

PRINCIPAIS SINAIS E MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS DA LÚPUS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

João Cássio Rebouças Saldanha Filho¹; Geovana Pereira Braga Batista²; João Gustavo Machado Miranda³; Lorrany Pereira Barros⁴; Isabela Carvalho Gobbi⁵; Cristhiano Chiovato Abdala⁶

¹Graduando em Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), Goiânia, Goiás. ²Graduando em Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), Goiânia, Goiás. ³Graduando em Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), Goiânia, Goiás. ⁴Graduando em Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), Goiânia, Goiás. ⁵Graduando em Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), Goiânia, Goiás. ⁶Pós-graduado em psiquiatria e neurologia, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Goiás.

DOI: 10.47094/IICOLUBRAIS2022/26

PALAVRAS-CHAVE: Lúpus. Neuropsiquiátrico. Sinais Clínicos.

ÁREA TEMÁTICA: Outras

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica e inflamatória crônica caracterizada pelo envolvimento de diversos órgãos e sistemas e pela produção de auto-anticorpos. Evolui com manifestações clínicas polimórficas, com períodos de melhoras e pioras (1,8). Ocorre uma desregulação do sistema imune, sendo que essa disfunção envolve linfócitos T e B do sistema imune adaptativo, elementos do sistema imune inato como monócitos e células dendríticas, deficiências do sistema complemento e ainda alterações no processo de morte celular por apoptose. Consequentemente, há perda da tolerância imune a vários autoantígenos, produção de auto-anticorpos e deposição de complexos imunes nos tecidos, determinado inflamação e lesão em diversos órgãos e sistemas (1). No LES há influência de fatores genéticas, ambientais e de mecanismos epigenéticos. O diagnóstico do LES baseia-se preenchendo os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) necessitando de 11 critérios clínicos para o diagnóstico (8).

Por ser uma doença multissistêmica a LES possui como uma das suas manifestações clínicas o envolvimento do sistema nervoso já identificados desde o século XIX, quando foi descrita pela primeira vez por Kaposi e Osler em um paciente LES com pleurisia, pneumonia, função neurológica perturbada e progressão rápida para a morte (8). A partir dessa descrição, ficou claro a presença das manifestações neuropsiquiátricas do LES (NPLES) na qual o corpo pode ser atacado e danificado as células do cérebro e da coluna vertebral (12). Esse dano pode fazer com uma pessoa tenha convulsões, dores de cabeça crônicas, confusão e psicose. Além disso as manifestações psiquiátricas do LES são consideradas uma apresentação grave da doença.

Com tudo isso, esse estudo tem o objetivo de analisar as manifestações neuropsiquiátricas que incluem uma variedade de focais, difusa, central, periférica, psiquiátrica, isolada, complexa, simultânea e sinais e sintomas sequenciais (8). O objetivo do artigo é enumerar as principais manifestações neuropsiquiátricas relacionadas em casos de lúpus, seus principais efeitos e relações.

METODOLOGIA

O objetivo do artigo é enumerar as principais manifestações neuropsiquiátricas relacionadas em casos de lúpus. Para isso, realizou-se uma revisão bibliográfica de 21 artigos na plataforma Pubmed, usando a pesquisa “lupus and neuropsychiatric”, filtrando os trabalhos dos últimos 10 anos (2012 – 2022), ensaios clínicos, meta-análises, estudos controlados aleatórios, e revisões sistemáticas. Além disso, foram descartados os artigos que não possuíam relação com o tema após leitura completa. Assim, 11 trabalhos forneceram os dados para realização dessa revisão.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA OU RESULTADOS E DISCUSSÕES

Dos 21 artigos selecionados para a revisão, 11 apresentaram relação com o tema (2–12). Destes, 4 discutiram as manifestações clínicas neuropsiquiátricas do LES, abordando as doenças difusas (5,7,8,10), como depressão e psicose, e as doenças focais, como acidente vascular encefálico e mielite transversa. Os artigos convergem na ideia de que a depressão é o transtorno psiquiátrico mais frequente do NPLES.

Três artigos abordam a relação da autoimunidade com a NPLES (3,4,6). Eles tentaram traçar um perfil dos anticorpos relacionados e o uso deles como biomarcadores para a doença. Porém, os anticorpos que marcam uma manifestação psiquiátrica da LES também marcam essas manifestações desassociadas da doença, então não são suficientes, ainda, para fazer o diagnóstico laboratorial da NPLES. Os anticorpos mais relacionados com a NPLES são os

antifosfolípidios (aPL) e os antirribossomais-P (anti-RP), potenciais marcadores de eventos cerebrovasculares e de psicose, respectivamente.

Um artigo faz uma abordagem genética da NPLES (2). Ele concluiu que há relevância, para a NPLES, os genótipos homozigotos FCgR III-A 158 FF, heterozigotos FCgR III-B NA1/2 e homozigotos ITGAM rs1143679 HH. Eles representam polimorfismos nas vias de depuração dos complexos imunológicos, que são alterações potenciais causadoras de NPLES.

Um artigo relaciona o NPLES com o TDAH (9). Este foi considerado como uma das manifestações neuropsiquiátricas do LES, com as seguintes características: pacientes com lúpus e com TDAH possuíam, em média, dez dos sintomas diagnósticos para a neurodiversidade, além de expressarem sintomas mais aumentados.

Em se tratando de uma abordagem medicamentosa, um estudo alegou auxílio no tratamento da NPLES pela ciclofosfamida associada com corticoesteroides (12). Outro, o estudo que relacionou o NPLES com o TDAH, relatou melhora dos sintomas com o uso de N-acetilcisteína (9).

A nível biomolecular, um artigo trouxe uma breve introdução à relação entre o papel da septina 7 na fisiopatologia do NPLES (11).

CONSIDERAÇÕES FINAIS OU CONCLUSÃO

Os artigos, como um todo, abordam as manifestações neuropsiquiátricas da Lúpus, bem como suas causas, tratamentos e repercussões. De início, percebe-se que esse segmento da doença possui as apresentações mais devastadoras, incluindo sintomas que variam desde um caráter

difuso até um caráter pontual. O primeiro é caracterizado por psicoses e depressão, enquanto o segundo é exemplificado pelo acidente vascular cerebral e pela mielite transversa.

Ademais, foi encontrado, nos artigos, que pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico (LES-NP) apresentam sintomas aumentados de Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), encontrando neles, em média, até 10 sintomas diagnósticos para o transtorno. Além disso, em mais de um estudo, foi pontuado que esses indivíduos podem desenvolver quadros de agravamento de déficits cognitivos acentuados, comprometendo a coordenação visomotora, a atenção, a função executiva, a aprendizagem visual, a memória e a fluência fonética. Entretanto, embora muitos estudos apontem diversos acometimentos neuropsiquiátricos da doença, foi identificado em algumas pesquisas que a depressão é o transtorno mais frequente de todos.

Dessa forma, viu-se que o LES-NP é capaz de gerar variadas repercussões no organismo. Para sintetizar, foi encontrado que a doença pode gerar disfunção cognitiva, estado confusional agudo, distúrbios do movimento, doença cerebrovascular, psicose, além de convulsões, cefaleias crônicas e neuropatia craniana.

Outro ponto insinuado foi a relação entre o desenvolvimento do LES-NP e o seu aspecto genético. Nesse sentido, foi relatado que os mecanismos de risco e surgimento da doença são pouco conhecidos, mas, dentre eles, está o polimorfismo genético, a respeito do qual já foram descobertos genes relacionados à LES-NP, como os genótipos FcgRIIIa, FcgRIIIb e ITGAM. O estudo mostra que existem polimorfismos ligados aos complexos imunológicos da doença, que se revelam como potenciais alterações para a maior suscetibilidade de surgir casos de LES-NP.

Por fim, encontrou-se que a ciclofosfamida, quando associada aos corticosteroides, pode contribuir para o tratamento do LES-NP, de modo que a ciclofosfamida apresentou alta eficiência para a melhora dos casos, prevenindo recaídas.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

Novak GV. Características do lúpus eritematoso sistêmico de acordo com o intervalo de tempo entre o primeiro sinal ou sintoma e diagnóstico: um estudo multicêntrico brasileiro. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2022.

Ho RC, Ong H, Thiaghu C, Lu Y, Ho CS, Zhang MW. Genetic variants that are associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*. 2016 Mar 1;43(3):541–51.

Ho RC, Thiaghu C, Ong H, Lu Y, Ho CS, Tam WW, et al. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Vol. 15, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier; 2016. p. 124–38.

Su YJ, Cheng TT, Chen CJ, Chiu WC, Chang WN, Tsai NW, et al. The association among antioxidant enzymes, autoantibodies, and disease severity score in systemic lupus erythematosus: Comparison of neuropsychiatric and nonneuropsychiatric groups. *Biomed Res Int*. 2014;2014.

Mikdashi JA. Altered functional neuronal activity in neuropsychiatric lupus: A systematic review of the fMRI investigations. Vol. 45, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. W.B.

Saunders; 2016. p. 455–62.

Sciascia S, Bertolaccini ML, Roccatello D, Khamashta MA, Sanna G. Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Neurol.* 2014 Sep 1;261(9):1706–14.

Zabala A, Salgueiro M, Sáez-Atxukarro O, Ballesteros J, Ruiz-Irastorza G, Segarra R. Cognitive impairment in patients with neuropsychiatric and non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. Vol. 24, *Journal of the International Neuropsychological Society.* Cambridge University Press; 2018. p. 629–39.

Sciascia S, Bertolaccini ML, Baldovino S, Roccatello D, Khamashta MA, Sanna G. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Overview on classification criteria. Vol. 12, *Autoimmunity Reviews.* 2013. p. 426–9.

Garcia RJ, Francis L, Dawood M, Lai ZW, Faraone S v., Perl A. Brief report: Attention deficit and hyperactivity disorder scores are elevated and respond to N-Acetylcysteine treatment in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2013 May;65(5):1313–8.

Palagini L, Mosca M, Tani C, Gemignani A, Mauri M, Bombardieri S. Depression and systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Lupus.* 2013 Apr;22(5):409–16.

Wang X, Fei F, Qu J, Li C, Li Y, Zhang S. The role of septin 7 in physiology and pathological disease: A systematic review of current status. Vol. 22, *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* Blackwell Publishing Inc.; 2018. p. 3298–307.

Fernandes Moça Trevisani V, Castro AA, Ferreira Neves Neto J, Atallah ÁN. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2013.