

## PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES COGNITIVAS EM UMA POPULAÇÃO COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO.

### *PREVALENCE OF COGNITIVE DISORDERS IN A SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS POPULATION.*

Sergey **LERNER**<sup>1</sup>, Carlos Roberto O. **BORGES**<sup>1</sup>, Carlos Eduardo P. **CARDOSO**<sup>1</sup>, Carlos Roberto **CARON**<sup>1</sup>, Cecília Neves V. **KREBS**<sup>1</sup>, Bruno **PEROTTA**<sup>1</sup>, Thelma Larocca **SKARE**<sup>1</sup>, Marília Barreto G. **SILVA**<sup>1</sup>, Odery **RAMOS FILHO**<sup>1</sup>, Ana Cristina Lira **SOBRAL**<sup>1</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1377

Lerner S, Borges CRO, Cardoso CEP, Caron CR, Krebs CNV, Perotta B, Skare TL, Silva MBG, Ramos Filho O, Sobral ACL. Prevalência de Alterações Cognitivas em uma População com Lupus Eritematoso Sistêmico. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2015;73(2)42-45.

**RESUMO** - Objetivo: estudar a prevalência de alterações cognitivas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) comparando-a com a de população saudável. Métodos: Foram aplicados 168 questionários a 84 pacientes portadores de LES e 84 controles. O questionário era composto da escala de Beck para depressão, mini-mental e escala de Hamilton para ansiedade, assim como determinação da percepção da saúde global através de escala visual analógica. Dados clínicos e demográficos foram coletados dos prontuários. Resultados: Pacientes com LES mostraram resultados significativamente inferiores no mini-mental ( $p=0,0065$ ) do que os controles. Esta diminuição mostrou correlação com o grau de ansiedade ( $p=0,002$ ), mas não com o de depressão (0,06). Observou-se também correlação entre alteração do mini-mental e percepção global de saúde ( $p=0,03$ ). Conclusão: Pacientes com LES têm mais alterações cognitivas que a população normal. O grau dessas alterações está associado ao grau de ansiedade e percepção global de saúde.

**DESCRITORES** - Lúpus Eritematoso Sistêmico, Cognição, Ansiedade, Depressão.

### INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma colagenose multissistêmica, crônica que pode afetar, entre outros órgãos, o sistema nervoso central. <sup>(1)</sup> Esta é uma doença de causa multifatorial, na qual atuam fatores genéticos, ambientais e hormonais e que tende a eclodir em fases de estresse psicológico. <sup>(1)</sup> O LES pode se manifestar com mal estar geral, fadiga, erupções cutâneas, artrites, linfonodomegalias, serosites, nefrites, envolvimento cardíaco, renal e de sistema nervoso. <sup>(1)</sup>

As manifestações neuro-psiquiátricas são encontradas em mais de 75% dos pacientes com LES. <sup>(2)</sup> Aqui são incluídas síndromes do sistema nervoso como meningite asséptica, desordens vasculares, coréia, cefaléia, mielopatias, psicoses, convulsões etc. Psicoses e convulsões fazem parte dos critérios

classificatórios do *American College of Rheumatology* para diagnóstico desta entidade. <sup>(2)</sup> Todavia achados de SNC mais sutis como distúrbios cognitivos, estresse, distúrbios de memória e de humor podem ser encontrados em maior porcentagem de pacientes. Embora muito desses achados possam ser explicados pela situação de doença a que estes pacientes estão submetidos, alguns estudos têm demonstrado que eles guardam correlação com o perfil de auto-anticorpos apresentados (principalmente anticorpos linfocitotóxicos, anti-P e anticardiolipinas) e grau de atividade da doença. <sup>(3,4)</sup>

Este estudo foi feito com o objetivo de analisar a prevalência de distúrbios cognitivos em pacientes com LES procurando eventuais associações com distúrbios de humor (estresse e depressão) e com a percepção global da saúde pelo paciente.

**METODOLOGIA**

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local e todos os pacientes assinaram consentimento livre e esclarecido para o mesmo.

Foram estudados 84 pacientes com LES e 84 controles saudáveis (acompanhantes de pacientes) pareados para idade e sexo. Este número de pacientes de LES representa a amostra que frequentou o ambulatório de reumatologia de abril a agosto de 2007 e que concordou em participar do estudo. Todos os pacientes de LES preenchem 4 critérios classificatórios do *American College of Rheumatology* para esta enfermidade.<sup>(1)</sup> Nenhum deles tinha doença neurológica ou alterações metabólicas que pudesse interferir com os resultados.

Pacientes e controles foram submetidos a questionários com dados demográficos (para coleta de dados de idade, sexo, raça, estado civil, nível de instrução e tempo de doença), avaliação do estado cognitivo através do instrumento mini-mental<sup>(5)</sup> e medidas de estado de humor para depressão e ansiedade através de questionários aplicados pelo examinador. Para medida de depressão usou-se a escala de Beck<sup>(6)</sup> e para a medida de ansiedade usou-se a escala de Hamilton.<sup>(7)</sup>

A escala de Beck é composta por 21 itens, sendo possível em cada um deles uma resposta cujo escore varia de 0 a 4 (ausente, leve, moderada e grave), permitindo quantificar a intensidade do sintoma. Esta escala avalia os diversos sintomas ou atitudes que usualmente estão presentes na depressão, independentemente da sua causa. Dentre estas questões, existem itens relacionados com humor, pessimismo, insatisfação, auto-crítica, irritabilidade, alterações de peso, dificuldades para o trabalho, fadiga, preocupações com a saúde, alterações de libido, entre outras.

A escala de ansiedade de Hamilton consta de 14 itens graduados de 0 a 4, indo, portanto de 0 a 56 e é usada para avaliar o grau de intensidade de ansiedade generalizada (somática e psíquica).

A seguir os pacientes foram convidados a medir a seu estado geral de saúde através de escala visual analógica de 0 a 10, sendo a nota 0 atribuída ao pior estado de saúde e a 10 ao melhor.

Os dados obtidos foram estudados por tabelas de frequência e contingência utilizando-se dos testes de qui-quadrado, Fischer (para estudos de associação de variáveis nominais) e teste t (para estudo de associação de variáveis numéricas) e teste de Spearmann (para estudos de correlação) com auxílio do *software Graph Pad Prism 4.0*. Significância adotada de 5%.

**RESULTADOS**

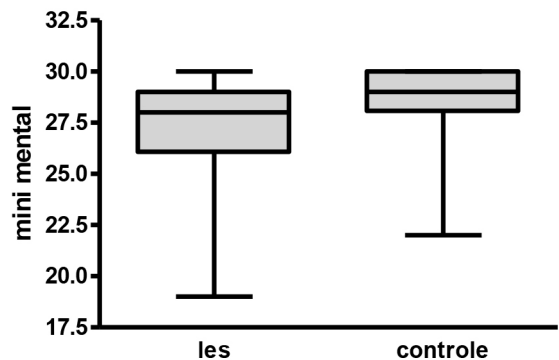
O resultado da análise dos dados obtidos para pareamento das amostras encontra-se na tabela 1.

QUADRO 1. DADOS DEMOGRÁFICOS DAS AMOSTRAS DE PACIENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E CONTROLE

VARIÁVEL	LES	CONTROLE	P	TESTE
Sexo	84M	83m:1H	1,0	Fisher
Idade	16 a 53 anos 35,43±9,94	15 a 73 36,51±10,96	0,79	Teste t
Etnia	Branco 51; Negros 7; Pardos 10; Asiáticos 4 Sem dados 12	Branco 43, Negros 6; Pardos 7; Asiáticos 2 Sem dados-26	0,92	Qui quadrado
Estado civil	Solteiro 21 Casado 47 Divorciado 6 Viúvo 1 Sem dados 9	Solteiro 11 Casado 47 Divorciado 5 Viúvo 6 Sem dados- 15	0,08	Qui quadrado
Escolaridade	1º completo 18 2º completo 30 3º completo 5	1º completo 30 2º completo 15 3º completo 3	0,016	Qui quadrado
Tempo de doença (anos)	1 a 20 anos Média de 6,1±4,5	-	-	-

O resultado do mini-mental nos pacientes com LES mostrou valores entre 19 e 30 com média de 27,3±2,7; nos controles oscilou entre 22 e 30 com média de 28,3±1.9 (p= 0,0137; teste t). Figura 1.

FIGURA 1: COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DO MINI MENTAL ENTRE PACIENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES) E CONTROLES



O desempenho em acertos dos pacientes com LES no mini-mental foi de 98% em orientação; 98% em retenção; 72,2% em atenção e cálculo; 79,3% em memória e 85,7% em linguagem e práxis.

Os pacientes com LES apresentaram valores médios na escala de depressão de Beck de 13,4±10,4; no que se refere à escala de ansiedade de Hamilton encontrou-se uma média de 19,02 ±10,6. Figuras 2 e 3.

FIGURA 2- RESULTADO DA ESCALA DE BECK PARA DEPRESSÃO EM 84 PACIENTES COM LES.

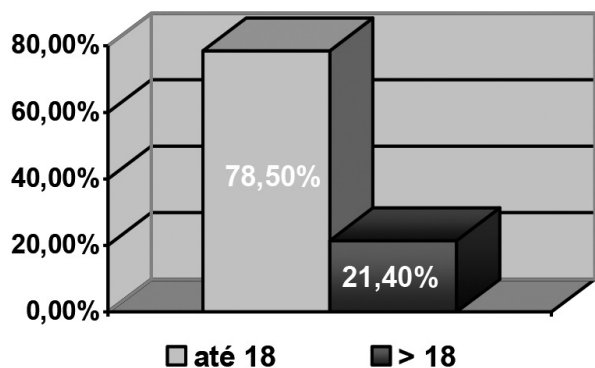
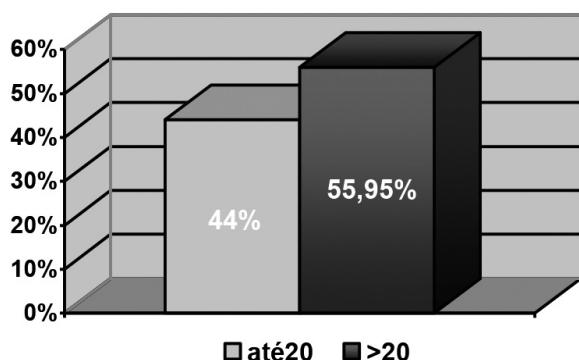


FIGURA 3- RESULTADO DA ESCALA DE HAMILTON PARA ANSIEDADE EM 84 PACIENTES COM LES.



Ao se estudar as variações do resultado do mini-mental em relação aos estados de depressão pela escala de Beck e ansiedade pela escala de Hamilton, não se encontrou correlação com o grau de depressão ( $p=0,06$ ; teste de Spearman) e correlação positiva com estado de ansiedade ( $p=0,0025$ ; teste de Spearman).

A percepção de estado global de saúde nos pacientes com LES variou entre 0 e 10 com média de  $7,5 \pm 2,21$ . O estudo da associação entre o resultado do mini-mental e a percepção de saúde global mostrou correlação positiva ( $p=0,03$ ,  $r=0,23$ ; teste de Spearman).

## DISCUSSÃO

À medida que os pacientes com LES vêm apresentando maior sobrevida, as manifestações neuropsiquiátricas do mesmo têm se tornando um problema crescente (1). Embora o lúpus neuropsiquiátrico compreenda uma série de síndromes complexas, as alterações cognitivas são algumas das mais comuns e contribuem de maneira significativa para perda de qualidade de vida do paciente. Muitas dessas manifestações mais discretas nem sempre são devidamente apreciadas pelo médico por serem secundadas, em importância, pelas outras manifestações mais graves da doença.

Dada a pleora de manifestações do lúpus neu-

ropsiquiátrico é praticamente impossível que exista um único mecanismo etiopatogênico envolvido. Existem correlações estabelecidas com determinados auto-anticorpos como o anti P-ribossomal e com o anti-receptor de NMDA. (3,4) Recentemente Omdal e cols demonstraram que os anticorpos contra receptor de NMDA estão associados à perda de memória recente e da capacidade de aprendizado. (8) A participação de lesões vasculares causadas por processos inflamatórios (vasculites) e trombóticos (pela síndrome do anticorpo antifosfolípide secundária) ou, ainda, por vasculopatias secundárias a hipertensão e aterogênese acelerada são elementos contribuintes. (9) Mediadores pró inflamatórios como interleucina (IL)-6, IL-2, IL-10, TNF- $\alpha$  e a metaloproteínase (MMP) -9 têm sido implicados em ruptura da barreira hemato-encefálica favorecendo a migração linfocitária para tecidos cerebrais. (9) O uso de determinados medicamentos, principalmente os corticosteróides podem colaborar para a sua ocorrência. (9) Além disto, a existência de uma situação de estresse, criada pela percepção de portar uma doença grave, pode estar associada à ocorrência de distúrbios cognitivos.

Um estudo recente analisando outros 14 estudos caso-controle sobre disfunção cognitiva em pacientes com LES sem manifestações neuropsiquiátricas óbvias mostrou que ela aparece em 11 a 54% dos pacientes; que na maioria são subclínicas e que não têm um padrão específico. (10) Hanly e cols, ao acompanharem pacientes com LES por 5 anos, demonstraram que só 20% dos pacientes com distúrbios cognitivos leves vieram a desenvolver manifestações neuropsiquiátricas bem evidentes e que 19% deles, resolveram esta disfunção. (11) Outros investigadores confirmaram que o desempenho cognitivo não prediz a ocorrência subsequente de outras manifestações neuropsiquiátricas. (12,13)

Os resultados deste estudo nos mostram que os pacientes lúpicos apresentam uma pontuação menor no mini-mental do que a população controle apesar de possuírem uma escolaridade mais alta do que esses. O grau de alteração cognitiva encontrado neste trabalho guardou correlação direta com a percepção global da saúde pelo próprio paciente e com o nível de ansiedade por ele demonstrado. Não foi possível estabelecer correlação com o grau de depressão. Interessantemente, a falta de associação entre disfunção cognitiva e depressão também foi observada por Waterloo e cols. (14) A dissociação entre prejuízo cognitivo e depressão também foi descrita por Peralta e Ramirez, os quais, contrariamente aos nossos achados, não a relacionaram com ansiedade, mas, sim, com medidas de estresse diário. (2)

Embora os resultados deste estudo não permitam estabelecer uma relação causal entre alterações cognitivas e distúrbios do humor ele demonstra claramente que estes aspectos estão associados e que devem ser trabalhados pelo médico que assiste o paciente numa tentativa de oferecer ao paciente um tratamento completo.

Lerner S, Borges CRO, Cardoso CEP, Caron CR, Krebs CNV, Perotta B, Skare TL, Silva MBG, Ramos Filho O, Sobral ACL. Prevalence of Cognitive Disorders in a Systemic Lupus Erythematosus Population. *Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2015;73(2):42-45.*

**ABSTRACT** - Objective: To study the prevalence of cognitive impairment in a group of systemic lupus erythematosus (SLE) patients comparing them with normal population. Methods: We applied 168 questionnaires to 84 lupus patients and 84 controls. The questioner included demographic date, Beck scale for depression, mini-mental, Hamilton scale for anxiety as well as determination of global health state by analogical visual scale. Results: Patients with SLE scored significantly lower in mini-mental as controls ( $p=0,0065$ ). This results showed a correlation with the degree of anxiety ( $p=0,002$ ) but not with depression ( $0,006$ ). We also observed correlation between mini-mental results and global health perception ( $p=0,003$ ). Conclusion: Patients with SLE have more cognitive impairment than normal population. The degree of such alterations is related with the degree of anxiety and global perception of health.

**KEYWORDS** - Erythematosus, Systemic, Cognition, Anxiety, Depression.

## REFERÊNCIAS

1. Skare TL. Lupus Eritematoso sistêmico. In Skare TL. *Reumatologia: princípios e prática*. 2ª Ed., 2007, Ed Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.110-123.
2. Peralta- Ramirez MI, Coín-Mejías MA, Jimenez Alonso J, Ortega-Centeno N, Callejas-Rubio JL, Caracuel-Romero A, Pérez-García M. Stress as predictor of cognitive functioning in lupus. *Lupus* 2006; 15:858-64.
3. Kowal C, DeGiorgio LA, Lee JL, Edgar MA, Huerta PT, Volpe BT, Diamond B. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc Nat Acad Sci* , 2006,103:19.854-9.
4. Strous RD, Shoenfeld Y. Behavioral changes in systemic lupus erythematosus are of an autoimmune nature. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 592-3.
5. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. A practical method for grading the cognitive state for clinician. *J Psychiatr Res* 1975, 12; 189-98.
6. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571.
7. Hamilton, M. - The Assessment of Anxiety States by Rating. *Br J Med Psychol*, 32:50-55, 1959.
8. Omdal R, Brokstad K, Waterloo K, Koldingsnes W, Jonsson R, Mellgren SI. Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors. *Eur J Neurol* 2005; 12: 392-8
9. Hanly JG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin N Am* 2005, 31: 273-98.
10. Denburg SD, Dernburg JA. Cognitive dysfunction and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2003; 12:883-90.
11. Hanly JG, Cassel K, Fisk JD. Cognitive function in systemic lupus erythematosus: result of 5 year longitudinal study. *Arthritis & Rheum.* 1997; 40: 1142-3.
12. Waterloo K, Omdal R, Husby G, Mellgren SI. Neuropsychological function in systemic lupus erythematosus: a five year longitudinal study. *Rheumatology* 2002; 41: 411-5.
13. Carlomagno S, Migliaresi S, Ambrose L, Sannino M, Sanges G, Di Iorio G. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a follow up study. *J Neurol* 2000; 247:273-9.
14. Waterloo K, Omdal R, Mellgren SI, Husby G. Neuropsychological function in systemic lupus erythematosus: comparison with chronic whiplash patients. *Eur J Neurol.* 1997;4:171-7.