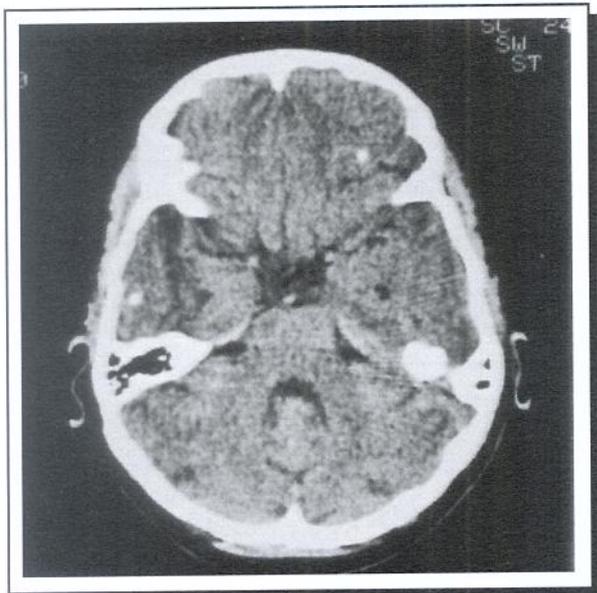


FIGURA 14A. Paciente lúpica, de 19 anos de idade, com doença inativa, assintomática. Calcificações subcorticais, temporal D e frontal E.

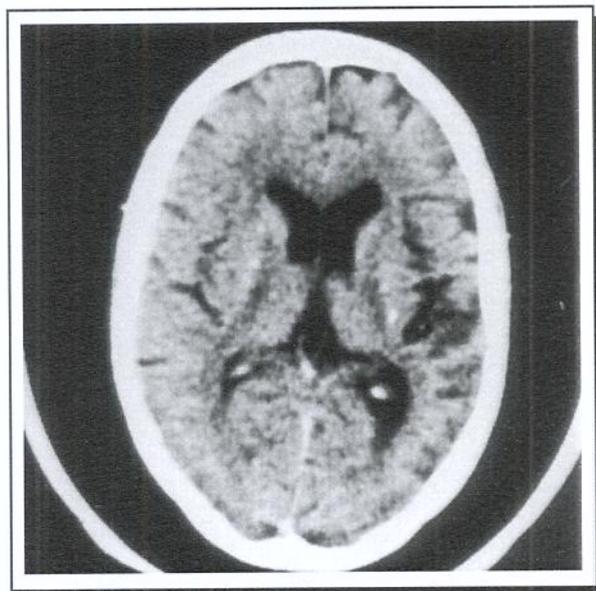


FIGURA 14B. Calcificações puntiformes nos núcleos caudados, núcleos lentiformes e tálamo D. Atrofia cerebral temporoparietal E.

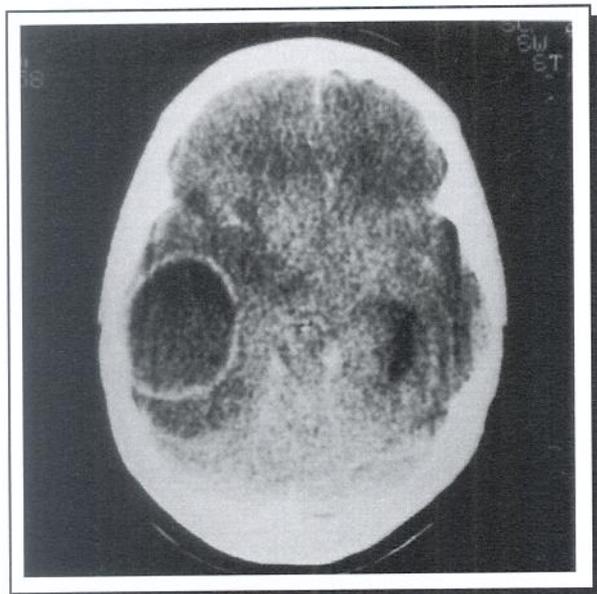


FIGURA 15. Paciente lúpica, de 28 anos de idade. Hipertensão intracraniana, torpor, anisocoria e óbito. Abscesso cerebral por *S. aureus*.

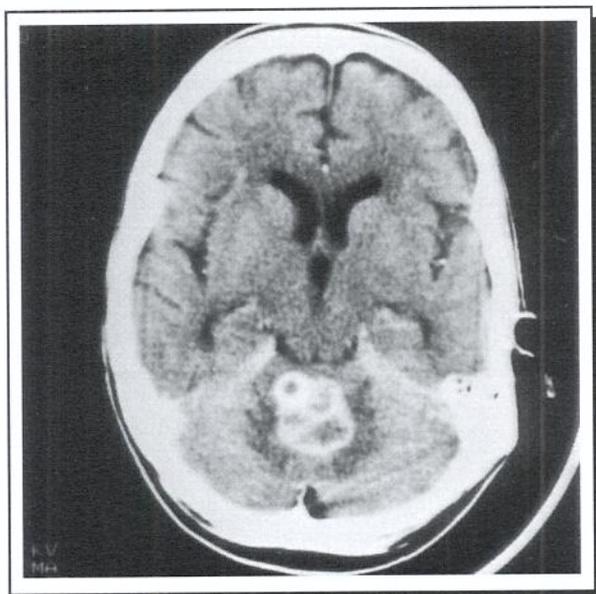


FIGURA 16A. Paciente lúpica, de 35 anos de idade com cefaléia, déficit sensitivo e motor à direita. Múltiplos abscessos cerebrais por *T. gondii*.

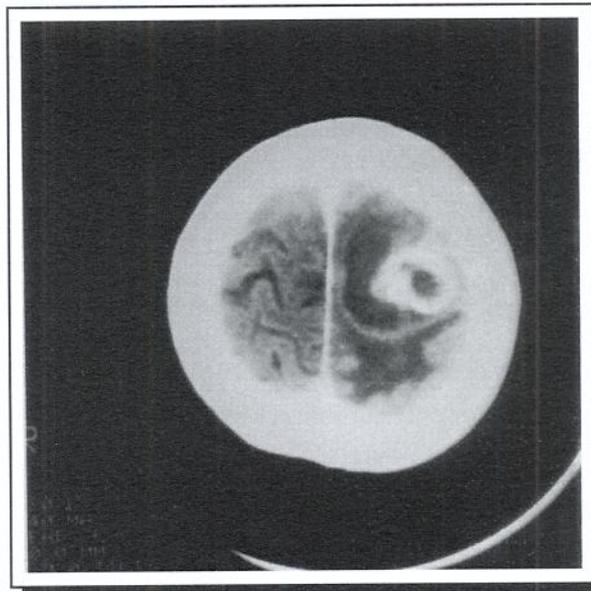
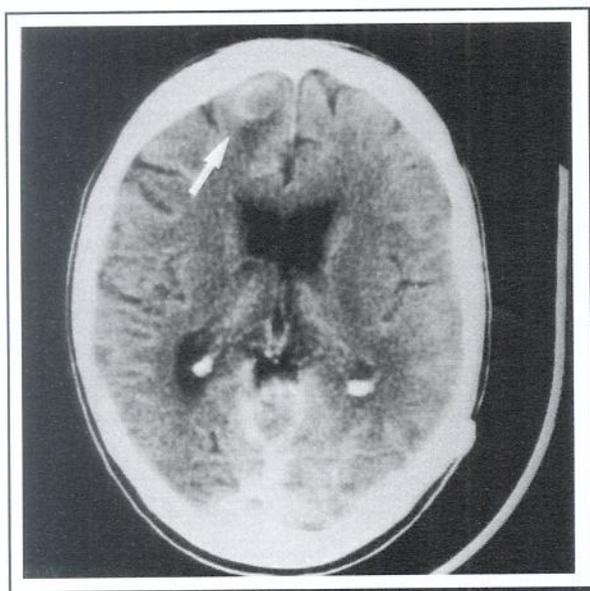


FIGURA 16B E 16C. Paciente lúpica, de 35 anos de idade, com cefaléia, déficit sensitivo e motor à direita. Múltiplos abscessos cerebrais por *T. gondii*.

***ANEXOS***

ANEXO 1. *ATROFIA CEREBRAL, IDADE MÉDIA DE INÍCIO DO LES E DURAÇÃO DA DOENÇA*

| DADOS DA DOENÇA LÚPICA     | SEM ATROFIA CEREBRAL (N=39)        |        | COM ATROFIA CEREBRAL (N=68)          |        | P  |
|----------------------------|------------------------------------|--------|--------------------------------------|--------|----|
| IDADE DE INÍCIO DO LES (§) | 25,9                               | ± 7,0  | 25,9                                 | ± 11,0 | NS |
| DURAÇÃO DA DOENÇA (§§)     | 53,5                               | ± 47,8 | 54,9                                 | ± 42,9 | NS |
| NS - NÃO SIGNIFICATIVO     | § - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM ANOS |        | §§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM MESES |        |    |

ANEXO 2. *ATROFIA CEREBRAL E TEMPO DE EVOLUÇÃO DO LES*

| DURAÇÃO DO LES | SEM ATROFIA CEREBRAL (N=39) |       | COM ATROFIA CEREBRAL (N=68) |       |
|----------------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|
| Até 5 Anos     | 26                          | 66,7% | 43                          | 63,2% |
| Mais de 5 Anos | 13                          | 33,3% | 25                          | 36,8% |

ANEXO 3. *ATROFIA CEREBRAL E CORTICOTERAPIA, NO GRUPO 2*

## GRUPO 2

| CORTICOTERAPIA             | SEM ATROFIA CEREBRAL (N=20)          |          | COM ATROFIA CEREBRAL (N=19)            |          | P  |
|----------------------------|--------------------------------------|----------|--|----------|----|
| DOSE NOS 3 MESES (§§§)     | 2,252                                | ± 0,759  | 1,915                                  | ± 1,211  | NS |
| DOSE TOTAL (§§§)           | 18,314                               | ± 13,105 | 20,288                                 | ± 21,700 | NS |
| DURAÇÃO DO TRATAMENTO (§§) | 28,1                                 | ± 20,3   | 30,8                                   | ± 34,9   | NS |
| NS - NÃO SIGNIFICATIVO     | §§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM MESES |          | §§§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM GRAMAS |          |    |

ANEXO 4. *ATROFIA CEREBRAL E CORTICOTERAPIA, NO GRUPO 3*

## GRUPO 3

| CORTICOTERAPIA             | SEM ATROFIA CEREBRAL (N=39)          |          | COM ATROFIA CEREBRAL (N=68)            |          | P  |
|----------------------------|--------------------------------------|----------|--|----------|----|
| DOSE NOS 3 MESES (§§§)     | 2,731                                | ± 2,109  | 3,038                                  | ± 1,858  | NS |
| DOSE TOTAL (§§§)           | 18,593                               | ± 17,751 | 20,354                                 | ± 27,179 | NS |
| DURAÇÃO DO TRATAMENTO (§§) | 25,3                                 | ± 32,2   | 22,8                                   | ± 27,1   | NS |
| NS - NÃO SIGNIFICATIVO     | §§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM MESES |          | §§§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM GRAMAS |          |    |

ANEXO 5. *ATROFIA CEREBRAL E CORTICOTERAPIA, NOS GRUPOS 2 E 3*

| CORTICOTERAPIA             | GRUPOS 2 E 3                         |   |        |  |   |        | P  |
|----------------------------|--------------------------------------|---|--------|--|---|--------|----|
|                            | SEM ATROFIA CEREBRAL (N=59)          |   |        | COM ATROFIA CEREBRAL (N=87)            |   |        |    |
| DOSE NOS 3 MESES (§§§)     | 2,569                                | ± | 1,776  | 2,801                                  | ± | 1,789  | NS |
| DOSE TOTAL (§§§)           | 18,499                               | ± | 16,209 | 20,340                                 | ± | 25,962 | NS |
| DURAÇÃO DO TRATAMENTO (§§) | 26,3                                 | ± | 28,5   | 24,6                                   | ± | 29,0   | NS |
|                            | §§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM MESES |   |        | §§§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM GRAMAS |   |        |    |

NS - NÃO SIGNIFICATIVO

§§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM MESES

§§§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM GRAMAS

ANEXO 6. *DILATAÇÃO DOS VENTRÍCULOS CEREBRAIS E IDADE MÉDIA DOS PACIENTES NOS GRUPOS (§)*

| GRUPOS | VENTRÍCULOS NORMAIS                |   |      | N   | VENTRÍCULOS DILATADOS              |   |      | N  | P  |
|--------|------------------------------------|---|------|-----|------------------------------------|---|------|----|----|
| 2      | 40,3                               | ± | 13,6 | 34  | 47,6                               | ± | 16,7 | 5  | NS |
| 3      | 30,5                               | ± | 8,7  | 78  | 29,7                               | ± | 13,7 | 29 | NS |
| 2 e 3  | 33,5                               | ± | 11,3 | 112 | 32,2                               | ± | 15,2 | 34 | NS |
|        | § - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM ANOS |   |      |     | § - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM ANOS |   |      |    |    |

NS - NÃO SIGNIFICATIVO

§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM ANOS

ANEXO 7. *DILATAÇÃO DOS VENTRÍCULOS CEREBRAIS, IDADE DE INÍCIO DO LES E DURAÇÃO DA DOENÇA*

| DADOS DA DOENÇA LÚPICA     | VENTRÍCULOS NORMAIS (N=78)         |   |      | DILATAÇÃO VENTRICULAR (N=29)         |   |      | P  |
|----------------------------|------------------------------------|---|------|--------------------------------------|---|------|----|
| IDADE DE INÍCIO DO LES (§) | 26,1                               | ± | 7,9  | 25,3                                 | ± | 13,3 | NS |
| DURAÇÃO DA DOENÇA (§§)     | 55,6                               | ± | 45,1 | 51,4                                 | ± | 43,6 | NS |
|                            | § - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM ANOS |   |      | §§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM MESES |   |      |    |

NS - NÃO SIGNIFICATIVO

§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM ANOS

§§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM MESES

ANEXO 8. *DILATAÇÃO DOS VENTRÍCULOS CEREBRAIS E CORTICOTERAPIA, NO GRUPO 2*

| CORTICOTERAPIA             | GRUPO 2                              |   |        |  |   |        | P  |
|----------------------------|--------------------------------------|---|--------|--|---|--------|----|
|                            | VENTRÍCULOS NORMAIS (N=34)           |   |        | DILATAÇÃO VENTRICULAR (N=5)            |   |        |    |
| DOSE NOS 3 MESES (§§§)     | 2,110                                | ± | 1,034  | 2,070                                  | ± | 0,851  | NS |
| DOSE TOTAL (§§§)           | 19,146                               | ± | 17,965 | 20,157                                 | ± | 16,747 | NS |
| DURAÇÃO DO TRATAMENTO (§§) | 30,2                                 | ± | 28,8   | 24,4                                   | ± | 23,7   | NS |
|                            | §§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM MESES |   |        | §§§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM GRAMAS |   |        |    |

NS - NÃO SIGNIFICATIVO

§§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM MESES

§§§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM GRAMAS

ANEXO 9. *DILATAÇÃO DOS VENTRÍCULOS CEREBRAIS E CORTICOTERAPIA, NO GRUPO 3*

## GRUPO 3

| CORTICOTERAPIA             | VENTRÍCULOS NORMAIS (N=78) |          | DILATAÇÃO VENTRICULAR (N=29) |          | P  |
|----------------------------|----------------------------|----------|------------------------------|----------|----|
| DOSE NOS 3 MESES (§§§)     | 2,713                      | ± 1,766  | 3,449                        | ± 2,285  | NS |
| DOSE TOTAL (§§§)           | 19,873                     | ± 24,866 | 19,317                       | ± 22,482 | NS |
| DURAÇÃO DO TRATAMENTO (§§) | 24,4                       | ± 29,3   | 22,1                         | ± 28,4   | NS |

NS - NÃO SIGNIFICATIVO    §§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM MESES    §§§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM GRAMAS

ANEXO 10. *DILATAÇÃO DOS VENTRÍCULOS CEREBRAIS E CORTICOTERAPIA, NOS GRUPOS 2 E 3*

## GRUPOS 2 E 3

| CORTICOTERAPIA             | VENTRÍCULOS NORMAIS (N=112) |          | DILATAÇÃO VENTRICULAR (N=34) |          | P  |
|----------------------------|-----------------------------|----------|------------------------------|----------|----|
| DOSE NOS 3 MESES (§§§)     | 2,527                       | ± 1,597  | 2,761                        | ± 1,790  | NS |
| DOSE TOTAL (§§§)           | 19,649                      | ± 22,875 | 19,434                       | ± 21,573 | NS |
| DURAÇÃO DO TRATAMENTO (§§) | 18,0                        | ± 27,0   | 22,4                         | ± 27,5   | NS |

NS - NÃO SIGNIFICATIVO    §§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM MESES    §§§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM GRAMAS

ANEXO 11. *AÇÃO DA CORTICOTERAPIA NA INTENSIDADE DA DILATAÇÃO DOS VENTRÍCULOS CEREBRAIS NO LES*

| CORTICOTERAPIA             | COM DILATAÇÃO VENTRICULAR LEVE (N=25) |          | COM DILATAÇÃO VENTRICULAR MODERADA (N=9) |          | P  |
|----------------------------|---------------------------------------|----------|--|----------|----|
| DOSE NOS 3 MESES (§§§)     | 3,139                                 | ± 2,411  | 3,527                                    | ± 1,644  | NS |
| DOSE TOTAL (§§§)           | 18,607                                | ± 20,431 | 21,313                                   | ± 24,927 | NS |
| DURAÇÃO DO TRATAMENTO (§§) | 21,48                                 | ± 25,17  | 24,54                                    | ± 33,54  | NS |

NS - NÃO SIGNIFICATIVO    §§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM MESES    §§§ - MÉDIA ± DESVIO-PADRÃO, EM GRAMAS

ANEXO 12. *AÇÃO DO LES NA INTENSIDADE DA DILATAÇÃO DOS VENTRÍCULOS CEREBRAIS*

| ALARGAMENTO VENTRICULAR | LES AUSENTE (N=39) | LES PRESENTE (N=107) | P  |
|-------------------------|--------------------|----------------------|----|
| AUSENTE vs. LEVE        | 34 : 4             | 78 : 21              | NS |
| LEVE vs. MODERADO       | 4 : 1              | 21 : 8               | NS |

NS - NÃO SIGNIFICATIVO

## ANEXO 13. ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL NO LES

| CASOS | TC                       | TERRITÓRIO ARTERIAL | SINTOMA NEUROLÓGICO FOCAL | OUTROS SINTOMAS NEUROLÓGICOS                    |
|-------|--------------------------|---------------------|---------------------------|---|
| 1     | AVC ÚNICO ANTIGO         | ACA                 | AUSENTE*                  | AUSENTES  |
| 2     | AVC ÚNICO ANTIGO         | ACP                 | AUSENTE*                  | AUSENTES  |
| 3     | AVC ÚNICO ANTIGO         | ACM                 | AUSENTE                   | CONVULSÃO                                       |
| 4     | AVC ÚNICO ANTIGO         | ACM                 | AUSENTE*                  | AUSENTES  |
| 5     | AVC ÚNICO ANTIGO         | ACM                 | AUSENTE                   | PSICOSE   |
| 6     | AVC ÚNICO ANTIGO         | ACA                 | AUSENTE                   | ALTERAÇÃO COGNITIVA/NEUROPATIA PERIFÉRICA       |
| 7     | AVC ÚNICO ANTIGO         | ACA                 | PRESENTE                  | AUSENTES  |
| 8     | AVC ÚNICO ANTIGO         | ACM                 | PRESENTE                  | CONVULSÃO / COMA / PSICOSE                      |
| 9     | AVC ÚNICO ANTIGO         | ACM                 | PRESENTE                  | DEMÊNCIA  |
| 10    | AVCI MÚLTIPLOS RECENTES  | ACM BILATERAL       | PRESENTE                  | AUSENTES  |
| 11    | AVCI MÚLTIPLOS RECENTES  | ACM/ACS             | PRESENTE                  | COMA  |
| 12    | AVCI MÚLTIPLOS RECENTES  | ACM / ACP           | PRESENTE                  | AUSENTES  |
| 13    | AVCI MÚLTIPLOS RECENTES  | ACA / ACP           | PRESENTE                  | CONVULSÃO                                       |
| 14    | AVCI MÚLTIPLOS RECENTES  | ACM BILATERAL       | PRESENTE                  | AUSENTES  |
| 15    | AVCI ÚNICO RECENTE       | ACM                 | PRESENTE                  | AIT / NEUROPATIA PERIFÉRICA                     |
| 16    | AVCI ÚNICO RECENTE       | ACS                 | PRESENTE                  | CEFALÉIA  |
| 17    | AVCI ÚNICO RECENTE       | ACM                 | PRESENTE                  | COMA / NEUROPATIA CENTRAL / MENINGITE ASSÉPTICA |
| 18    | AVCH ÚNICO               | ACS                 | PRESENTE                  | CONVULSÃO / CEFALÉIA                            |
| 19    | AVCH ÚNICO               | ACM                 | PRESENTE                  | CEFALÉIA / NEUROPATIA PERIFÉRICA                |
| 20    | HEMORRAGIA SUBARACNÓIDEA | -                   | AUSENTE                   | COMA  |

AVCI - Acidente Vascular Cerebral Isquêmico    AVCH - Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico    ACA - Artéria Cerebral Anterior    ACP - Artéria Cerebral Posterior  
 ACM - Artéria Cerebral Média    ACS - Artéria Cerebelosa Superior    AIT - Acidente Vascular Isquêmico Transitório  
 (\*) Pacientes que Nunca Apresentaram MNP

ANEXO 14. *DESCRIÇÃO DOS RESULTADOS TOMOGRÁFICOS DOS AVC NO LES*

| CASOS | TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DO CRÂNIO  |
|-------|---|
| 1     | Lesão hipodensa na substância branca frontal direita com alargamento sulcal adjacente   |
| 2     | Lesão hipodensa cortical e na substância branca occipital esquerda com alargamento sulcal adjacente   |
| 3     | Atrofia localizada temporoparietal esquerda, com alargamento do espaço subaracnóideo e ventricular  |
| 4     | Lesão hipodensa nos núcleos basais e cápsula interna direitos com atrofia generalizada  |
| 5     | Lesão hipodensa frontotemporal esquerda, com atrofia generalizada, mais intensa à esquerda  |
| 6     | Lesão hipodensa cortical frontal medial esquerda, com alargamento sulcal e ventricular adjacentes   |
| 7     | Lesão hipodensa na substância branca frontal direita com alargamento sulcal adjacente   |
| 8     | Atrofia intensa na região parietal esquerda, com alargamento do ventrículo lateral esquerdo   |
| 9     | Lesão hipodensa na ínsula, região temporoparietal e anterior do tálamo esquerdo, com alargamento sulcal e ventricular adjacentes  |
| 10    | Lesões hipodensas, com edema, nos núcleos basais e centros semiovais  |
| 11    | Lesões hipodensas, com edema, corticais e na substância branca nos hemisférios cerebelares esquerdo e, lobos parietal e temporal esquerdos  |
| 12    | Lesões hipodensas com edema, fronto-parietal D e temporal E   |
| 13    | Lesões hipodensas com edema, corticais e de substância branca frontal direita, temporal esquerda e parietooccipital bilateral, sem impregnação do contraste   |
| 14    | Lesões hipodensas nos núcleos da base esquerdos e cápsula interna direita, sem impregnação do contraste   |
| 15    | Lesão hipodensa com edema, frontal e insular esquerdas, sem impregnação do contraste  |
| 16    | Lesão hipodensa com edema, no hemisfério cerebelar direito, com impregnação giral pelo contraste  |
| 17    | Lesão hipodensa com edema, cortical e de substância branca, temporoparietal esquerda com impregnação giral pelo contraste   |
| 18    | Lesão hipodensa com imagens hiperdensas (sangue fresco) no hemisfério cerebelar e pedúnculo cerebelar médio direitos. Impregnação giral pelo contraste. Hemorragia subaracnóidea nos exames posteriores |
| 19    | Lesão hipodensa profunda com áreas hiperdensas (sangue fresco) comprometendo os núcleos da base e regiões profundas dos lobos cerebrais à esquerda, com efeito de massa                                 |
| 20    | Hemorragia subaracnóidea recente nas cisternas basais   |

ANEXO 15. *INFARTO CEREBRAL ISQUÊMICO NO LES, FATORES DEMOGRÁFICOS E DA DOENÇA LÚPICA*

| FATORES DEMOGRÁFICOS E DA DOENÇA LÚPICA | LES SEM INFARTO CEREBRAL (N=90) |        | LES COM INFARTO CEREBRAL (N=17) |        | P  | LES COM INFARTO CEREBRAL RECENTE (N=8) |        | P  |
|---|---------------------------------|--------|---------------------------------|--------|----|--|--------|----|
|   |                                 |        |                                 |        |    |  |        |    |
| SEXO (F : M)                            | 84                              | : 6    | 16                              | : 1    | NS | 7                                      | : 1    | NS |
| RAÇA (C : NC)                           | 74                              | : 16   | 12                              | : 5    | NS | 6                                      | : 2    | NS |
| IDADE (§)                               | 30,1                            | ± 10,1 | 31,3                            | ± 11,3 | NS | 28,7                                   | ± 11,3 | NS |
| IDADE DE INÍCIO DO LES (§)              | 25,7                            | ± 9,4  | 27,2                            | ± 11,5 | NS | 26,7                                   | ± 11,5 | NS |
| DURAÇÃO DA DOENÇA (§§)                  | 55,6                            | ± 44,8 | 47,9                            | ± 43,7 | NS | 30,7                                   | ± 33,6 | NS |

F – FEMININO    M – MASCULINO    C – CAUCASÓIDE    NC – NÃO CAUCASÓIDE  
§ - MÉDIA ± DESVIO PADRÃO, EM ANOS    §§ - MÉDIA ± DESVIO PADRÃO, EM MESES    NS - NÃO SIGNIFICATIVO

ANEXO 16. *HEMORRAGIA INTRACRANIANA NO LES, FATORES DEMOGRÁFICOS E DA DOENÇA LÚPICA*

| FATORES DEMOGRÁFICOS E DA DOENÇA LÚPICA | LES SEM HEMORRAGIA INTRACRANIANA (N=104) |        | LES COM HEMORRAGIA INTRACRANIANA (N=3) |        | P  |
|---|--|--------|--|--------|----|
|   |  |        |  |        |    |
| SEXO (F : M)                            | 97                                       | : 7    | 3                                      | : 0    | NS |
| RAÇA (C : NC)                           | 83                                       | : 21   | 3                                      | : 0    | NS |
| IDADE (§)                               | 30,3                                     | ± 10,4 | 29,0                                   | ± 7,0  | NS |
| IDADE DE INÍCIO DO LES (§)              | 25,9                                     | ± 9,8  | 27,6                                   | ± 5,8  | NS |
| DURAÇÃO DA DOENÇA (§§)                  | 55,4                                     | ± 44,6 | 17,7                                   | ± 16,2 | NS |

F – FEMININO    M – MASCULINO    C – CAUCASÓIDE    NC – NÃO CAUCASÓIDE  
§ - MÉDIA ± DESVIO PADRÃO, EM ANOS    §§ - MÉDIA ± DESVIO PADRÃO, EM MESES    NS - NÃO SIGNIFICATIVO

## ANEXO 17. EVOLUÇÃO DOS PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL NO LES

| CASOS | CT INICIAL  | SINTOMA NEUROLÓGICO   | EVOLUÇÃO RADIOLÓGICA                                  | EVOLUÇÃO CLÍNICA            |
|-------|---|---|---|-----------------------------|
| 4     | Infarto antigo nos núcleos basais e cápsula interna D                 | Assintomático   | Após 16 meses<br>Inalterado                           | Assintomático               |
| 6     | Infarto antigo frontal E  | Alteração cognitiva/<br>Neuropatia periférica                   | Após 1 mês<br>Inalterado                              | Inalterado                  |
| 8     | Infarto antigo parietal E   | Convulsão/Sinais focais/Coma/Psicose                            | Após 1 mês<br>Inalterado                              | Inalterado                  |
| 9     | Infarto antigo na ínsula, região temporoparietal e no tálamo E        | Demência  | Após 4 e 16 meses<br>Inalterado                       | Óbito                       |
| 10    | Infartos isquêmicos recentes nos núcleos basais e centros semiovais   | Sintomas focais   | Após 1 mês- Em involução                              | Óbito                       |
| 12    | Infartos isquêmicos recentes fronto parietal D e Temporal E           | Sintomas focais   | Após 1 semana<br>Em involução                         | Óbito                       |
| 14    | Infartos isquêmicos recentes nos núcleos basais E e cápsula interna D | Sintomas focais   | Após 1 mês<br>Em involução                            | Seqüela focal               |
| 17    | Infarto isquêmico agudo temporoparietal E                             | Sintomas focais / Coma/<br>polineuropatia / Meningite asséptica | Após 1 e 2 meses<br>Em involução                      | Óbito                       |
| 18    | Infarto isquêmico cerebelar com transformação hemorrágica             | Sintomas focais /<br>Convulsão /Cefaléia                        | Após 1 mês<br>Ressangramento e hemorragia extra-axial | Convulsão/<br>Seqüela focal |
| 19    | Infarto hemorrágico profundo à E                                      | Sintomas focais/<br>Cefaléia/Polineuropatia periférica          | Após 4 meses<br>Em involução                          | Seqüela focal               |
| -     | Atrofia   | Convulsão   | Após 1 mês<br>AVCI múltiplos bilaterais               | Óbito                       |
| -     | Atrofia, pequena lesão hipodensa cerebral E                           | Coma / Convulsão  | Após 1 mês<br>AVCI temporoparietal D                  | Óbito                       |
| -     | Atrofia   | Convulsão / Alteração cognitiva                                 | Após 75 dias<br>AVCI temporoparietal E                | Óbito                       |

**ANEXO 18. PEQUENAS LESÕES CEREBRAIS HIPODENSAS NO LES. RESULTADOS DA TC DO CRÂNIO**

| CASOS | PEQUENA LESÃO CEREBRAL HIPODENSA | LOCALIZAÇÃO                                       | QUADRO CLÍNICO NEUROLÓGICO                  |
|-------|----------------------------------|---|---|
| 1     | SB                               | Frontal   | Convulsão                                   |
| 2     | SB                               | Periventricular                                   | Ausente                                     |
| 3     | SB                               | Periventricular                                   | Cefaléia                                    |
| 4     | SB e SC                          | Tronco e cerebelo                                 | Cefaléia                                    |
| 5     | SB                               | Frontal, parietal, occipital, temporal e cerebelo | Convulsão / Psicose / Neuropatia periférica |
| 6     | SB                               | Frontal   | Ausente                                     |
| 7     | SB                               | Frontal, parietal                                 | Ausente                                     |
| 8     | SB e SC                          | Frontal, parietal, occipital                      | Convulsão / Neuropatia periférica           |
| 9     | SC                               | Frontal   | Convulsão / Coma                            |
| 10    | SC                               | Frontal   | Ausente                                     |
| 11    | SB e SC                          | Frontal, parietal, occipital, temporal, insular   | Psicose                                     |
| 12    | SB                               | Periventricular                                   | Cefaléia / Convulsão / Psicose              |

SB - SUBSTÂNCIA BRANCA CEREBRAL    SC - SUBSTÂNCIA CINZENTA CEREBRAL

**ANEXO 19. PEQUENAS LESÕES CEREBRAIS HIPODENSAS NO LES, FATORES DEMOGRÁFICOS, DA DOENÇA LÚPICA E DA CORTICOTERAPIA**

| FATORES DEMOGRÁFICOS, DA DOENÇA LÚPICA E DO TRATAMENTO | LESÃO HIPODENSA AUSENTE (N=95) |   | LESÃO HIPODENSA PRESENTE (N=12) |        | P |       |    |
|--|--------------------------------|---|---------------------------------|--------|---|-------|----|
| SEXO (F : M)   | 89                             | : | 6                               | 11     | : | 1     | NS |
| RAÇA (C : NC)  | 75                             | : | 20                              | 11     | : | 1     | NS |
| IDADE (§)  | 30,7                           | ± | 10,3                            | 26,7   | ± | 10,0  | NS |
| IDADE DE INÍCIO DO LES (§)                             | 26,4                           | ± | 9,8                             | 22,2   | ± | 8,9   | NS |
| DURAÇÃO DA DOENÇA (§§)                                 | 54,3                           | ± | 45,1                            | 54,6   | ± | 41,4  | NS |
| CORTICOTERAPIA - DOSE NOS 3 MESES (§§§)                | 2,879                          | ± | 1,821                           | 3,300  | ± | 2,844 | NS |
| CORTICOTERAPIA - DOSE TOTAL (§§§)                      | 20,886                         | ± | 25,158                          | 10,418 | ± | 8,948 | NS |
| DURAÇÃO DO TRATAMENTO (§§)                             | 24,7                           | ± | 29,8                            | 16,0   | ± | 20,2  | NS |

F - FEMININO    M - MASCULINO    C - CAUCASÓIDE    NC - NÃO CAUCASÓIDE    NS - NÃO SIGNIFICATIVO  
§ - MÉDIA ± DESVIO PADRÃO, EM ANOS    §§ - MÉDIA ± DESVIO PADRÃO, EM MESES    §§§ - MÉDIA ± DESVIO PADRÃO, EM GRAMAS

## ANEXO 20. EVOLUÇÃO DAS PEQUENAS LESÕES CEREBRAIS HIPODENSAS NO LES

| CASOS | CT INICIAL LOCAL DAS LESÕES                                     | QUADRO NEUROLÓGICO INICIAL               | TC EVOLUTIVO                                   | EVOLUÇÃO CLÍNICA                  |
|-------|---|--|--|-----------------------------------|
| 2     | Na cápsula interna E  | Assintomático                            | Após 2 e 3 meses ⇒ Normal                      | Assintomática                     |
| 5     | Corticais cerebelar, frontal, temporal, parietal D e occipitais | Convulsão/Psicose/ Neuropatia periférica | Após um mês ⇒ Normal                           | Inalterada                        |
| 6     | Subcortical frontal E   | Assintomático                            | Após 4 meses ⇒ Normal                          | Assintomática                     |
| 7     | Subcorticais frontais e parietal E                              | Assintomático                            | Após 4 meses ⇒ Inalterado                      | Assintomática                     |
| 9     | Cortical frontal E  | Convulsão/Coma                           | Após 1 mês ⇒ AVCI no território da ACM direita | Convulsão/Coma/ Sinais focais à E |
| 10    | Cortical frontal D  | Assintomático                            | Após 3 semanas e 2 meses ⇒ Inalterado          | Neuropatia central                |

ACM - ARTERIA CEREBRAL MÉDIA    D - DIREITA    E - ESQUERDA

## ANEXO 21. CALCIFICAÇÕES PATOLÓGICAS INTRACRANIANAS NOS GRUPOS

| GRUPOS         | CALCIFICAÇÃO  | QUADRO NEUROPSIQUIÁTRICO                                  |
|----------------|---|---|
| <b>GRUPO 3</b> |   |   |
| 1              | ÚNICA CORTICAL TEMPORAL E, COM 0,3CM  | Ausente   |
| 2              | ÚNICA CORTICAL OCCIPITAL E, COM 0,3CM   | Ausente   |
| 3              | ÚNICA CORTICAL FRONTAL D, COM 0,2CM   | Ausente   |
| 4              | MÚLTIPLAS CORTICAIS, TEMPORAL E OCCIPITAL E, TÁLAMO D E NÚCLEO CAUDADO D, COM 0,1 A 0,5CM   | Ausente   |
| 5              | MÚLTIPLAS CORTICAIS, FRONTAL E, OCCIPITAL D, SUBCORTICAIS OCCIPITAL D, PARIETAL E E NA CÁPSULA INTERNA E, COM 0,3 A 0,6CM                     | Ausente   |
| 6              | ÚNICA CORTICAL CEREBELAR D, COM 0,4CM   | Ausente   |
| 7              | MÚLTIPLAS SUBCORTICAIS OCCIPITAL D E PARIETAIS E, COM 0,1 A 0,3CM. CALCIFICAÇÃO GIRAL INSULAR   | Convulsão/Depressão/Cefaléia                              |
| 8              | MÚLTIPLAS PERIVENTRICULARES SUPRATENTORIAIS BILATERAIS, COM 0,4CM   | Convulsão   |
| 9              | ÚNICA CORTICAL OCCIPITAL E, COM 0,4CM   | Meningite asséptica/ Cefaléia                             |
| 10             | ÚNICA CORTICAL PARIETAL D, COM 0,2CM  | Cefaléia  |
| 11             | MÚLTIPLAS CORTICAIS OCCIPITAIS D E SUBCORTICAL TEMPORAL E, COM 0,1CM  | Ausente   |
| 12             | MÚLTIPLAS SUBCORTICAL E CORTICAL FRONTAL D, SUBCORTICAIS FRONTAL E PARIETAL E E CORTICAL PARIETAL D, COM 0,1 A 0,3CM                          | Psicose   |
| 13             | ÚNICA CORTICAL PARIETAL D, COM 0,2CM  | Alteração cognitiva                                       |
| 14             | MÚLTIPLAS CORTICAIS FRONTAIS E E NO NÚCLEO CAUDADO D, COM 0,5 A 0,8CM   | Psicose/Neuropatia óptica/ Mielopatia transversa/Demência |
| 15             | MÚLTIPLAS CORTICAIS CEREBELARES D E PARIETAL D, COM 0,3CM   | Demência/Convulsão/Coréia/ Polineuropatia periférica      |
| 16             | ÚNICA SUBCORTICAL PARIETAL E, COM 0,2CM   | Polineuropatia periférica                                 |
| 17             | MÚLTIPLAS SUBCORTICAIS FRONTAIS D, CORTICAIS FRONTAIS BILATERAIS, COM 0,5 A 0,8CM   | Psicose   |
| 18             | ÚNICA SUBCORTICAL TEMPORAL E, COM 0,3CM   | Cefaléia/infarto cerebral                                 |
| 19             | MÚLTIPLAS CORTICAIS TEMPORAIS D, FRONTAL E, SUBCORTICAIS PARIETAIS BILATERAIS, NO NÚCLEO CAUDADO E E GLOBO PÁLIDO E TÁLAMO D, COM 0,2 A 0,5CM | Demência  |
| 20             | ÚNICA CORTICAL FRONTAL D, COM 0,3CM   | Coma/ Convulsão/ Neuropatia óptica                        |
| <b>GRUPO 2</b> |   |   |
| 21             | MÚLTIPLAS CORTICAIS FRONTAIS D, COM 0,4CM   | Ausente   |
| 22             | MÚLTIPLAS DIFUSAS CORTICAIS, SUBCORTICAIS E PERIVENTRICULARES SUPRATENTORIAIS, COM 0,2CM  | Ausente   |
| 23             | MÚLTIPLAS SUBCORTICAIS FRONTAIS E, COM 0,3CM  | Ausente   |
| 24             | MÚLTIPLAS CORTICAIS E SUBCORTICAIS SUPRATENTORIAIS, COM 0,2 A 0,5CM   | Ausente   |
| 25             | MÚLTIPLAS DIFUSAS SUPRATENTORIAIS, CORTICAIS E SUBCORTICAIS, COM 0,2 A 0,9CM  | Ausente   |
| 26             | ÚNICA CORTICAL FRONTAL D, COM 0,3CM   | Ausente   |
| 27             | ÚNICA SUBCORTICAL PARIETAL E, DE 0,5CM  | Ausente   |
| 28             | ÚNICA FRONTAL SUBCORTICAL D, DE 0,3CM   | Ausente   |
| <b>GRUPO 1</b> |   |   |
| 29             | ÚNICA CORTICAL TEMPORAL E, COM 0,2CM  | Ausente   |
| 30             | ÚNICA CORTICAL FRONTAL D, COM 0,3CM   | Ausente   |
| 31             | ÚNICA PERIVENTRICULAR E, NO NÚCLEO CAUDADO, COM 0,5CM   | Ausente   |
| 32             | ÚNICA CORTICAL FRONTAL D, COM 0,2CM   | Ausente   |

ANEXO 22. *CALCIFICAÇÃO CEREBRAL NOS GRUPOS 2 E 3 E DOSE MÉDIA DE CORTICOSTERÓIDES NOS 3 MESES QUE PRECEDERAM AO TC (§§§)*

| GRUPOS | CALCIFICAÇÃO CEREBRAL AUSENTE<br>(N=118) |   |       | CALCIFICAÇÃO CEREBRAL PRESENTE<br>(N=28) |   |       | P  |
|--------|--|---|-------|--|---|-------|----|
|        |  | ± |       |  | ± |       |    |
| 2      | 2,237                                    | ± | 1,071 | 1,593                                    | ± | 0,410 | *  |
| 3      | 2,969                                    | ± | 1,988 | 2,740                                    | ± | 1,805 | NS |
| 2 E 3  | 2,777                                    | ± | 1,817 | 2,413                                    | ± | 1,617 | NS |

§§§ - DOSE MÉDIA ± DESVIO PADRÃO, EM GRAMAS    NS - NÃO SIGNIFICATIVO    \* P < 0,05

ANEXO 23. *CALCIFICAÇÃO CEREBRAL NOS GRUPOS 2 E 3 E DURAÇÃO DO TRATAMENTO CORTICOTERÁPICO (§§)*

| GRUPOS | CALCIFICAÇÃO CEREBRAL AUSENTE<br>(N=118) |   |      | CALCIFICAÇÃO CEREBRAL PRESENTE<br>(N=28) |   |      | P  |
|--------|--|---|------|--|---|------|----|
|        |  | ± |      |  | ± |      |    |
| 2      | 25,9                                     | ± | 25,0 | 43,4                                     | ± | 36,1 | NS |
| 3      | 25,1                                     | ± | 30,6 | 17,7                                     | ± | 19,5 | *  |
| 2 E 3  | 25,3                                     | ± | 29,1 | 25,1                                     | ± | 27,3 | NS |

§§§ - DOSE MÉDIA ± DESVIO PADRÃO, EM MESES    NS - NÃO SIGNIFICATIVO    \* P < 0,05

ANEXO 24. *INFECÇÃO DO SNC NO LES, DADOS DEMOGRÁFICOS, DA DOENÇA E DO TRATAMENTO CORTICOTERÁPICO*

| FATORES DEMOGRÁFICOS, DA DOENÇA LÚPICA E DO TRATAMENTO | LES SEM INFECÇÃO NO SNC<br>(N=95) |   | LES COM INFECÇÃO NO SNC<br>(N=12) |                 | P  |
|--|-----------------------------------|---|-----------------------------------|-----------------|----|
|  |                                   |   |                                   |                 |    |
| SEXO (F : M)   | 89                                | : | 6                                 | 11 : 1          | NS |
| RAÇA (C : NC)  | 78                                | : | 17                                | 8 : 4           | NS |
| IDADE (§)  | 30,2                              | ± | 10,2                              | 30,7 ± 11,3     | NS |
| IDADE DE INÍCIO DO LES (§)                             | 25,9                              | ± | 9,6                               | 26,0 ± 11,2     | NS |
| DURAÇÃO DA DOENÇA (§§)                                 | 54,2                              | ± | 45,4                              | 55,7 ± 37,9     | NS |
| CORTICOTERAPIA - DOSE NOS 3 MESES (§§§)                | 2,935                             | ± | 1,923                             | 2,850 ± 2,261   | NS |
| CORTICOTERAPIA - DOSE TOTAL (§§§)                      | 19,570                            | ± | 24,195                            | 20,951 ± 24,309 | NS |
| DURAÇÃO DO TRATAMENTO (§§)                             | 23,6                              | ± | 29,1                              | 24,8 ± 28,5     | NS |

F - FEMININO    M - MASCULINO    C - CAUCASÓIDE    NC - NÃO CAUCASÓIDE  
§ - MÉDIA ± DESVIO PADRÃO, EM ANOS    §§ - MÉDIA ± DESVIO PADRÃO, EM MESES    §§§ - DOSE MÉDIA ± DESVIO PADRÃO, EM GRAMAS  
NS - NÃO SIGNIFICATIVO

ANEXO 25. *MENINGITE ASSÉPTICA DO LES, DADOS DEMOGRÁFICOS, DA DOENÇA E DO TRATAMENTO CORTICOTERÁPICO*

| FATORES DEMOGRÁFICOS, DA DOENÇA LÚPICA E DO TRATAMENTO | SEM MENINGITE ASSÉPTICA (N=103) |   | COM MENINGITE ASSÉPTICA (N=4) |       | P |       |    |
|--|---------------------------------|---|-------------------------------|-------|---|-------|----|
| SEXO (F : M)   | 97                              | : | 6                             | 3     | : | 1     | NS |
| RAÇA (C : NC)  | 82                              | : | 21                            | 4     | : | 0     | NS |
| IDADE (§)  | 30,5                            | ± | 10,3                          | 25,0  | ± | 11,6  | NS |
| IDADE DE INÍCIO DO LES (§)                             | 26,1                            | ± | 9,8                           | 22,2  | ± | 8,9   | NS |
| DURAÇÃO DA DOENÇA (§§)                                 | 55,2                            | ± | 44,3                          | 32,5  | ± | 50,8  | NS |
| CORTICOTERAPIA - DOSE NOS 3 MESES (§§§)                | 2,915                           | ± | 1,945                         | 3,219 | ± | 2,327 | NS |
| CORTICOTERAPIA - DOSE TOTAL (§§§)                      | 20,275                          | ± | 24,381                        | 5,225 | ± | 3,567 | NS |
| DURAÇÃO DO TRATAMENTO (§§)                             | 24,5                            | ± | 29,2                          | 4,7   | ± | 5,6   | NS |

F – FEMININO    M – MASCULINO    C – CAUCASÓIDE    NC – NÃO CAUCASÓIDE  
 § - MÉDIA ± DESVIO PADRÃO, EM ANOS    §§ - MÉDIA ± DESVIO PADRÃO, EM MESES    §§§ - DOSE MÉDIA ± DESVIO PADRÃO, EM GRAMAS  
 NS - NÃO SIGNIFICATIVO

ANEXO 26. *EVOLUÇÃO DO PROCESSO INFLAMATÓRIO DO SNC NO LES*

| QUADRO CLÍNICO                       | TC INICIAL   | EVOLUÇÃO   |
|--------------------------------------|--|--|
| ABSCESSO CEREBRAL - <i>S. AUREUS</i> | Lesão hipodensa temporal E, de 4cm, com edema e impregnação anular.<br>Dilatação ventricular     | Óbito  |
| ABSCESSO CEREBRAL - <i>T. GONDII</i> | Lesão hipodensa no centro semioval E, de 2cm com edema e impregnação anular.<br>Atrofia cerebral | 6 meses - Múltiplas lesões (lobo frontal D, no vermis cerebelar e no centro semioval E)<br>7 meses - Nova lesão no mesencéfalo<br>14 meses - Gliose no centro semioval E e desaparecimento das outras lesões |
| MENINGITE - <i>C. ALBICANS</i>       | Atrofia cerebral / Calcificação  | 4 anos - Boa   |
| MENINGITE - <i>C. NEOFORMANS</i>     | Hidrocefalia / Atrofia cerebral  | 20 meses - Boa   |
| MENINGITE - <i>S. AUREUS</i>         | Atrofia cerebral   | 2 semanas - Óbito  |
| MENINGITE - <i>S. AUREUS</i>         | Normal   | 1 semana - Piora. Recuperação a seguir   |
| MENINGITE - <i>S. AUREUS</i>         | Atrofia / Calcificação   | 1 mês - Boa  |
| MENINGITE - <i>STREPTOCOCCUS SP.</i> | Atrofia / Calcificações  | 3 anos - Boa   |
| MENINGITE HERPÉTICA                  | Hidrocefalia / Calcificação  | 1 mês - Óbito  |

**ANEXO 27. MEDIDAS DO ESPAÇO SUBARACNOÍDEO QUE NECESSITARAM DE AJUSTES PARA SEXO (FEMININO), PARA IDADE (30 ANOS) E PARA DOSE DE CORTICOSTERÓIDES NOS 3 MESES ANTERIORES À TC (2G) NOS GRUPOS, ANTES DA ANÁLISE COMPARATIVA**

| MEDIDAS                     | GRUPO1 | GRUPO2 | GRUPO3      |
|-----------------------------|--------|--------|-------------|
| SULCO CEREBELAR HEMISFÉRICO |        | Idade  | Idade/ Dose |
| SULCO CEREBELAR VERMIANO    |        | Idade  |             |
| CISTERNA CEREBELAR SUPERIOR |        |        | Sexo        |
| CISTERNA CEREBELOPONTINA D  |        | Sexo   |             |
| CISTERNA CEREBELOPONTINA E  |        | Sexo   |             |
| FISSURAS SYLVIANAS          | Idade  | Idade  | Dose        |
| SULCOS CEREBRAIS            | Idade  | Idade  |             |
| ESCORE SULCAL               | Idade  | Idade  |             |

**ANEXO 28. MEDIDAS VENTRICULARES QUE NECESSITARAM DE AJUSTES PARA SEXO (FEMININO), PARA IDADE (30 ANOS) E PARA DOSE DE CORTICOSTERÓIDES NOS 3 MESES ANTERIORES À TC (2G) NOS GRUPOS, ANTES DA ANÁLISE COMPARATIVA**

| MEDIDAS                          | GRUPO1 | GRUPO2 | GRUPO3      |
|----------------------------------|--------|--------|-------------|
| □ AP DO 4° VENTRÍCULO            |        |        | Idade       |
| □ LARGURA DO 3° VENTRÍCULO       |        |        | Idade/ Dose |
| □ DOS VENTRÍCULOS LATERAIS       |        |        |             |
| MEDIDA ENTRE OS CORNOS FRONTAIS  |        | Idade  |             |
| MEDIDA ENTRE OS NÚCLEOS CAUDADOS |        | Dose   | Dose        |

AP - MEDIDA ANTEROPOSTERIOR

**ANEXO 29. ÍNDICES E RAZÕES QUE NECESSITARAM DE AJUSTES PARA SEXO (FEMININO), PARA IDADE (30 ANOS) E PARA DOSE DE CORTICOSTERÓIDES NOS 3 MESES ANTERIORES À TC (2G) NOS GRUPOS, ANTES DA ANÁLISE COMPARATIVA**

| MEDIDAS                              | GRUPO1 | GRUPO2 | GRUPO3 |
|--------------------------------------|--------|--------|--------|
| RAZÃO PRÉ-PONTINA                    |        | Dose   |        |
| RAZÃO DO 4° VENTRÍCULO               |        |        | Idade  |
| RAZÃO DA CISTERNA CEREBELAR SUPERIOR |        | Dose   |        |
| RAZÃO BICAUDADA                      | Idade  |        | Dose   |
| ÍNDICE 3° V - FISSURAS SYLVIANAS     |        |        | Dose   |

## **8** *SUMMARY*

This prospective study was performed from February, 1989 to August, 1995 with one hundred and seven Systemic Lupus Erythematosus (SLE) patients (Group 3), thirty nine corticosteroid-treated patients without SLE (Group 2), and fifty normal subjects (Group 1) scanned by cranial CT. The purposes of this work were: through cranial CT, analyze cerebral morphologic alterations in SLE and the relationship with Neuropsychiatric Manifestations (NPM); analyze cerebral atrophy in SLE and the relationship with the disease and corticotherapy; and verify the frequency of NPM in SLE, and associations with the evolution of laboratory and clinic variates.

The CT results, laboratory and clinic data bases of SLE patients were tabulated. Linear measures of skull and brain, ventricular and subarachnoid spaces were taken, beyond respective indices and ratios, atrophy, disease and corticotherapy co-related. The cerebral atrophy was recorded as absent, minimal, moderate or severe.

The CT alterations were present in a significant percentage of SLE patients, primarily when there were active NPM. The CT alterations was observed in SLE patients, who never had presented NPM, suggesting that it may result from therapy or subclinics lesions.

The cerebral atrophy, predominantly minimal and supratentorial, was the most frequent morphologic alteration in the whole groups. Our findings suggest that corticosteroids are the principal cause of the atrophy, independent of the dose or the duration of therapy; nevertheless SLE interfered in its intensity. SLE and corticotherapy had more influence on the subarachnoid space variation than on cerebral ventricles variation. The cerebral pre-central and central, and cerebelar sulci enlarged under SLE action; the cerebelopontines cisterns and inter-hemisphere fissure enlarged under corticotherapy action; both factors interacted for the enlargement of cerebral pos-central, callosomarginal sulci and sylvians fissures.

The cerebral atrophy in SLE occurred in 63,6%, and its incidence was greater in patients with seizure. Seizure, dementia, or coma were present in a significant percentage of patients with enlarged ventricles.

Another morphologic cerebral alterations in SLE were the cerebral calcifications (18,7%), cerebral hemorrhage or infarct (18,7%), and transitory or definitive focal hypodense cerebral lesions (11,2%).

The NPM were observed in 83,2% SLE patients. SLE caused them in 62,6%. Seizure (25,2%), cognitive impairment (19,6%), psychosis (18,7%), and cerebrovascular accident (CVA) (18,7%) were most frequently found. These manifestations were present in patients with skin lesions and hematological alterations and, in some cases, fever; 20,6% of these lesions, which were consequence of a secondary causes, as Central Nervous System (CNS) infection, metabolic and hipertensive complications, drugs or systemic infections.

SLE obits (18,7%) were caused by infection (60%) and by the active disease in CNS (30%), and were 5,4 times more frequent in patients with NPM, primarily in those with seizure, organic cerebral syndrome and cerebral ischemic infarction.

## **9** *REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

- AARDEN, L.A.; DEGROOT, E.R.; FELTKAMP, T.E.W. - Immunology of DNA. III. *Crithidia lucilliae*, a simple substrate for the determination of anti-dsDNA with the immunofluorescence technique. **Ann. NY Acad. Sci.**, **254**:505-515, 1975.
- ABEL, T.; GLADMAN, D.D.; UROWITZ, M.B. - Neuropsychiatric lupus. **J. Rheumatol.**, **7**:325-333, 1980.
- ADACHI, M., WELMAN, K.F., VOLK, B.W. - Histochemical studies on the pathogenesis of idiopathic non-arteriosclerotic cerebral calcification. **J. Neuropath. Exp. Neurol.**, **27**:483-497, 1968.
- ADELMAN, D.C.; SALTIEL, E.; KLINENBERG, J.R. - The neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus : an overview. **Semin. Arthritis Rheum.**, **15**:185-199, 1986.
- AISEN, A.M.; GABRIELSEN, T.O.; McCUNE, W.J. - MR imaging of systemic lupus erythematosus involving the brain. **A.J.R.**, **144**:1027-1031, 1985.
- ALARCÓN-SEGOVIA, D.; DELEZÉ, M.; ORIA, C.V.; SÁNCHEZ-GUERRERO, J.; GÓMEZ-PACHECO, I.; CABIEDES, J.; FERNÁNDEZ, L.; PONCE DE LEÓN, S. - Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus : a prospective analysis of 500 consecutive patients. **Medicine**, **68**:353-365, 1989.
- ALARCÓN-SEGOVIA, D. & SÁNCHEZ-GUERRERO, J. - Primary antiphospholipid syndrome. **J. Rheumatol.**, **16**:482-488, 1989.
- AL-ARFAJ, H.F. & NADDAF, H.O. - Cerebellar atrophy in systemic lupus erythematosus. **Lupus**, **4**:412-414, 1995.
- ALEXANDER, E.L.; BEALL, S.S.; GORDON, B.; SELNES, O.A.; YANNAKAKIS, G.O.; PATRONAS, N.; PROVOST, T.T.; McFARLAND, H.F. - Magnetic resonance imaging of cerebral lesions in patients with Sjögren's syndrome. **Ann. Intern. Med.**, **108**:815-823, 1988.
- ALLEN, J.H.; MARTIN, J.T.; McLAIN, L.W. - Computed tomography in cerebellar atrophic processes. **Radiology**, **130**:379-382, 1979.
- ANDERSON, J.R. - Intracerebral calcification in a case of systemic lupus erythematosus with neurological manifestations. **Neuropath. Appl. Neurobiol.**, **7**:161-166, 1981.
- ANDRIANAKOS, A.; DUFFY, J.; SUZUKI, M.; SHARP, J.T. - Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus : report of three cases and review of literature. **Ann. Intern. Med.**, **83**:616-624, 1975.
- APRIL, R.S. & VANSONNENBERG, E. - A case of neuromyelitis optica (Devic's syndrome) in systemic lupus erythematosus. **Neurology**, **26**:1066-1070, 1976.
- ARTMANN, H.; GALL, M.V.; HACKER, H.; HERLIEB, J. - Reversible enlargement of cerebral spinal fluid space in chronic alcoholics. **AJNR**, **2**:23-27, 1978.
- ASAI, A.; MATSUTANI, M.; KOHNO, T.; FUJIMAKI, T.; TAKAKURA, K. - Multiple saccular cerebral aneurysms associated with systemic lupus erythematosus. **Neurol. Med. Chir. (Tokyo)**, **29**:245-247, 1989.
- ASHERSON, R.A. - A "primary" antiphospholipid syndrome? **J. Rheumatol.**, **15**:1742-1746, 1988 [Editorial].
- ASHERSON, R.A.; DERKSEN, R.H.W.M.; HARRIS, E.N.; BOUMA, B.N.; GHARAVI, A.E.; KATER, L.; HUGHES, G.R.V. - Chorea in systemic lupus erythematosus, and "lupus-like" disease : association with antiphospholipid antibodies. **Sem. Arthritis Rheum.**, **16**:253-259, 1987a.
- ASHERSON, R.A.; KHAMASHTA, M.A.; GIL, A.; VAZQUEZ, J.J.; CHAN, O.; BAGULEY, E.; HUGHES, G.R.V. - Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus, lupus-like disease, and the primary antiphospholipid syndrome. **Am. J. Med.**, **86**:391-399, 1989.

- ASHERSON, R.A.; MERCEY, D.; PHILLIPS, G.; SHEEHAN, N.; GHARAVI, A.E.; HARRIS, E.N.; HUGHES, G.R.V. - Recurrent stroke and multi-infarct dementia in systemic lupus erythematosus : association with antiphospholipid antibodies. **Ann. Rheum. Dis.**, **46**:605-611, 1987b.
- ASHERSON, R.A. & OAKLEY, C.M. - Pulmonary hypertension and systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, **13**:1-5, 1986.
- ASHWORTH, B. & TAIT, G.B. - Trigeminal neuropathy in connective tissue disease. **Neurology**, **21**:609-614, 1971.
- ATKINS, C.J.; KONDON, J.J.; QUISMORIO, F.P.; FRIOU, G.J. - The choroid plexus in systemic lupus erythematosus. **Ann. Neurol.**, **5**:158-164, 1972.
- ATKINSON, R.A. & APPENZELLER, O. - Headache in small vessel disease of the brain : a study of patients with systemic lupus erythematosus. **Headache**, **15**:198-201, 1975.
- ATLAS, S.W. - **Magnetic resonance imaging of the brain and spine**. 2º ed. Lippincott Raven Philadelphia N.York 1996, p 699-701.
- AWAD, I.A.; JOHNSON, P.C.; SPETZLER, R.F.; HODAK, J.A. - Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. II. Postmortem pathological correlations. **Stroke**, **17**: 1090-1097, 1986.
- AWADA, H.H.; MAMO, H.L.; LUFT, A.G.; PONSIN, J.C.; KAHN, M.F. - Cerebral blood flow in systemic lupus with and without central nervous involvement. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, **50**:1597-1601, 1987.
- BAEHR, G.; KLEMPERER, P.; SCHIFRIN, A. - A diffuse disease of the peripheral circulation usually associated with lupus erythematosus and endocardite. **Trans. Assoc. Am. Physicians**, **50**:139, 1935.
- BAKER, M. - Psychopathology in systemic lupus erythematosus : psychiatric observations. **Sem. Arthr. Rheumat.**, **3**:95-110, 1973.
- BALLAS, Z.K. & DONTA, S.T. - Sulindac-induced aseptic meningitis. **Arch. Intern. Med.**, **142**:165-166, 1982.
- BALLOU, S.P.; KHAN, M.A.; KUSHNER, I. - Clinical features of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, **25**:55-60, 1982.
- BALOW, J.E. & AUSTIN III, H.A. - Renal disease in systemic lupus erythematosus. **Rheum. Clin. North Amer.**, **14**:117-133, 1988
- BELL, C.L.; PARTINGTON, C.; ROBBINS, M.; GRAZIANO, F.; TURSKI, P.; KORNGUTH, S. - Magnetic resonance imaging of central nervous system lesions in patients with lupus erythematosus. Correlation with clinical remission and antineurofilament and anticardiolipin antibodies titers. **Arthritis Rheum.**, **34**:432-441, 1991.
- BELL, R.D.; PAK, C.Y.C.; ZERWEK, H.J.; BARILLA, D.E.; VASKO, M. - Effect of phenytoin on bone and vitamin D metabolism. **Ann. Neurol.**, **5**:374-378, 1979.
- BENNAHUM, D.A. & MESSNER, R.P. - Recent observations on central nervous system lupus erythematosus. **Semin. Arthritis Rheum.**, **4**:253-266, 1975.
- BENNAHUM, D.A.; MESSNER, R.P.; SHOOP, J.D. - Brain scan findings in central nervous system involvement by lupus erythematosus. **Ann.Int. Med.**, **81**:763-765, 1974.
- BENNET, J.C.; MAFFLY, R.H.; STEINBACH, H.L. - The significance of bilateral basal ganglia calcification. **Radiology**, **72**:368-378, 1959.
- BENTSON, J.R.; REZA, M.; WINTER, J.; WILSON, G.H. - Steroids and apparent cerebral atrophy in computed tomography scan. **J. Comp. Assist. Tomogr.**, **2**:16-23, 1978
- BERNSTEIN, R.M. - Cerebral lupus : a pcep into pandoras' box. **J. Rheumatol.**, **9**:817-818, 1982.

- BILANIUK, L.T.; PATEL, S.; ZIMMERMAN, R.A. - Computed tomography of systemic lupus erythematosus. **Radiology**, **124**:119-121, 1977.
- BILLINGSLEY, L.M.; YANNAKAKIS, G.Y.; STEVENS, M.B. - Evoked potentials (EPsP) in central nervous system (CNS) systemic lupus erythematosus (SLE). **Arthritis Rheum.**, **27** [Suppl] : S61, 1984.
- BLASCHEK, M.A.; BOEHME, M.; JOUQUAN, J.; SIMITZIS, A-M; FIFAS, S.; GOFF, P.; YOUINO, P. - Relation of antivimentin antibodies to anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. **Ann. Rheum. Dis.**, **47**:708-726, 1988.
- BLOTZER, J.W. - Systemic lupus erythematosus. 1. Historical aspects. **Md. State Med. J.**, **32**:439-441, 1983.
- BLUESTEIN, H.G. - Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. **N. Engl. J. Med.**, **317**:309-311, 1987.
- BLUESTEIN, H.G.; WILLIAMS, G.W.; STEINBERG, A.D. - Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells : association with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. **Am. J. Med.**, **70**:240-246, 1981.
- BLUESTEIN, H.G. & WOODS, V.L. - Antineuronal antibodies in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, **25**:773-778, 1982.
- BLUESTEIN, H.G. & ZVAIFLER, N.J. - Brain-reactive lymphocytotoxic antibodies in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. **J. Clin. Invest.**, **57**:509-516, 1976.
- BOMBARDIER, C.; GLADMAN, D.D.; UROWITZ, M.B.; CARON, D.; CHANG, C.H.; THE COMMITTEE ON PROGNOSIS STUDIES IN SLE - Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. **Arthritis Rheum.**, **35**:630-640, 1992.
- BONFA, E. & ELKON, K.B. - Clinical and serologic associations of the antiribosomal P protein antibody. **Arthritis Rheum.**, **29**:981-985, 1986.
- BONFA, E., GOLOMBEK, S.J.; KAUFMAN, L.D.; SKELLY, S.; WEISSBACH, H.; BROTH, N.; ELKON, K.B. - Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. **N. Engl. J. Med.**, **317**:265-271, 1987.
- BORMAN, M.C. & SCHMALLEMBERG, H.C. - Suicide following cortisone treatment. **J.A.M.A.**, **146**:337-338, 1951.
- BOUMPAS, D.T., PATRONAS, N.J., DALAKAS, M.C., HAKIM, C.A., KLIPPEL, J.H., BALOW, J.E. - Acute transverse myelitis in systemic lupus erythematosus : magnetic resonance imaging and review of the literature. **J. Rheumatol.**, **17**:89-92, 1990.
- BOUSSER, M.G.; CHIRAS, S.; BORIES, J.; CASTAIGNE, P. - Cerebral venous thrombosis : a review of 38 cases. **Stroke**, **16**:199-213, 1985.
- BRANDT, K.D. & LESSEL, S. - Migrainous phenomena in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, **21**:7-16, 1978.
- BRANDT, K.D., LESSEL, S.; COHEN, A.S. - Cerebral disorders of vision in systemic lupus erythematosus. **Ann. Int. Med.**, **83**:163-169, 1975.
- BRANNAN, T.S.; BURGER, A.A.; CHAUDHARY, M.Y. - Bilateral basal ganglia calcifications visualised on CT scan. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, **43**:403-406, 1980.
- BRESNIHAN, B. - CNS lupus. **Clin. Rheumatol. Dis.**, **8**:188-195, 1982.
- BRESNIHAN, B.; GRIGOR, R.R.; HUGHES, G.R.V. - Lymphocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus : their clinical significance. **J. Clin. Pathol.**, **13**:112-115, 1979a.

- BRESNIHAN, B.; HOHMEISTER, R.; CUTTING, J.; TRAVERS, R.L.; WALDBURGER, M.; BLACK, C.; JONES, T.; HUGHES, G.R.V. - The neuropsychiatric disorder in systemic lupus erythematosus : evidence for both vascular and immune mechanisms. *Ann. Rheum. Dis.*, **38**:301-306, 1979b.
- BRINKMAN, S.D.; SARWAR, M.; LEVIN, H.S.; MORRIS, H.H. III - Quantitative indexes of computed tomography in dementia and normal aging. *Radiology*, **138**:89-92, 1981.
- BRODY, S. - Psychiatric observations in patients treated with cortisone and ACTH. *Psychosom. Med.*, **14**:94-103, 1952.
- BRUM-FERNANDES, A.J.; LUCENA FERNANDES, M.F.; LEVY NETO, M.; COSSERMELI, W. - Myelitis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **30**:238-239, 1987 [Letter].
- BRUYN, G.W. & PADBERG, G. - Chorea and systemic lupus erythematosus : a critical review. *Eur. Neurol.*, **23**:435-445, 1984.
- BUDMAN, D.R. & STEINBERG, A.D. - Hypertension and renal disease in systemic lupus erythematosus. *Arch. Intern. Med.*, **136**:1003-1007, 1976.
- BUDMAN, D.R. & STEINBERG, A.D. - Hematologic aspects of systemic lupus erythematosus : current concepts. *Ann. Int. Med.*, **86**:220-229, 1977.
- BULKLEY, B.H. & ROBERTS, W.C. - The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy : a study of 36 necropsy patients. *Am. J. Med.*, **58**:243-264, 1975.
- BUNIM, J.J.; ZIFF, M.; McEWEN, C. - Evaluation of prolonged cortisone therapy in rheumatoid arthritis : a four year study. *Am. J. Med.*, **18**:27-40, 1955.
- BUNNING, R.D.; LAURENO, R.; BARTH, W.F. - Florid central nervous vasculitis in a fatal case of systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, **9**:735-738, 1982.
- BYRD, S.E.; LOCKE, G.E.; BIGGERS, S.; PERCY, A.K. - The computed tomographic appearance of cerebral cysticercosis in adults and children. *Radiology*, **144**:819-823, 1982.
- CADE, R.; SPOONER, G.; SCHLEIN, E.; PICKERING, M.; de QUESADA, A.; HOLCOMB, A.; JUNCOS, L.; RICHARD, G.; SHIRES, D.; LEVIN, D.; HACKETT, R.; FREE, J.; HUNT, R.; FREGLY, M. - Comparison of azathioprine, prednisone and heparine alone or combined in treated lupus nephritis. *Nephron*, **10**:37-56, 1973.
- CALLEN, J.P. - Mucocutaneous changes in patients with lupus erythematosus : the relationship of these lesions to systemic disease. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, **14**:79-97, 1988.
- CAMERON, J.S.; TURNER, D.R.; OGG, C.S.; WILLIAMS, D.G.; LESSOF, M.H.; CHANTLER, C.; LEIBOWITZ, S. - Systemic lupus with nephritis : a long-term study. *Q. J. Med.*, **48**:1-24, 1979.
- CANOSO, J. & COHEN, A. - Aseptic meningitis in systemic lupus erythematosus : report of three cases. *Arthritis Rheum.*, **18**:369-374, 1975.
- CARBAJAL, J.R.; PALACIOS, E.; AZAR-KIA, B.; CHURCHILL, R. - Radiology of cysticercosis of the central nervous system including computed tomography. *Radiology*, **125**:127-131, 1977.
- CARBOTTE, R.M.; DENBURG, S.D.; DENBURG, J.A. - Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J. Nerv. Mental Dis.*, **174**:357-364, 1986.
- CARBOTTE, R.M.; DENBURG, S.D.; DENBURG, J.A.; NAHMAS, C.; GARNETT, S. - Fluctuating cognitive abnormalities and cerebral glucose metabolism in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **55**:1054-1059, 1992.

- CARBOTTE, R.M.; DENBURG, S.D.; GARNETT, S.; NAHMIAS, C.; FIRNAU, G.; DENBURG, J.A. - Positron emission tomography (PET) of the brain and neurocognitive function in systemic lupus erythematosus (SLE) : serial observations. *Arthritis Rheum.*, **31**: S56, 1988 [Abstract].
- CARETTE, S., UROWITZ, M.B., GROSMAN, H., St.LOUIS, E.L. - Cranial computerized tomography in systemic lupus erythematosus. *J.Rheumatol.*, **9**:855-859, 1982.
- CARLOW, T.S. & GLASER, J.S. - Pseudotumor cerebri syndrome in systemic lupus erythematosus. *J.A.M.A.*, **228**:197-200, 1974.
- CATOGGIO, L.J. - Systemic lupus erythematosus in Argentina: an overview. *Lupus*, **2**:3-7, 1993.
- CERVERA, R.; KHAMASHTA, M.A.; FONT, J.; SEBASTIANI, G.D.; GIL, A.; LAVILLA, P.; DOMÉNECH, I.; AYDINTUG, A.O.; JEDRYKA-GORAL, A.; RAMÓN, E.; GALEAZZI, M.; HAGA, H.J.; MATHIEU, A.; HOUSSIAU, F.; INGELMO, M.; HUGHES, G.R.V.; EUROPEAN WORKING PARTY ON SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS - Systemic lupus erythematosus : clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine*, **72**:113-124, 1993.
- CHAHADE, W.H.; SATO, E.I., MOURA Jr, J.E.; COSTALLAT, L.T.L; ANDRADE, L.E.C. - Occasional series : lupus around the world. Systemic lupus erythematosus in São Paulo/Brazil : a clinical and laboratory overview. *Lupus*, **4**:100-103, 1995.
- CHAN, M.K.L. & BRITTON, M. - Comparative clinical features of patients with myasthenia gravis with SLE. *J. Rheumatol.*, **7**:838-842, 1980.
- CHAUDHURI, K.R.; TAYLOR, I.K.; NIVEN, R.M.; ABBOTT, R.J. - A case of systemic lupus erythematosus presenting as Guillain-Barré syndrome. *Br. J. Rheumatol.*, **28**:440-442, 1989.
- CLARK, G.; REICHLIN M.; TOSI, T.B. - Characterization of a soluble cytoplasmic antigen reactive with sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.*, **102**:107, 1969.
- CODDING, C.; TARGOFF, I.N.; McCARTY, G.A. - Aseptic meningitis in association with diclofenac treatment in a patient with lupus erythematosus systemic. *Arthritis Rheum.*, **34**:1340-1341, 1991.
- COHEN, C.R.; DUCHESNEAU, P.M.; WEINSTEIN, M.A. - Calcification of the basal ganglia visualized by computed tomography. *Radiology*, **134**:97-99, 1980.
- COIMBRA, A.M.V. - Valor propedêutico dos aspectos clínico-laboratoriais e dos índices radiológicos no estudo da osteoporose. Campinas, 1991. Tese - Doutorado - Universidade Estadual de Campinas.
- COSTALLAT, L.T.L. - Manifestações neuropsiquiátricas do lúpus eritematoso sistêmico. *Rev. Bras. Reumatol.*, **28**:13-18, 1989a.
- COSTALLAT, L.T.L; OLIVEIRA, R.M.; SANTIAGO, M.B.; COSSERMELLI, W.; SAMARA, A.M. - Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus : the value of anticardiolipin, antigangliosides and antigalactocerebrosídeos antibodies. *Rev. Bras. Reumatol.*, **29**:151-157, 1989b.
- COSTALLAT, L.T.L. - Contribuição ao estudo do lúpus eritematoso sistêmico : análise de 272 casos. Campinas, 1992. Tese - Livre Docência - Universidade Estadual de Campinas.
- COSTALLAT, L.T.L. & COIMBRA, A.M.V. - Lúpus eritematoso sistêmico : análise clínica e laboratorial de 272 pacientes em um hospital universitário (1973-1992). *Rev. Bras. Reumatol.*, **35**:23-29, 1995a.
- COSTALLAT, L.T.L. & COIMBRA, A.M.V. - Raynaud's phenomenon in systemic lupus erythematosus. *Rev. Rheumatol.*, **62**: 349-353, 1995b.
- COSTALLAT, L.T.L.; QUAGLIATO, E.M.A.B.; ZANARDI, V.A.Z - Evoked potentials in the assessment of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.*, **16**:217-219, 1997 [Letter].

- COULL, B.M.; BOURDETTE, D.N.; GOODNIGHT Jr, S.H; BRILEY, D.P.; HART, R. - Multiple cerebral infarctions and demencia associated with anticardiolipin antibodies. **Stroke**, **18**:1107-1112, 1987.
- CRONIN, M.E. - Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. **Rheum. Dis. Clin. North Amer.**, **14**:99-116, 1988.
- CRONIN, M.E.; BISWAS, R.M.; VAN der STRAETON, C.; FLEISHER, T.A.; KLIPPEL, J.H. - IgG and IgM anticardiolipin antibodies in patients with lupus with anticardiolipin antibodies associated clinical syndromes. **J. Rheumatol.**, **15**:795-798, 1988.
- DALY, D. - Central nervous system in acute lupus erythematosus. **J. Nerv. Ment. Dis.**, **102**:461-465, 1945.
- DARBY, P.L. & SCHMIDT, P.J. - Psychiatric consultations in rheumatology : a review of 100 cases. **Can. J. Psychiatry**, **33**:290-292, 1988.
- DAUD, A.B. & NURUDDIN, R.N. - Solitary paraventricular calcification in cerebral lupus erythematosus : a report of two cases. **Neuroradiology**, **30**:84-85, 1988.
- DAVIS, P.J.M. & WRIGHT, E.A. - A new method for measuring cranial cavity volume and its application to the assessment of cerebral atrophy at autopsy. **Neuropathol. Appl. Neurobiol.**, **3**:341-358, 1977.
- DEL BRUTTO, O.H.; SANTIBAÑEZ, R.; NOBOA, C.A.; AGUIRRE, R.; DIAZ, E.; ALARCÓN, T.A. - Epilepsy due to neurocysticercosis. Analysis of 203 patients. **Neurology**, **42**:389-392, 1992.
- DELGIUDICE, G.C.; SCHER, C.A.; ATHREYA, A.H.; DIAMOND, G.R. - Pseudotumor cerebri and childhood systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, **13**:748-752, 1986.
- DENBURG, J.A.; CARBOTTE, R.M.; DENBURG, S.D. - Neuronal antibodies and cognitive function in systemic lupus erythematosus. **Neurology**, **37**:464-467, 1987a.
- DENBURG, J.A. & TEMESVARI, P. - The pathogenesis of neuropsychiatric lupus. **Can. Med. Assoc. J.**, **128**:257-260, 1983.
- DENBURG, S.D.; BEHMANN, S.A.; CARBOTTE, R.M.; DENBURG, J.A. - Lymphocyte antigens in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, **37**:369-375, 1994.
- DENBURG, S.D.; CARBOTTE, R.M.; DENBURG, J.A. - Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus : neuropsychological study of individual and group deficits. **J. Clin. Exp. Neuropsychol.**, **9**:323-339, 1987b.
- DENBURG, S.D.; CARBOTTE, R.M.; LONG, A.A.; DENBURG, J.A. - Neuropsychological correlates of serum lymphocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus. **Brain Behav. Immun.**, **2**:222-234, 1988.
- DENBURG, S.D.; DENBURG, J.A.; CARBOTTE, R.M.; FISK, J.D.; HANLY, J.G. - Cognitive deficits in systemic lupus erythematosus. **Rheum. Dis. Clin. North Amer.**, **19**:815-831, 1993.
- DERKSEN, R.H.W.M., BOUMA, B.N., KATER, L. - The prevalence and clinical association of the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. **Scand. J. Rheumatology** **16**:185-192, 1987.
- DEVINSKY, O.; PETITO, C.K.; ALONSO, D.R. - Clinical and neuropathological findings in systemic lupus erythematosus : the role of vasculitis, heart emboli, and thrombotic thrombocytopenic purpura. **Ann. Neurol.**, **23**:380-384, 1988.
- DUBOIS, E.L. - The effect of LE cell test on the clinical picture of systemic lupus erythematosus. **Ann. Intern. Med.**, **38**:1265-1294, 1953.
- DUBOIS, E.L. & TUFFANELLI, D.L. - Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus : computer analysis of 520 cases. **J.A.M.A.**, **190**:104-111, 1964.

- DUBOIS, E.F.; WIERZCHOWIECKI, M.; COX, M.B.; WEINER, J.M. - Duration and death in systemic lupus erythematosus. **J.A.M.A.**, **227**:1399-1402, 1974.
- DUFFY, K.N.W.; DUFFY, C.M.; GLADMAN, D.D. - Infection and disease activity in systemic lupus erythematosus : a review of hospitalized patients. **J. Rheumatol.**, **18**:1180-1184, 1991.
- EARNEST, M.P.; HEATON, R.K.; WILKINSON, W.E. - Cortical atrophy, ventricular enlargement and intellectual impairment in the aged. **Neurology**, **29**:1138-1143, 1979.
- ELKON, K.; WEISSBACH, H.; BROTH, N. - Central nervous system function in systemic lupus erythematosus. **Neurochim. Res.**, **15**:401-406, 1990.
- ELLIS, S.G. & VERITY, M.A. - Central nervous involvement in systemic lupus erythematosus : a review of neuropathologic findings in 57 cases, 1955-1977. **Sem. Arthr. Rheum.**, **8**:212-221, 1979.
- ENDO, T.; SCOTT, D.D.; STEWART, S.S.; KUNDU, S.K.; MARCUS, D.M. - Antibodies to glycosphingolipids in patients with multiple sclerosis and SLE. **J. Immunol**, **132**: 1793-1797, 1984.
- ENZMANN, D.R. & LANE, B. - Cranial computed tomography findings in anorexia nervosa. **J. Comp. Assist. Tomogr.**, **1**:410-414, 1977.
- ENZMANN, D.R. & LANE, B. - Enlargement of subarachnoid spaces and lateral ventricles in pediatric patients undergoing chemotherapy. **J. Pediatr.**, **92**:535-539, 1978.
- ERCOLE, P.L.; SOUZA, M.B.G.; RACHID F<sup>o</sup>, A.; RACHID, A. - Análise clínica e laboratorial do lúpus eritematoso sistêmico de 1979 a 1984 no Hospital de Clínicas da UFPr. **Rev. Bras. Reumatol.**, **25**:85-89, 1985.
- ERNERUDH, J.; OLSSON, T.; LINDSTRÖM, F.; SKOGH, T. - Cerebrospinal fluid immunoglobulin abnormalities in systemic lupus erythematosus. **J. Neurol. Neurosurg. Psych.**, **48**:807-813, 1989.
- ESTES, D. & CHRISTIAN, C.L. - The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. **Medicine**, **50**:85-95, 1971.
- EUSTACE, S.; HUTCHINSON, M.; BRESNIHAN, B. - Acute cerebrovascular episodes in systemic lupus erythematosus. **Q.J. Med.**, **81**:739-750, 1991.
- EVANS, W.A. - An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. **Arch. Neurol. Psychiatry**, **47**:931-937, 1942.
- FEINGLASS, E.J.; ARNETT, F.C.; DORSCH, C.A.; ZIZIC, T.M.; STEVENS, M.B. - Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus : diagnosis, clinical spectrum, and relationship to others features of the disease. **Medicine**, **55**:323-339, 1976.
- FENG, P.H.; CHEAH, P.S.; LEE, Y.K. - Mortality in systemic lupus erythematosus : a 10 year review. **Brit. Med. J.**, **4**:772-774, 1973.
- FERMAGLICH, J.; STREIB, E.; AUTH, T. - Chorea associated with systemic lupus erythematosus. **Arch. Neurol.**, **28**:276-277, 1973.
- FERRIS, E.J. - Arteritis \_\_\_\_\_ In : **Radiology of the skull and brain**, 1ed. Mosby Company, Saint Louis 1974, p. 2582-2583.
- FESSEL, J. - Systemic lupus erythematosus in the community. Incidence, prevalence, outcome, and first symptoms : the high prevalence in black women. **Arch. Intern. Med.**, **134**:1027-1035, 1974.
- FIELDS, R.A.; SIBBITT, W.L.; TOUBBEH, H.; BANKHURST, A.D. - Neuropsychiatric lupus erythematosus, cerebral infarctions, and anticardiolipin antibodies. **Ann. Rheum. Dis.**, **49**:114-117, 1990.

- FINELLI, P.F.; YOCKEY, C.C.; HEBERT, A.J. Jr. - Recurrent aseptic meningitis in an elderly man. Unusual prodrome of systemic lupus erythematosus. **JAMA**, **235**:1142-1143, 1976.
- FONT, J.; PALLARÉS, L.; CERVERA, R.; LÓPEZ-SOTO, A.; NAVARRO, M.; BOSCH, X.; INGELMO, M. - Systemic lupus erythematosus on the elderly : clinical and immunological characteristics. **Ann. Rheum. Dis.**, **50**:702-705, 1991.
- FORD, P.H.; FORD, S.E.; LILICRAP, D.P. - Association of lupus anticoagulant with severe valvular heart disease in systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, **15**:597-600, 1988.
- FOX, I.S.; SPENCE, A.M.; WHEELIS, R.F.; HEALEY, L.A. - Cerebral embolism in Libman - Sacks endocarditis. **Neurology**, **30**:487-491, 1980.
- FRADIS, M.; PODOSHIN, L.; BEN-DAVID, J.; STATTER, P.; PRATT, H.; NAHIR, M. - Brainstem auditory evoked potentials with increased stimulus rate in patients suffering from systemic lupus erythematosus. **Laryngoscope**, **99**:325-329, 1989.
- FRIES, J.F. - The clinical aspects of systemic lupus erythematosus. **Med. Clin. North Am.**, **61**:229-240, 1977.
- FRIOU, G.J. - Clinical application of lupus serum : nucleoprotein reaction using fluorescent antibody technique. **J. Clin. Invest.**, **36**:890, 1957.
- FUTRELL, N. & MILLIKAN, C. - Frequency, etiology and prevention of stroke in patients with systemic lupus erythematosus. **Stroke**, **20**:583-591, 1989.
- FUTRELL, N.; SCHULTZ, L.R.; MILLIKAN, C. - Central nervous system disease in patients with systemic lupus erythematosus. **Neurology**, **42**:1649-1657, 1992.
- GADO, M.; HUGHES, C.P.; DANZIGER, W.; CHI, D.; JOST, G.; BERG, L. - Volumetric measurements of the cerebrospinal fluid spaces in demented subjects and controls. **Radiology**, **144**:535-538, 1982.
- GASSER, T.; BACHER, P.; MOCHS, J. - Transformation towards the normal distribution of broadband spectral parameters of the EEG. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, **53**:119-124, 1982.
- GAWLER, J.; du BOULAY, G.H.; BULL, J.W.D.; MARSHALL, J. - Computerized tomography (the EMI Scanner) : a comparison with pneumoencephalography and ventriculography. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, **39**:203-209, 1976.
- GAYLIS, N.B., ALTMAN, R.D., OSTROV, S. QUENCER, E.R. - The selective value of computed tomography of the brain in cerebritis due to systemic lupus erythematosus. **J.Rheumatol.**, **9**:850-854, 1982.
- GERARD, G. & WEISBERG, L.A. - MRI periventricular lesions in adults. **Neurology**, **36**:998-1001, 1986.
- GIBSON, T. & MYERS, A.R. - Nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. **Ann. Rheum. Dis.**, **35**:398-406, 1976.
- GINSBURG, K.S.; WRIGHT, E.A.; LARSON, M.G., FOSSEL, A.H.; ALBERT, M.; SCHUR, P.H.; LIANG, M.H. - A controlled study of the prevalence of cognitive dysfunction in randomly selected patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, **3**:776-782, 1992.
- GINZLER, E.M.; DIAMOND, H.S.; WEINER, M.; SCHLESINGER, M.; FRIES, J.F.; WASNER, C.; MEDSGER Jr., T.A.; ZIEGLER, G.; KLIPPEL, J.H.; HADLER, N.M.; ALBERT, D.A.; HESS, E.V.; SPENCER-GREEN, G.; GRAYZEL, A.; WORTH, D.; HAHN, B.H.; BARNETT, E.V. - A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus : entry variables as predictors of prognosis. **Arthritis Rheum.**, **25**:601-611, 1982.
- GINZLER, E.M. & SCHORN, K. - Outcome and prognosis in systemic lupus erythematosus. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, **14**:67-78, 1988.

- GOLDFARB, M.; BARBOSA, L.S.G.; LEDERMAN, R.; LEITE, N.; RUBINSTEIN, J.; GUIMARÃES, S.; MESQUITA, M.L. - Lúpus eritematoso sistêmico : análise de 150 casos no Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro. **Rev. Bras. Reumatol.**, 21:127-131, 1981.
- GOLDFARB, M.; LEITE, N.; VERZTMAN, J.F.; RIBEIRO, A.R.G.S.; RIBEIRO, F.M. - Internação hospitalar no lúpus eritematoso sistêmico : estudo de 235 pacientes. **Rev. Bras. Reumatol.**, 34:157-160, 1994.
- GONZALEZ, C.F., LANTIERI, R.L.; NATHAN, R.J. - The CT scan appearance of the brain in the normal elderly population : a correlative study. **Neuroradiology**, 16:120-122, 1978.
- GONZÁLEZ-SCARANO, F.; LISAK, R.P.; BILANIUK, L.T.; ZIMMERMAN, R.A.; ATKINS, P.C.; ZWEIMAN, B. - Cranial computed tomography in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. **Ann. Neurol.**, 5:158-165, 1979.
- GORELICH, P.B.; RUSINOWITZ, M.S.; TIKU, M.; McDONALD, L.W.; ROBBINS, L. - Embolic stroke complicating systemic lupus erythematosus. **Arch. Neurol.**, 42:813-815, 1985.
- GRANGER, D.P. - Transverse myelopathy with recovery: the only manifestation of systemic lupus erythematosus. **Neurology**, 10:325-329, 1960.
- GREEN, B.M. & WILSON, K.C.M. - Systemic lupus erythematosus and multi-infarct dementia. **Brit. J. Psychiatry**, 158:291-292, 1990 [Letter].
- GRIGOR, R.; EDMONDS, J.; LEWKONIA, R.; BRESNIHAN, B.; HUGHES, G.R.V. - Systemic lupus erythematosus. A prospective analysis. **Ann. Rheum. Dis.**, 37:121-128, 1978.
- GROSS, L. - The cardiac lesions in Libman-Sacks disease with consideration of the relationship to acute diffuse lupus erythematosus : a prospective analysis. **Am. J. Pathol.**, 16:375-407, 1940.
- GYLDENSTED, C. - Measurements of the normal ventricular system and hemispheric sulci of 100 adults with computed tomography. **Neuroradiology**, 14:183-192, 1977.
- GYLDENSTED, C. & KOSTELJANETZ, M. - Measurements of the normal hemispheric sulci with computer tomography : a preliminary study on 44 adults. **Neuroradiology**, 10:147-149, 1975.
- GYLDENSTED, C. & KOSTELJANETZ, M. - Measurements of the normal ventricular system with computer tomography of the brain : a preliminary study on 44 adults. **Neuroradiology**, 10:205-213, 1976.
- HACKETT, E.R., MARTINEZ, R.D.; LARSON, P.F.; PADDINSON, R.M. - Optic neuritis in systemic lupus erythematosus. **Arch. Neurol.**, 31:9-11, 1974.
- HADLER, N.M.; GERWIN, R.D.; FRANK, M.M.; WHITAKER, J.N.; BAKER, M.; DECKER, J.L. - The fourth component of complement in the cerebrospinal fluid in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, 16:507-521, 1973.
- HAHN, F.J.Y & RIM, K. - Frontal ventricular dimensions on normal computed tomography. **A.J.R.**, 126:593-596, 1976.
- HAHN, T.J.; HENDEN, B.A.; SHARP, C.R.; BOISSEAU, V.C.; HADDAD, J.G. - Serum 25-hydrocalciferol levels and bone mass in children on chronic anticonvulsant therapy. **N. Engl. J. Med.**, 292:550-554, 1975.
- HAIDER, Y.S. & ROBERTS, W.C. - Coronary arterial disease in systemic lupus erythematosus : quantification of degrees of narrowing in 20 necropsy patients. **Am. J. Med.**, 70:775-781, 1981.
- HALL, R.C.W.; STICKNEY, S.K.; GARDNER, E.R. - Psychiatric symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. **Psychosomatics**, 22:15-24, 1981.
- HANLY, J.G.; FISK, J.D.; SHERWOOD, G.; EASTWOOD, B. - Clinical course of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, 21:1825-1831, 1994.

- HANLY, J.G.; FISK, J.D.; SHERWOOD, G.; JONES, E.; JONES, I.V.; EASTWOOD, B. - Cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, 19:562-567, 1992a.
- HANLY, J.G.; WALSH, N.M.G.; FISH, J.D.; EASTWOOD, B.; HONG, C.; SHERWOOD, G.; JONES, J.V.; JONES, E. ELKON, K. - Cognitive impairment and autoantibodies in systemic lupus erythematosus. **Br. J. Rheumatol.**, 32:291-296, 1993.
- HANLY, J.G.; WALSH, N.M.G.; SANGALANG, V. - Brain pathology in systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, 19:732-741, 1992b.
- HANSON, V.G.; HOROWITZ, M.; ROSENBLUTH, D.; SPIERA, H.; PUSZKIN, S. - Systemic lupus erythematosus patients with central nervous system involvement show autoantibodies to a 50-KD neuronal membrane protein. **J. Exp. Med.**, 176:565-573, 1992.
- HARGRAVES, M.M.; RICHMOND, H.; MORTON, R. - Presentation of two bone marrow elements : the "tart"cell and the "LE"cell. **Proc. Mayo Clin.**, 23:25-28, 1948.
- HARLEY, J.B. & GAITHER, K.K. - Autoantibodies. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, 14:46-53, 1988.
- HARRIS, E.N. & BOS, K. - An acute disseminated coagulopathy-vasculopathy associated with the antiphospholipid syndrome. **Arch. Intern. Med.**, 151:231-233, 1991.
- HARRIS, E.N.; GHARAVI, A.E.; ASHERSON, R.A.; BOEY, M.L.; HUGHES, G.R.V. - Cerebral infarction in systemic lupus erythematosus : association with anticardiolipin antibodies. **Clin. Exp. Rheumatol.**, 2:47-51, 1984.
- HARRIS, E.N.; GHARAVI, A.E.; BOEY, M.L.; PATEL, B.M.; MACKWORTH-YOUNG, C.G.; LOIZOU, S., HUGHES, G.R.V. - Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. **Lancet**, 26:1211-1214, 1983 [Editorial].
- HARRIS, E.N.; GHARAVI, A.E.; MACKWORTH-YOUNG, C.G.; PATEL, B.M.; DERUE, G.; HUGHES, G.R.V. - Lupus sclerosis : a possible pathogenic role for antiphospholipid antibodies. **Ann Rheum. Dis.**, 44:281-283, 1985.
- HARRIS, E.N. & HUGHES, G.R.V. - Cerebral disease in systemic lupus erythematosus. **Springer Semin. Immunopathol.**, 8:251-266, 1985.
- HARVEY, A.M.; SHULMAN, L.; TUMULTY, P.; CONLEY, C.L.; SCHOENRICH, E.H. - Systemic lupus erythematosus : review of the literature and clinical analysis of 138 cases. **Medicine**, 33:291-437, 1954.
- HASERICK, J.R. & BORTZ, D.W. - Normal bone marrow inclusion phenomena induced by lupus erythematosus plasma. **J. Invest. Dermatol.**, 13:47, 1949.
- HASHIMOTO, N.; HANDA, H.; TAKI, W. - Ruptured cerebral aneurysms in patients with systemic lupus erythematosus. **Surg. Neurol.**, 26:512-516, 1986.
- HAUBEK, A. & LEE, K. - Computed tomography in alcoholic cerebellar atrophy. **Neuroradiology**, 18:77-79, 1979.
- HAUG, G. - Age and sex dependence of the size of normal ventricles on computed tomography. **Neuroradiology**, 14: 201-204, 1977.
- HAY, E.M. - Psychiatric disorder and cognitive impairment in SLE. **Lupus**, 3:145-148, 1994.
- HAY, E.M.; BLACK, D.; HUDDY, A.; CREED, F.; TOMENSON, B.; BERSTEIN, R.M.; HOLT, P.J.L. - Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, 35:411-416, 1992.
- HEINZ, E.R.; MARTINEZ, J.; HAENGGELI, A. - Reversibility of cerebral atrophy in anorexia nervosa and Cushing's syndrome. **J. Comp. Assist. Tomogr.**, 1:415-418, 1978.

- HELLMANN, D.B.; PETRI, M.; WHITING-O'KEEFE, Q. - Fatal infections in systemic lupus erythematosus : the role of opportunistic organisms. *Medicine*, **66**:341-348, 1987.
- HENDERSON, G.; TOMLINSON, B.E.; GIBSON, P.H. - Cell counts in human cerebral cortex in normal adults throughout life using an image analysing computer. *J. Neurol. Sci.*, **46**:113-136, 1980.
- HIRANO, T.; HASHIMOTO, H.; SHIOKAWA, Y.; WAMORI, I.; MAGAI, M.; KASAI, M.; OCHIAI, Y.; OKUMURA, K. - Antiglycolipid autoantibody detect in the sera from systemic lupus erythematosus patients. *J. Clin. Invest.*, **66**:1347-1440, 1980.
- HIRAIWA, M.; NONAKA, C.; ABE, T.; IIO, M. - Positron emission tomography in systemic lupus erythematosus : relation of cerebral vasculitis to PET findings. *Am. J. Neuroradiol.*, **4**:541-543, 1983.
- HIROHATA, S. & MIYAMOTO, T. - Elevated levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid from patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. *Arthritis Rheum.*, **33**:644-649, 1990.
- HOCHBERG, M.C.; BOYD, R.E.; AHEARN, J.M.; ARNETT, F.C.; BIAS, W.B.; PROVOST, T.T.; STEVENS, M.B. - Systemic lupus erythematosus : a review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine*, **64**:285-295, 1985.
- HOGAN, M.J.; BRUNET, D.G.; FORD, P.M.; LILICRAP, D. - Lupus anticoagulant, antiphospholipid antibodies, and migraine. *Can. J. Neurol. Sci.*, **15**:420-425, 1988.
- HOLMAN, B.L. - Functional imaging in systemic lupus erythematosus : an accurate indicator of central nervous system involvement? *Arthritis Rheum.*, **36**:193-195, 1993 [Editorial].
- HOLUBAR, K. - Terminology and iconography of lupus erythematosus : a historical vignette. *Am. J. Dermatopathol.*, **2**:239-242, 1980.
- HOPKINS, P.; BELMONT, H.M.; BUYON, J.; PHILIPS, M.; WASSMAN, G.; ABRAMSON, S.P. - Increased levels of plasma anaphylatoxin in systemic lupus erythematosus predict flares of the disease and may elicit vascular injuries in lupus cerebritis. *Arthritis Rheum.*, **31**:632-641, 1988.
- HOPKINSON, N. - Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Brit. J. Rheumatol.*, **32**:110-115, 1993.
- HOPPMANN, R.A.; PEDEN, J.G.; OBER, S.K. - Central nervous system side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch. Intern. Med.*, **151**:1309-1313, 1991.
- HOW, A.; DENT, P.B.; LIAO, S-K., DENBURG, J.A. - Antineuronal antibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **28**:789-795, 1985.
- HOYLE, C.; EWING, D.J., PARKER, A.C. - Acute autonomic neuropathy in association with lupus erythematosus systemic. *Ann. Rheum. Dis.*, **44**:420-424, 1985.
- HUCKMAN, M.S.; FOX, J., OPEL, J. - The validity of criteria for the evaluation of cerebral atrophy by computed tomography. *Radiology*, **116**:85-92, 1975.
- HUGHES, C.P. & GADO, M. - Computed tomography and aging of the brain. *Radiology*, **139**:391-396, 1981.
- HUGHES, G.R.V. - Central nervous system lupus : diagnosis and treatment. *J.Rheumatol.*, **7**:405-411, 1980.
- HUGHES, G.R.V.; HARRIS, N.N.; GHARAVI, A.E. - The anticardiolipin syndrome. *J. Rheumatol.*, **13**:486-489, 1986.
- ISENBERG, D. - Myositis in other connective tissue disorders. *Clin. Rheumatol. Dis.*, **10**:151, 1984.
- IVERSON, G.L. - Psychopathology associated with systemic lupus erythematosus : a methodological review. *Sem. Arthritis Rheum.*, **22**:242-251, 1993.

- IVERSON, G.L.; ANDERSON, K.W.; McCracken, L.M. - Research methods for investigating causal relations between SLE disease variables and psychiatric symptomatology. *Lupus*, 4:249-254, 1995.
- JABS, D.A.; MILLER, N.R.; NEWMAN, S.A.; JOHNSON, M.A.; STEVENS, M.B. - Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus. *Arch. Ophthalmol.*, 104:564-568, 1986.
- JACKSON, R. - Historical outline of attempts to classify skin lesions. *CMAJ*, 116:1165-1168, 1977.
- JACOBS, L.; KINKEL, P.R.; COSTELLO, P.B.; ALUKAL, M.K.; KINKEL, W.R.; GREEN, F.A. - Central nervous system lupus erythematosus : the value of magnetic resonance imaging. *J. Rheumatol.*, 15:601-606, 1988.
- JACOBY, R.J. & LEVY, R. - Computed tomography in the elderly. 2. Senile dementia : diagnosis and functional impairment. *Brit. J. Psychiatry*, 136:256-269, 1980.
- JACOBY, R.J.; LEVY, R.; DAWSON, J.M. - Computed tomography in the elderly: 1. The normal population. *Brit. J. Psychiatr.*, 136:249-255, 1980.
- JOHN, E.R.; PRICHEP, L.S.; FRIDMAN, J.; EASTON, P. - Neurometrics : computer assisted differential diagnosis of brain dysfunctions. *Science*, 293:162-169, 1988.
- JOHNSON, A.E.; CAVALCANTI, F.S.; GORDON, C.; NIVED, O.; PALMER, R.G.; STURFELT, G.; VINER, N.J.; BACON, P.A. - Cross-sectional analysis of the differences between patients with systemic lupus erythematosus in England, Brazil and Sweden. *Lupus*, 3:501-506, 1994.
- JOHNSON, R.T. & RICHARDSON, E.P. - The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus : a clinical-pathological study of 24 cases and review of the literature. *Medicine*, 47:337-369, 1968.
- KAELL, A.T.; SHETTY, M.; LEE, B.C.P.; LOCKSHIN, N.D. - The diversity of neurologic events in systemic lupus erythematosus : prospective clinical and computed tomographic classification of 82 events in 71 patients. *Arch. Neurol.*, 43:273-276, 1986.
- KANNEL, W.B.; GORDON, T.; SCHWARTZ, M.J. - Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. *Am J. Cardiol.*, 27: 325-346, 1971.
- KARPATKIN, S.; GARG, S.K.; SISKIND, G.W. - Autoimmune thrombocytopenic purpura and the compensated thrombocytotic state. *Am. J. Med.*, 51:1-4, 1971.
- KASNIAK, A.W.; GANON, D.C.; FOX, J.H. - Cerebral atrophy, EEG slowing age, education, and cognitive functioning in suspected dementia. *Neurology*, 29:1273-1279, 1979.
- KASSAN, S.S. & LOCKSHIN, M.D. - Central nervous system lupus erythematosus : the need for classification. *Arthritis Rheum.*, 22:1382-1385, 1979.
- KAYE, B.R.; NEUWELT, C.M.; LONDON, S.S.; DeARMOND, S.J. - Central nervous systemic lupus erythematosus mimicking progressive multifocal leucoencephalopathy. *Ann. Rheum. Dis.*, 51:1152-1156, 1992.
- KEEFFE, E.B.; BARDANA, E.J.; HARBECK, R.J.; PIROFSKY, B.; CARR, R.I. - Lupus meningitis : antibody to deoxyribonucleic-acid (DNA) and DNA : anti-DNA complexes in cerebrospinal fluid. *Ann. Intern. Med.*, 80:58-60, 1974.
- KELLEY, R.E.; GILMAN, P.B.; KOVACS, A.G. - Cerebral ischemia in the presence of lupus anticoagulant. *Arch. Neurol.*, 41:521-523, 1989.
- KELLEY, R.E.; STOKES, N.; REYS, P.; HARIK, S.I. - Cerebral transmural angiitis and ruptured aneurysm : a complication of systemic lupus erythematosus. *Arch. Neurol.*, 37:526-527, 1980.
- KELLY, M.C. & DENBURG, J.A. - Cerebrospinal fluid immunoglobulins and neuronal antibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and related conditions. *J. Rheumatol.*, 14:740-744, 1987.

- KENIK, J.G.; KROHN, K.; KELLY, R.B.; BIERMAN, M.; HAMMEKE, M.D.; HURLEY, J.A. - Transverse myelitis and optic neuritis in systemic lupus erythematosus : a case report with magnetic resonance imaging findings. **Arthritis Rheum.**, 30:947-950, 1987.
- KILLIAN, P.J., SCHNAPF, D.J., LAWLESS, O.J. - Computerized axial tomography of central nervous system lupus. **Arthritis Rheum.**, 22:628-629, 1979.
- KITAGAWA, Y.; GOTOH, F.; KOTO, A.; OKAYASU, H. - Stroke in systemic lupus erythematosus. **Stroke**, 21:1533-1539, 1990.
- KITCHING, G.B.; THOMPSON, J.R.; HASSO, A.N.; HIRST, A.E. - Angiografic demonstration of lupus cerebral phlebitis with communicating hydrocephalus. **Neuroradiology**, 14:59-63, 1977.
- KHAMASHTA, M.A.; CERVERA, P.; ASHERSON, R.A. - Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. **Lancet**, 1:1541-1544, 1990.
- KHAMASHTA, M.A.; GIL, A.; ANCIONES, B.; LAVILLA, P.; VALENCIA, M.E.; PINTADO, V.; VÁZQUEZ, J.J. - Chorea in systemic lupus erythematosus : association with antiphospholipids antibodies. **Ann. Rheum. Dis.**, 47:681-683, 1988.
- KLEMPERER, P.; POLLACK, A.D.; BAEHR, G. - Pathology of disseminated lupus erythematosus. **Arch. Pathol.**, 32:569-631, 1941.
- KLIPPEL, J.H. - Systemic lupus erythematosus : treatment-related complications superimposed on chronic disease. **J.A.M.A.**, 263:1812-1815, 1990
- KLIPPEL, J.H.; GERBER, L.H.; POLLAK, L.; DECKER, J.L. - Avascular necrosis in systemic lupus erythematosus : silent symmetrical osteonecrosis. **Am.J. Med.**, 91:221-223, 1979.
- KOLLER, W.C.; GLATT, S.L.; PERLIK, S.; HUCKMAN, M.S.; FOX, J.H. - Cerebellar atrophy demonstrated by computed tomography. **Neurology**, 31:405-412, 1981.
- KOVACS, J.A.; UROWITZ, M.B.; GLADMAN, D.D. - Dilemmas in neuropsychiatric lupus. **Rheum. Dis. Clin. North Amer.**, 19:795-813, 1993.
- KREMER, J.M.; RYNES, R.I.; BARTHOLOMEW, L.E.; RODICHOK, L.D.; PELTON, E.W.; BLOCK, E.A.; TASSINARI, R.B.; SILVER, R.J. - Non-organic non-psychotic psychopathology (NONPP) in patients with systemic lupus erythematosus. **Sem. Arthritis Rheum.**, 11:182-189, 1981.
- KUSHNER, M.J.; CHAWLUK, J.; FAZEKAS, F.; MANDELL, B.; BURKE, A.; JAGGI, J.; ROSEN, M.; REIVICH, M. - Cerebral blood flow in systemic lupus erythematosus with or without cerebral complications. **Neurology**, 37:1596-1598, 1987.
- KUSHNER, M.J. & SIMONIAN, N. - Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies, and cerebral ischemia. **Stroke**, 20:225-229, 1989
- KUSHNER, M.J.; TOBIN, M.; FAZEKAS, F.; CHAWLUK, J.; JAMIESON, D.; FREUNDLICH, B.; GRENELL, S.; FREEMAN, L.; REIVICH, M. - Cerebral blood flow variations in CNS lupus. **Neurology**, 40:99-102, 1990.
- LAGENSTEIN, I.; WILLIG, R.P.; KÜHNE, D. - Cranial computed tomography (CCT) findings in children treated with ACTH and dexamethasone : first results. **Neuropädiatrie**, 10:370-384, 1979.
- LAHITA, R.G. - Introduction. In \_\_\_\_\_ LAHITA, R.G. - **Systemic lupus erythematosus**. New York. John Wiley and Sons, 1987. p.1-3.
- LANCMAN, M.E.; MESROPIAN, H.; GRANILLO, R.J. - Chronic aseptic meningitis in a patient with systemic lupus erythematosus. **Can. J. Neurol. Sci**, 116:354-356, 1989.

- LANCMAN, M.E., POMERANIEC, C., NORSCINI, J. - Magnetic resonance imaging findings in lupus ataxia. *Acta Neurol. Scand.*, **86**:425-426, 1992.
- LAVALLE, C.; PIZARRO, S.; DRENKARD, C. - Transverse myelitis : a manifestation of systemic lupus erythematosus strongly associated with antiphospholipid antibodies. *J. Rheumatol.*, **17**:34-37, 1990.
- LEE, P.; UROWITZ, M.B.; BOOKMAN, A.A.M.; KOEHLER, B.E.; SMYTHE, H.A.; GORDON, D.A.; OGRYZLO, M.A. - Systemic lupus erythematosus : a review of 110 cases with reference to nephritis, the nervous system, infections, aseptic necrosis and prognosis. *Q. J. Med.*, **46**:1-32, 1977.
- LEE, S.H., ALTAMARINO, L.S., TOGLIA, J.U. - Cerebellar atrophy : pneumoencephalography and computerized tomography correlation. *Neuroradiology*, **16**:179-180, 1978.
- LEHMAN, T.J.A.; PALMERI, S.T.; HASTINGS, C.; KLIPPEL, J.H.; PLOTZ, P.H. - Bacterial endocarditis complicating systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, **10**:655-658, 1983.
- LeMAY, M. - Radiologic changes of the aging brain and skull. *A.J.R.*, **143**:383-389, 1984.
- de LEON, M.J.; FERRIS, S.H.; BLAU, I. - Correlations between computerised tomographic changes and behavioural deficits in senile dementia. *Lancet*, **2**:859-860, 1979.
- LESSEL, S. - The neuro-ophthalmology of systemic lupus erythematosus. *Doc. Ophthalmol.*, **47**:13-42, 1979.
- LESSEL, S. - Some ophthalmological and neurological aspects of systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, **7**:398-404, 1980.
- LEVINE, S.R. & WELCH, K.M.A. - The spectrum of neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies : lupus anticoagulants and anticardiolipin antibodies. *Arch. Neurol.*, **44**:876-883, 1987a.
- LEVINE, S.R. & WELCH, K.M.A. - Cerebrovascular ischemia associated with lupus anticoagulant. *Stroke*, **18**:257-263, 1987b.
- LI, E.K. & HO, P.C.P. - Pseudotumor cerebri in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, **16**:113-116, 1989.
- LI, E.K. & KAY, R.L.C. - Cerebral venous thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Stroke*, **22**:281-283, 1991. [Letter]
- LIEBERMAN, J.D. & SCHATTEN, S. - Treatment : disease modifying therapies. *Rheum. Dis. Clin. North Amer.*, **14**:223-243, 1988.
- LIBMAN, E. & SACKS, B. - A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Ann. Intern. Med.*, **33**:701-737, 1924.
- LIM, L.C.C.; LEE, T.E.; BOEY, M.L. - Psychiatric manifestation of systemic lupus erythematosus in Singapore. *Brit. J. Psychiatry*, **159**:520-523, 1991.
- LIM, L.C.C.; RON, M.A.; ORMEROD, I.E.C.; DAVID, J.; MILLER, D.H.; LOGSDALL, S.J.; WALPORT, M.I.; HARDING, A.E. - Psychiatric and neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Q. J. Med.*, **66**:27-38, 1988.
- LING, M.H.M.; PERRY, P.J.; TSUANG, M.T. - Side effects of corticosteroid therapy : psychiatric aspects. *Arch. Gen. Psychiatry*, **38**:471-477, 1981.
- LOCKSHIN, M.D. & KAGEN, L.J. - Meningitic reactions after azathioprine. *N. Engl. J. Med.*, **286**:1321-1322, 1972.
- LONG, A.A.; GINSBERG, J.S.; BRILL-EDWARDS, P.; JOHNSTON, M.; TURNER, C.; DENBURG, J.A.; BENSON, W.G.; CIVIDINO, A.; ANDREW, M.; HIRSH, J. - The relationship of antiphospholipid antibodies to thromboembolic disease in systemic lupus erythematosus : a cross-sectional study. *Thrombosis and Haemostasis*, **66**:520-524, 1991.

- LOVE, P.E. & SANTORO, S.A. - Antiphospholipid antibodies : anticardiolipin and lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. **Ann. Intern. Med.**, **112**:682-698, 1990.
- LUNDBERG, P.O. & WERNER, I. - Trigeminal sensory neuropathy in systemic lupus erythematosus. **Acta Neurol. Scand.**, **48**:330-340, 1972.
- LUSINS, J.O. & SZILAGYI, P.A. - Clinical features of chorea associated with systemic lupus erythematosus. **Am. J. Med.**, **58**:857-861, 1975.
- LYONS, B.E.; ENZMANN, D.R.; BRITT, R.H., OBANA, W.G.; PLACONE, R.C; YEAGER, A.S. - Short-term, high dose corticosteroids in computed tomography staging of experimental brain abscess. **Neuroradiology**, **23**:279-284, 1982.
- MACEDO, D.D.P.; MATTOS, J.P.; BORGES, T.M.M. - Mielopatia transversa e lúpus eritematoso sistêmico : registro de um caso e revisão da literatura. **Arq. Neuropsiquiatr.**, **37**:76-84, 1979.
- MARKUS, H.S. & HOPKINSON, N. - Migraine and headache in systemic lupus erythematosus and their relationship with antibodies against phospholipids. **J. Neurol.**, **239**:39-42, 1992.
- MATTIOLI, M. & REICHLIN, M. - Characterization of a soluble nuclear ribonucleoprotein antigen reactive with SLE sera. **I. Immunol.**, **107**:1281, 1971.
- MATTIOLI, M. & REICHLIN, M. - Heterogeneity of RNA protein antigens reactive with sera of patients with SLE. Description of a cytoplasmic nonribosomal antigen. **Arthritis Rheum.**, **17**:421, 1974.
- MARULLO, S.; CLAUVEL, J.P.; INTRATOR, L. - Lupoide sclerosis with antiphospholipid and antimyelin antibodies. **J. Rheum.**, **20**:747-749, 1993.
- MARTINS, J.M.; PAIVA, F.D.; PITOMBEIRA, M.S. - Lúpus eritematoso sistêmico : evolução e sobrevida de 90 casos. **Rev. Bras. Reumatol.**, **25**:225-229, 1985.
- MARTINEZ, X.; TINTORÉ, M.; MONTALBÁN, J.; ORDI, J.; VILARDELL, M.; CODINA, A. - Antibodies against gangliosides in patients with systemic lupus erythematosus and neurological manifestations. **Lupus**, **1**:299-302, 1992.
- MARX, F.W. & BARKER, W.F. - Surgical results in patients with ulcerative colitis treated with and without corticosteroids. **Am. J. Surg.**, **113**:157-164, 1967.
- MATSUKAWA, Y.; SAWADA, S.; HAYAMA, T.; USUI, H.; HORIE, T. - Suicide in patients with systemic lupus erythematosus : a clinical analysis of seven suicidal patients. **Lupus**, **3**:31-35, 1994
- MATTHAY, R.A.; SCHWARZ, M.L.; PETTY, T.L. - Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus : review of twelve cases of acute pneumonitis. **Medicine**, **54**:397-409, 1974.
- McCLUSKEY, R. - Lupus nephritis. In: **Kidney Pathology**. 1ed. New York, Appleton-Century-Crofts, 1975. p. 456-459.
- McCOMBE, P.A., McLEOD, J.G.; POLLARD, J.D.; GUO, Y-P; INGALL, T.J. - Peripheral sensorimotor and autonomic neuropathy associated with systemic lupus erythematosus. Clinical, pathological and immunological features. **Brain**, **110**:533-549, 1987.
- McCORMICK, G.F.; ZEE, C-S.; HEIDEN, J. - Cysticercosis cerebri: review of 127 cases. **Arch. Neurol.**, **39**:534-539, 1982.
- McCUNE, W. J. & GOLBUS, J. - Neuropsychiatric lupus. **Rheum. Dis. Clin. North Amer.**, **14**:149-166, 1988.
- McCUNE, W.J.; MacGUIRRE, A.; AISEN, A. - Improved identification of focal brain lesions in cerebral lupus by magnetic resonance imaging. **Arthr.Rheum.**, **28**:S23, 1985.

- McCUNE, W.J.; MacGUIRE, A.; AISEN, A.; GEBARSKI, S. - Identification of brain lesions in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus by magnetic resonance scanning. *Arthritis Rheum.*, **31**:159-166, 1988.
- McDOUGAL, B.A.; WHITTIER, F.C.; CROSS, D.E. - Sudden death after bolus steroid therapy for acute rejection. *Transpl. Proc.*, **8**:493-496, 1976.
- McHUGH, N.J.; MAYMO, J.; SKINNER, R.P.; JAMES, I.; MADDISON, P.J. - Anticardiolipin antibodies, livedo reticularis, and major cerebrovascular and renal disease in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, **47**:110-115, 1988.
- MEESE, W.; KLUGE, W.; GRUMME, T.; HOPFENMÜLLER, W. - CT evaluation of the CSF spaces of healthy persons. *Neuroradiology*, **19**:131-136, 1980.
- MEHRINGER, C.M.; HIESHIMA, G.; GRINNELL, V.S.; COBB, S.R.; ZEE, C-P.; TSAI, F.Y. - Radiologic considerations in neurocysticercosis. *Bull. Clin. Neurosci.*, **48**:24-47, 1983.
- MEYER, M.W. & WILD, J.H. - Unilateral internuclear ophthalmoplegia in systemic lupus erythematosus. *Arch. Neurol.*, **32**:487, 1975.
- MIGUEL FILHO, E.C.; PEREIRA, R.M.R.; ALMEIDA, O.P.; HIRSCH, R.; LAFER, B.; FANG, T.; BUSATTO FILHO, G.; ARRUDA, P.C.V. - Alterações neuropsiquiátricas no lúpus eritematoso disseminado (LED) : uma revisão multidisciplinar. *Rev. Paul. Med.*, **108**:174-182, 1990a.
- MIGUEL FILHO, E.C.; PEREIRA, R.M.R.; BUSATTO FILHO, G.; SHAVITT, R.G.; HIRSCH, R.; SÁ, L.C.F.; ARRUDA, P.C.V. - Alterações psíquicas no lúpus eritematoso disseminado : um estudo prospectivo multidisciplinar. *Rev. Ass. Med. Brasil.*, **36**:83-89, 1990b.
- MILLER, A.K.H.; ALSTON, R.L.; CORSELLIS, J.A.N. - Variation with age in the volumes of grey and white matter in the cerebral hemispheres of man : measurements with a image analyser. *Neuropath. Appl. Neurobiol.*, **6**:119-132, 1980.
- MILLER, D.H.; BUCHANAN, N.; BARKER, G.; MORRISSEY, S.P.; KENDALL, B.E.; RUDGE, P.; KHAMASHTA, M.; HUGHES, G.R.V.; McDONALD, W.I. - Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the central nervous system in systemic lupus erythematosus. *J. Neurol.*, **239**:460-464, 1992.
- MILLETTE, T.J. ; SUBRAMON, S.H. ; WEE, A.S. - Systemic lupus erythematosus presenting with acute demyelinating polyneuropathy. *Eur. Neurol.* **251**: 397-402, 1986.
- MINGUETTI, G. & FERREIRA, M.V.C. - Computed tomography in neurocysticercosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **46**: 936-942, 1983.
- MOMOSE, K.J.; KJELLBERG, R.N.; KLIMAN, B. - High incidence of cortical atrophy of the cerebral and cerebellar hemispheres in Cushing's disease. *Radiology*. **99**:341-348, 1971.
- MOREIRA, H.N.C.; COSTALLAT, L.T.L.; BÉRTOLO, M.B.; SAMARA, A.M. - Lúpus eritematoso sistêmico : atrofia cerebral e manifestações neuropsiquiátricas. *Rev. Bras. Reumatol.*, **31**:100-102, 1991.
- MORTIFEE, P.R.S; BEBB, R.A.; STEIN, H. - Communicating hydrocephalus in systemic lupus erythematosus with antiphospholipid antibody syndrome. *J. Rheumatol.*, **19**:1299-1302, 1992.
- NAGAOKA, S.; MATSUNAGA, K.; CHIBA, J.; ISHIGATSUBO, Y.; TANI, K. - Five cases of systemic lupus erythematosus with intracranial calcification. *Clin. Neurol.*, **22**:635-643, 1982.
- NAGAYAMA, Y.; OKAMOTO, S.; KONISHI, T.; SUZUKI, H.; HAMANAKA, H. - Cerebral berry aneurysms and systemic lupus erythematosus. *Neuroradiology*, **33**:466, 1991.
- NEWTON, P; ALDRIDGE, R.D.; LESSELS, A.M.; BEST, P.V. - Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **29**:337-343, 1986.

- NORDSTROM, D.M.; WEST, S.G.; ANDERSEN, P.A. - Basal ganglia calcifications in central nervous system lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, **28**:1412-1416, 1985.
- NOSSENT, J.C.; HOVESTADT, A.; SCHÖNFELD, D.H.W.; SWAAK, J.G. - Single-photon-emission computed tomography of the brain in the evaluation of cerebral lupus. **Arthritis Rheum.**, **34**:1397-1403, 1991.
- O'CONNOR, J.F. - Psychosis associated with systemic lupus erythematosus. **Ann. Intern. Med.**, **51**:526-536, 1959.
- O'CONNOR, P. - Diagnosis of central nervous system lupus. **Can. J. Neurol. Sci.**, **15**:257-260, 1988.
- OMDAL, R.; HENRIKSEN, O.A.; MELLGREN, S.I.; HUSBY, G. - Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus. **Neurology**, **41**:808-811, 1991.
- OMDAL, R.; MELLGREN, S.I.; HUSBY, G. - Clinical neuropsychiatric and neuromuscular manifestations in systemic lupus erythematosus. **Scand. J. Rheumatol.**, **17**:113-117, 1988.
- OMDAL, R.; SELSETH, B.; KLØW, N.E.; HUSBY, G.; MELLGREN, S.I. - Clinical neurological, electrophysiological, and cerebral CT scan findings in systemic lupus erythematosus. **Scand. J. Rheumatol.**, **18**:283-289, 1989.
- ORMEROD, I.E.C.; ROBERTS, R.C.; du BOULAY, E.P.G.H.; McDONALD, W.I.; CALLANAN, M.M.; HALLIDAY, A.M.; JOHNSON, G.; KENDALL, B.E.; LOGSDALE, S.J.; MacMANUS, D.G. - NMR in multiple sclerosis and cerebral vascular disease. **Lancet**, **2**:1334-1335, 1984.
- OSBORN, A.G. - Infections of the brain and its linings. In: \_\_\_\_ **Diagnosis Neuroradiology**. 1ed. St. Louis, Mosby, 1994, p.680-694.
- OSTROV, S.G.; QUENCER, R.M.; GAYLIS, N.B.; AUTUMN, R. - Cerebral atrophy in systemic lupus erythematosus : steroid or disease induced phenomenon. **A.J.N.R.**, **3**:21-23, 1982
- PAIVA, F.D.; MARTINS, J.M.; PAIVA, A.M.C.G.; PITOMBEIRA, M.S. - Diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico em uma área tropical. **Rev. Bras. Reumatol.**, **25**:181-183, 1985.
- PARNASS, S.M.; GOODWIN, J.A.; PATEL, D.V.; LEVINSON, D.J.; REINHARD, J.D. - Dural sinus thrombosis : a mechanism for pseudotumor cerebri in systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, **14**:152-155, 1987.
- PEDERSEN, H. ; GYLDENSTED, M.; GYLDENSTED, C. - Measurement of the normal ventricular system and supratentorial subarachnoid space in children with computed tomography. **Neuroradiology**, **17**: 231-237, 1979.
- PENDER, M.P. & CHALK, J.B. - Connective tissue disease mimicking multiple sclerosis. **Aust. N. Z. J. Med.**, **19**:469-472, 1989.
- PENN, A.S. & ROWAN, A.J. - Myelopathy in systemic lupus erythematosus. **Arch. Neurol.**, **18**:337-349, 1968.
- PETRI, M. & GENOVESE, M. - Incidence of and risk factors for hospitalizations in systemic lupus erythematosus : a prospective study of the Hopkins Lupus Cohort. **J. Rheumatol.**, **19**:1559-1565, 1992.
- PETZ, L.D.; SHARP, G.C.; COOPER, N.R.; IRVIN, W.S. - Serum and cerebral spinal fluid complement and serum autoantibodies in systemic lupus erythematosus. **Medicine**, **50**:259-275, 1971.
- PINCHING, A.J.; TRAVERS, R.L.; HUGHES, G.R.V.; JONES, T.; MOSS, S. - Oxygen-15 brain scanning for detection of cerebral involvement in systemic lupus erythematosus. **Lancet**, **1**:898-900, 1978.
- PISTINER, M.; WALLACE, D.J.; NESSIM, S.; METZGER, A.L.; KLINENBERG, J.R. - Lupus erythematosus in the 1980s : a survey of 570 patients. **Semin. Arthritis Rheum.**, **21**:55-64, 1991.
- PROVENZALE, J.M. ; BARBORIAT, D.P.; ALLEN, N.B. ; ORTEL, T.L. - Patients with antiphospholipid autoantibodies. CT and MR findings of the brain. **A. J. R.**, **167**:1573-1578, 1996.

- QUAGLIATO, E.M.A.B. - Forma epiléptica da cisticercose encefálica. Campinas, 1987. Tese - Doutorado - Universidade Estadual de Campinas.
- RAIL, D.L. & PERKIN, G.D. - Computerized tomographic appearance of hypertensive encephalopathy. *Arch. Neurol.*, 37:310-311, 1980.
- RAYMOND, A.A. ; SAMAD, S.A. ; CHIN, C.N. ; KONG, N.C. - Brain calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 5: 1238, 1996.
- RECHTHAND, E.; CORNBLATH, D.R.; STERN, B.J.; MEYERHOFF, J.O. - Chronic demyelinating polyneuropathy in systemic lupus erythematosus. *Neurology*, 34:1375-1377, 1984.
- REINITZ, E.; HUBBARD, D.; ZIMMERMAN, R.D. - Central nervous system disease in systemic lupus erythematosus : axial tomographic scan as an aid to differential diagnosis. *J. Rheumatol.*, 11:252-253, 1984.
- RESENDE, C.; SANGA, N.M.S.; PASCHOALOTTI, A.L.H.; ZERBINI, C.A.F. - Manifestações neurológicas no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev. Paul. Med.*, 105:289-293, 1987.
- REVEILLE, J.D.; BARTOLUCCI, A.; ALARCON, G.S. - Prognosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 33:37-48, 1990.
- REVELEY, M.A. - Ventricular enlargement in schizophrenia - The validity of computerised tomographic findings. *Brit. J. Psychiatry*, 147:233-240, 1985.
- RICHLIN, C.T.; CHABOT, R.J.; ALPER, K.; BUYON, J.; BELMONT, H.M.; ROUBEY, R.; ABRAMSON, S.B. - Quantitative electroencephalography : a new approach to the diagnosis of cerebral dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 35:1330-1342, 1992.
- RICHTENS, A. & ROWE, D.J.F. - Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsant drugs. *Brit. Med. J.*, 4:73-76, 1970.
- ROBBINS, M.L.; KORNGUTH, S.E.; BELL, C.L.; KALINKE, T.; ENGLAND, D.; TURSKI, P.; GRAZIANO, F.M. - Antineurofilament antibody evaluation in neuropsychiatric lupus erythematosus : combination with anticardiolipin antibody assay and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.*, 31:623-631, 1988.
- ROBBINS, W.C.; HOLMAN, H.R.; DEICHER, H. - Complement fixation with cell nuclei and DNA in lupus erythematosus. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 96:575-579, 1957.
- ROCHA, O.M. - Pesquisa de imunocomplexos, fração C3 do sistema complemento e IgG em LCR de pacientes com LES : subsídios para o diagnóstico de envolvimento neurológico. São Paulo, 1983. Mestrado - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
- ROGERS, M.P.; WATERHOUSE, E.; NAGEL, J.S.; ROBERTS, N.W.; STERN, S.H.; FRASER, P.; PARTRIDGE, R.; MURAWSKI, B.; KHOSHBIN, S.; HOLMAN, B.L.; SCHUR, P.H.; LIANG, M.H. - I-123 iofetamine SPECT scan in systemic lupus erythematosus patients with cognitive and other minor neuropsychiatric symptoms : a pilot study. *Lupus*, 1:215-219, 1992.
- ROSNER, S.; GINZLER, E.M.; DIAMOND, H.S.; WEINER, M.; SCHLESINGER, M.; FRIES, J.F.; WASNER, C.; MEDSGER Jr., T.A.; ZIEGLER, G.; KLIPPEL, J.H.; HADLER, N.M.; ALBERT, D.A.; HESS, E.V.; SPENCER-GREEN, G.; GRAYZEL, A.; WORTH, D.; HAHN, B.H.; BARNETT, E.V. - A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II- Causes of death. *Arthritis Rheum.*, 25:612-617, 1982.
- RUBBERT, A.; MARIENHAGEN, J.; PIRNER, K.; MANGER, B.; GREBMEIER, J.; ENGELHARDT, A.; WOLF, F.; KALDEN, J.R. - Single-photon-emission computed tomography analysis of cerebral blood flow in the evaluation of central nervous system involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 36:1253-1262, 1993.

- RUBIN, L.A.; UROWITZ, M.B.; GLADMAN, D.D. - Mortality in systemic lupus erythematosus : the bimodal pattern revisited. *Q. J. Med.*, 55:87-98, 1985.
- RUMACK, C.M.; GUGGENHEIM, M.A.; FASULES, J.W.; BURDICK, D. - Transient positive posictal computed tomographic scan. *J. Pediatr.*, 97:263-264, 1980.
- RUPPERT, G.B. & BARTH, W.F. - Tolectin-induced aseptic meningitis. *J.A.M.A.*, 67:245, 1981.
- SABATTINI, L. - Evaluation and measurement of the normal ventricular and subarachnoid spaces by CT. *Neuroradiology*, 23:1-5, 1982.
- SANDERS, E.A.C.M. & LOGENHUIS, L.A.H. - Cerebral vasculitis as presenting symptom of systemic lupus erythematosus. *Acta Neurol. Scand.*, 74:75-77, 1986.
- SATO, E.I.; NATOUR, J.; MARTINELLI, V.P.L.; ASSIS, L.S.S.; FARÃO, S.R.; MEDEIROS, E.L.; ATRA, E. - Seguimento clínico e laboratorial de 132 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev. Bras. Reumatol.*, 31:57-62, 1991.
- SATO, E.I.; SILVA, L.S.M.; ANDRADE, L.E.C.; ATRA, E. - Incidência de infecção em pacientes com nefrite lúpica grave em tratamento com pulsoterapia com metilprednisolona ou ciclofosfamida. *Rev. Bras. Reumatol.*, 34:303-308, 1994.
- SATO, E.I.; VIEIRA, A.L.S.; POCHNI, A.C.; HUEY, C.C.; SILVA, C.O.; TREVISANI, V.F.M.; ATRA, E. - Fatores prognósticos no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev. Bras. Reumatol.*, 35:235-241, 1995.
- SCHARF, I.; NAHIR, M.; HEMLI, J. - Transverse myelitis with systemic lupus erythematosus. *J.Neurol.*, 215:231-232, 1977.
- SCHARRE, D.; PETRI, M.; ENGMAN, E.; DeARMOND, S. - Large intracranial arteritis with giant cells in systemic lupus erythematosus. *Ann. Int. Med.*, 104:661-662, 1986.
- SCHEIBEL, M.E.; LINDSAY, R.D.; TOMIYASU, U. - Progressive dendritic changes in aging human cortex. *Exp. Neurol.*, 47:392-403, 1975.
- SCHNEEBAUM, A.B.; SINGLETON, J.D.; WEST, S.G.; BLODGETT, J.K.; ALLEN, L.G.; CHERONIS, J.C.; KOTZIN, B.L. - Association of psychiatric manifestations with antibodies to ribosomal P proteins in systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.*, 90:54-62, 1991.
- SCHOTT, A.M.; COLSON, F.; TEBIB, J.; NOËL, E.; BOUVIER, M. - Imagerie en résonance magnétique et neurolupus. *Rev. Rhum.*, 57:785-790, 1990.
- SCHUB, H.S.; AHMANN, P.A.; STEELE, J.R.; HOFFMAN, J.C. - Transient diffuse computed tomographic scan enhancement in multifocal seizures. *Am. J. Dis. Child.*, 135:799-801, 1981.
- SEILBOLD, J.R.; BUCKINGHAM, R.B.; MEDSGER, T.A.; KELLY, R.H. - Cerebrospinal fluid immune complexes in systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Sem. Arthr. Rheum.*, 12:68-76, 1982.
- SELEZNICK, M.J. & FRIES, J.F. - Variables associated with decreased survival in systemic lupus erythematosus. *Sem. Arthritis Rheum.*, 21:73-80, 1991.
- SELIGMANN, M. & MILGROM, F. - Mise en évidence par la fixation du complement de la reaction entre acid desoxyribonucleique et serum de malades atteints de lupus érythémateaux disséminé. *CR Acad. Sci.*, 245:1472-1475, 1957.
- SERGEANT, J.S.; LOCKSHIN, M.D.; KLEMPNER, M.S.; LIPSKY, B.A. - Central nervous system disease in systemic lupus: therapy and prognosis. *Am J. Med.*, 58:644-654, 1975.
- SEWELL, K.L.; LIVNEH, A.; ARANOW, C.B.; GRAYZEL, A.I. - Magnetic resonance imaging versus computed tomographic scanning in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.*, 86:625-626, 1989.

- SHELLEY, W.B. & CRISSEY, T. - **Classics in clinical dermatology**. Springfield Illinois, Charles C.Thomas Co., 1953. p.65-69.
- SHIOZAWA, Z.; YOSHIDA, M.; KOBAYASHI, K.; TSUNODA, S.; MANO, T. - Superior sagittal sinus thrombosis and systemic lupus erythematosus. **Ann. Neurol.**, **20**:272, 1986 [Letter].
- SHORTALL, E.; ISENBERG, D.; NEWMAN, S.P. - Factors associated with mood and mood disorders in SLE. **Lupus**, **4**:272-279, 1995.
- SIBBITT Jr, W.L.; BROOKS, W.M.; HASELER, L.J.; GRIFFEY, R.H.; FRANK, L.M.; HART, B.L.; SIBBITT, R.R. - Spin-spin relaxation of brain tissue in systemic lupus erythematosus : a method for increasing the sensitivity of magnetic resonance imaging for neuropsychiatric lupus. **Arthritis Rheum.**, **38**:810-818, 1995.
- SIBBITT Jr, W.L. & SIBBITT, R.R. - Magnetic resonance spectroscopy and positron emission tomography scanning in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, **19**:851-868, 1993.
- SIBBITT Jr., W.L.; SIBBITT, R.R.; GRIFFEY, R.H.; ECKEL, C.; BANKHURST, A.D. - Magnetic resonance and computed tomographic imaging in the evaluation of acute neuropsychiatric disease in systemic lupus erythematosus. **Ann. Rheum. Dis.**, **48**:1014-1022, 1989.
- SIBLEY, J.T.; OLSZYNSKI, W.P.; DECOTEAU, W.E.; SUNDARAM, M.B. - The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, **19**:47-52, 1992.
- SIEGEL, M.; HOLLEY, H.L.; LEE, S.L. - Epidemiologic studies on systemic lupus erythematosus : comparative data for New York City and Jefferson County, Alabama, 1956-1965. **Arthritis Rheum.**, **13**:802-812, 1970.
- SIEGEL, M & LEE, S.L - The epidemiology of systemic lupus erythematosus. **Sem. Arthritis Rheum.**, **3**:1-54, 1973.
- SILBERBERG, S.H.; & LATIES, A.M. - Increased intracranial pressure in disseminated lupus erythematosus. **Arch. Neurol.**, **29**:88-90, 1973.
- SILBERSTEIN, S.L.; BARLAND, P.; GRAYZEL, A.L. - Pulmonary dysfunctions in systemic lupus erythematosus : prevalence, classification and correlation with other organ involvement. **J. Rheumatol.**, **7**:185-195, 1980.
- SINGER, J. & DENBURG, J.A.; Ad Hoc Neuropsychiatric Lupus Workshop Group : Diagnostic criteria for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, **17**:1397-1402, 1990. [Workshop report].
- SINGH, R.R.; PRASAD, K.; KUMAR, A.; MISRA, A.; PADMAKUMAR, K.; MALAVIYA, N. - Cerebellar ataxia in systemic lupus erythematosus. **Ann. Rheum. Dis.**, **47**:954-956, 1988.
- SMALL, P.; MASS, M.F.; KOHLER, P.F.; HARBECK, R.J. - Central nervous system involvement in SLE : diagnostic profile and clinical features. **Arthritis Rheum.**, **20**:869-878, 1977.
- SMITH, C.A. & PINALS, R.S. - Optic neuritis in systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.**, **9**:963-966, 1982.
- SMITH, C.D. & CYR, M. - The history of lupus erythematosus : from Hippocrates to Osler. **Rheum. Dis. Clin. North Amer.**, **14**:1-14, 1988.
- STIMMLER, M.M.; COLETTI, P.M.; QUISMORIO, F.P. - Magnetic resonance imaging of the brain in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. **Sem. Arthritis Rheum.**, **22**:335-349, 1993.
- STUDENSKI, S.; ALLEN, N.B.; CALDWELL, D.S.; RICE, J.R.; POLISSON, R.P. - Survival in systemic lupus erythematosus. A multivariate analysis of demographic factors. **Arthritis Rheum.**, **30**:1326-1333, 1987.
- SUZUKI, Y.; KITAGAWA, Y.; MATSUOKA, Y.; FUKUDA, J.; MIZUSHIMA, Y. - Severe cerebral and systemic necrotizing vasculitis developing during pregnancy in a case of SLE. **J. Rheumatol.**, **17**:1408-1411, 1990.
- SYNEK, V.; REUBEN, J.R.; GAWLER, J.; du BOULAY, G.H. - Comparison of the measurements of the cerebral ventricles obtained by CT scanning and pneumoencefalography. **Neuroradiology**, **17**:149-151, 1979.

- TABACHNIK-SCHOR, N.F. & LIPTON, S.A. - Association of lupuslike anticoagulant and nonvasculitic cerebral infarction. *Arch. Neurol.*, **43**:851-852, 1986.
- TAN, E.M.; COHEN, A.S.; FRIES, J.F.; MASI, A.T.; McSHANE, D.J.; ROTHFIELD, N.F.; SCHALLER, J.G.; TALAL, N.; WINCHESTER, R.J. - The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **25**:1271-1277, 1982.
- TAN, R.F.; GLADMAN, D.D.; UROWITZ, M.B.; MILNE, N. - Brain scan diagnosis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, **37**:357-362, 1978.
- TAN, E.M. & KUNKEL, H.G. - Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.*, **96**:464-471, 1966.
- THE BOSTON COLLABORATIVE DRUG SURVEILLANCE PROGRAM - Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **13**:694-698, 1972.
- TRENTHAM, D.E. - Berry aneurysms and lupus. *N. Engl. J. Med.*, **295**:114, 1976.
- TSOKOS, G.C.; TSOKOS, M.; Le RICLE, N.G.H.; KLIPPEL, J.H. - A clinical and pathologic study of cerebrovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Sem. Arthritis Rheum.*, **16**:70-78, 1986.
- UEMURA, E. & HARTMANN, H.A. - RNA content and volume of nerve cell bodies in human brain. I. Prefrontal cortex in aging normal and demented patients. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **37**:487-496, 1978.
- UHL, M.D.; WERNER, B.E.; ROMANO, T.J.; ZIDAR, B.L. - Normal pressure hydrocephalus in a patient with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, **17**:1689-1692, 1990.
- UROWITZ, M.B.; BOOKMAN, A.A.; KOEHLER, B.E.; GORDAN, D.A.; SMYTHE, H.A.; OGRYZLO, M.A. - The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.*, **60**:221-225, 1976.
- VARNEY, N.R.; ALEXANDER, B.; PHARM, D.; MacINDOE, J.H. - Reversible steroid dementia in patients without steroid psychosis. *Am. J. Psychiatry*, **141**:369-372, 1984.
- VÁZQUEZ-CRUZ, J.; TRABOULSSI, H.; RODRÍGUEZ-DE LA SERNA, A.; GELI, C.; ROIG, C.; DIAZ, C. - A prospective study of chronic or recurrent headache in systemic lupus erythematosus. *Headache*, **30**:232-235, 1990.
- VERMESS, M.; BERNSTEIN, R.M.; BYDDER, G.M.; STEINER, R.E.; YOUNG, I.R.; HUGHES, G.R.V. - Nuclear magnetic resonance (NMR) imaging of the brain in systemic lupus erythematosus. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **7**:461-467, 1983.
- VERN, B.A. & BUTLER, M. - Transient thalamic hypodensity in lupus erythematosus with generalized seizures. *Neurology*, **33**:1081-1083, 1983.
- VIDAILHET, M.; PIETTE, J.C.; WESCHLER, B.; BOUSSER, M.G.; BRUNET, P. - Cerebral venous thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Stroke*, **21**:1226-1231, 1990.
- VOLKOW, N.D.; WARNER, N.; MCINTYRE, R.; VALENTINE, A. - Cerebral involvement in systemic lupus erythematosus. *Am. J. Physiol. Imaging*, **3**:91-98, 1988.
- XIE, X.K. & TANG, L.O. - Observation on anti-brain antibody in serum of 110 epileptics. *Chin. Med J.*, **103**:71-75, 1990.
- WALLACE, D.J.; PODELL, T.E.; WEINER, J.M.; KLINENBERG, J.R.; FOROUZESH, S.; DUBOIS, E.L. - Systemic lupus erythematosus: survival patterns. Experience with 609 patients. *J.A.M.A.*, **245**:934-938, 1981.
- WALLENFANG, T.; BOHL, J.; KRETZCHMAR, K. - Evolution of brain abscess in the cats. Formation of the capsule and resolution of the brain edema. *Neurosurg. Rev.*, **3**:101-111, 1980.

- WARD, M.M. & POLISSON, R.P. - A meta-analysis of the clinical manifestations of older-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **32**:1226-1232, 1989.
- WARD, M.M. & STUDENSKI, S. - The time course of acute psychiatric episodes in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, **18**:535-539, 1991.
- WARREN, R.W. & KREDICH, D.W. - Transverse myelitis and acute central nervous system manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **27**:1058-1060, 1984.
- WATERS, W.E. & O'CONNOR, P.J. - Prevalence of migraine. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **38**:613-616, 1975.
- WEKSLER, B.B. & LEHANY, A.M. - Naproxen-induced recurrent aseptic meningitis. *D.I.C.P.*, **25**:1183-1184, 1991.
- WEINER, D.K. & ALLEN, N.B. - Large vessel vasculitis of the central nervous system in systemic lupus erythematosus : report and review of the literature. *J. Rheumatol.*, **18**:748-751, 1991.
- WELSBY, P. & SMITH, C. - Recurrent sterile meningitis as a manifestation of systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Infect. Dis.*, **9**:149-150, 1977.
- WEST, S.G. - Neuropsychiatric lupus. *Rheum. Dis. Clin. North Amer.*, **20**:129-158, 1994.
- WEYAND, C. - Diagnostic, prognostic and therapeutic aspects of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Klin. Wochenschr.*, **68** :55-63, 1990.
- WINFIELD, J.B.; BRANNER, C.M.; KOFFLER, D. - Serologic studies in patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system dysfunction. *Arthritis Rheum.*, **21**:289-294, 1978.
- WINFIELD, J.B.; SHAW, M.; SILVERMAN, L.M.; EISENBERG, R.A.; WILSON III, H.A.; KOFFLER, D. - Intrathecal IgG syntheses and blood-brain barrier impairment in patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system dysfunction. *Am. J. Med.*, **84**:837-844, 1983.
- WILSON, H.A.; WINFIELD, J.B.; LAHITA, R.G.; KOFFLER, D. - Association of IgG anti-brain antibodies with central nervous system dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **22**:458-462, 1979.
- WONG, K.L.; WOO, E.K.W.; YU, Y.L.; WONG, R.W.S. - Neurological manifestations of systemic lupus erythematosus : a prospective study. *Q. J. Med.*, **81**:853-870, 1991.
- WYSENBEEK, A.J.; LEIBOVICI, L.; ZOLDAN, J. - Acute central nervous system complications after pulse steroid therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, **17**:1695-1696, 1990.
- YANCEY, C.L.; DOUGHTY, R.A.; ATHREYA, B.H. - Central nervous system involvement in childhood systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **24**:1389-1395, 1981.
- YANG, W.T.; DALY, B.D.; LI, E.K.; HUTCHINSON, R. - Cranial computed tomography in the assessment of neurological complications in critically ill patients with systemic lupus erythematosus. *Anaesth. Intens. Care*, **21**:400-404, 1993.
- ZEE, C-S.; SEGALL, H.D.; BOSWELL, W.; AHMADI, J.; NELSON, M.; COLLETTI, P. - MR imaging of neurocysticercosis. *J. Comp. Assist. Tomogr.*, **12**:927-934, 1988.
- ZERBINI, C.A.F.; FIDELIX, T.S.A.; RABELLO, G.D. - Recovery from transverse myelitis of systemic lupus erythematosus with steroid therapy. *J. Neurol.*, **233**:488-489, 1986.
- ZIMMERMANN III, B.; SPIEGEL, M.; LALLY, E.V. - Cryptococcal meningitis in systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthr. Rheum.*, **22**:18-24, 1992.
- ZVAIFLER, N.J. & BLUESTEIN, H.G. - The pathogenesis of central nervous system manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **25**:862-866, 1982.