

Comprometimento da habilidade verbal no lúpus eritematoso sistêmico juvenil

Maria Carolina dos Santos¹, Eunice Mitiko Okuda², Marcos Vinícius Ronchezel³, Elaine Pires Leon⁴, Vilma S. Trindade⁵, Wanda Alves Bastos⁶, Silvana B. Sacchetti⁷

RESUMO

Introdução/Objetivo: Avaliar a frequência do comprometimento da habilidade verbal e possíveis fatores associados em pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ). **Pacientes e Métodos:** Estudo transversal de 36 crianças e adolescentes com LESJ, de um grupo de 57 pacientes, do Ambulatório de Reumatologia do Departamento de Pediatria e Clínica Médica da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Por ocasião do diagnóstico e do estudo, foram analisados aspectos epidemiológicos, clínicos, socioeconômicos e de escolaridade. Os pacientes foram submetidos a testes cognitivos e exames laboratoriais, e foram avaliadas medidas de atividade da doença (SLEDAI) e do dano cumulativo (SLICC-DI) e o tratamento com corticoesteróide. Os pacientes foram submetidos a testes cognitivos (escalas Weschler de inteligência: WISC III e WAISS III), e os resultados foram avaliados de acordo com os aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos. **Resultados:** A média de idade ao diagnóstico foi de $11,2 \pm 2$ anos, a idade na época do estudo de $15,4 \pm 4,7$ anos, com 89% do sexo feminino. Houve predomínio de pacientes da classe socioeconômica C (61,1%). O comprometimento cognitivo detectado nesses pacientes foi frequente (58,3%), sendo o comprometimento da habilidade verbal um dos domínios cognitivos mais constantes. Encontrou-se associação do comprometimento da habilidade verbal com baixa condição socioeconômica e dano cumulativo ($P < 0,05$), mas não com atividade da doença, presença de autoanticorpos e dose de corticoesteróide ($P > 0,05$). **Conclusões:** Alteração da habilidade verbal é frequente no LESJ e está associada à condição socioeconômica e ao dano cumulativo, devendo ser suspeitada e investigada, principalmente por se tratar de pacientes pediátricos, para que não haja comprometimento da qualidade de vida na fase adulta. Como não está relacionado à atividade da doença ou à presença de autoanticorpos, deve ser sempre avaliado na presença ou não desses fatores. Da mesma forma, deve-se avaliar independentemente das doses de corticoesteróide por não haver associação.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico, cognição, criança, adolescente, testes cognitivos.

INTRODUÇÃO

Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ) é uma doença inflamatória, crônica, autoimune, de caráter multissistêmico, que acomete pacientes com menos de 16 anos.

O comprometimento neuropsiquiátrico é uma manifestação determinante da morbidade e mortalidade no lúpus eritematoso

sistêmico (LES), e inclui as alterações cognitivas cuja prevalência situa-se entre 14% e 91%.¹ Essa grande variação se deve aos diferentes critérios utilizados para o diagnóstico desse comprometimento e às diferentes condições socioeconômicas dos pacientes.^{1,2}

A partir da publicação de Carbotte *et al.* em 1986, passou-se a avaliar, de modo mais sistemático, a prevalência do distúrbio cognitivo no LES.³

Recebido em 26/03/2009. Aprovado, após revisão, em 02/06/2010. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Departamento de Pediatria, Disciplina de Reumatologia.

1. Pós-graduanda da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, nível de doutorado, área de concentração Pediatria; Mestre em Pediatria pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

2. Médica-assistente do Serviço de Reumatologia do Departamento de Pediatria e Puericultura da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Doutora em Pediatria pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

3. Doutor em Medicina pela UNIFESP (EPM). Professor Assistente do Serviço de Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria e Puericultura da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

4. Membro do Laboratório de Imunidade Humoral da Faculdade de Medicina da USP.

5. Doutora em Imunologia pelo Instituto de Ciências da USP. Especialista do Laboratório da Faculdade de Medicina da USP; Coordenadora da Unidade II do Laboratório de Imunidade Humoral da Faculdade de Medicina da USP.

6. Médica Consultora do Serviço de Reumatologia do Departamento de Pediatria e Puericultura da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Cofundadora do Serviço de Reumatologia do Departamento de Pediatria e Puericultura da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

7. Responsável pelo serviço de Reumatologia do Departamento de Pediatria e Puericultura da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Doutora em Pediatria.

Correspondência para: Maria Carolina dos Santos. Av. Nossa Sra. de Assunção, 675, Bloco E, apto. 122. CEP 05359-001. Vila Butantã, São Paulo, SP, Brasil. Tel: 55 (11) 37352547/(11) 96588290, Fax: 55 (11) 37352547. E-mail- carolls@uol.com.br.

Em 1999, o American College of Rheumatology (ACR) Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature elaborou definições de 19 síndromes neuropsiquiátricas do LES e estabeleceu recomendações de natureza clínica, laboratorial, técnicas de imagem e testes cognitivos para o diagnóstico das disfunções cognitivas.⁴ O ACR Nomenclature and Case Definitions for Neuropsychiatric Lupus Syndromes definiu comprometimento cognitivo como disfunção de um ou mais dos seguintes domínios: atenção simples ou complexa, memória, processamento visual/espacial, linguagem, raciocínio, velocidade psicomotora e funções executoras, comprovada por testes.⁴

Estima-se prevalência da disfunção cognitiva no LES em adultos entre 12% e 80%⁴⁻⁸ e entre 22% e 95% na faixa etária pediátrica.^{9,10} Essa ampla variabilidade é justificada pela complexidade na definição do comprometimento cognitivo e pela diversidade demográfica e clínica do lúpus. O diagnóstico do comprometimento cognitivo requer profissional especializado, tempo e custo elevado, o que pode dificultar sua identificação.

A disfunção cognitiva é reportada nos pacientes lúpicos adultos em casos isolados e pequenas séries,⁴⁻⁸ mas existem poucos estudos em pacientes com LESJ.⁹⁻¹¹

Existe uma combinação de fatores físicos e biosociais relacionados ao meio e à terapêutica do lúpus que colocam o paciente sob maior risco para o desenvolvimento de alterações psicológicas, tais como mudança de humor, amplificação de problemas neuróticos prévios e potencialização ou desencadeamento de disfunções cognitivas preexistentes.^{12,13}

O comprometimento cognitivo do lúpus pode acarretar impacto negativo nas atividades escolares e no trabalho, porém essa situação nem sempre é reconhecida na prática clínica. Esse distúrbio pode apresentar-se com intensidade variável e mostrar-se flutuante na evolução do lúpus.¹² Em geral, não é progressivo, exceto nos casos em que estão presentes anticorpos antifosfolípidos; nesses pacientes, evidenciou-se comprometimento mais acentuado da habilidade verbal.^{9,13}

O objetivo deste estudo é avaliar a frequência do comprometimento da habilidade verbal e os possíveis fatores que interferem no seu aparecimento, em pacientes portadores de LESJ.

PACIENTES E MÉTODOS

Cinquenta e sete pacientes com diagnóstico de LESJ estavam em acompanhamento nos ambulatórios de reumatologia do Departamento de Pediatria ou da Clínica Médica da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo no período de outubro de 2004 a dezembro de 2006. Como critérios de inclusão, foram levados em conta preenchimento de quatro ou mais critérios de classificação de LES do ACR,¹⁴ início de doença abaixo dos

16 anos (LESJ) e tempo mínimo de acompanhamento, desde o diagnóstico até a realização do estudo, de pelo menos quatro meses. Foram considerados critérios de exclusão presença de comprometimento neurológico antes do diagnóstico do LESJ ou recusa na aplicação dos testes cognitivos.

Trinta e seis pacientes foram incluídos no estudo; 11 não aderiram e dez recusaram-se ou não puderam realizar os testes.

Aspectos clínicos e laboratoriais foram analisados no momento do estudo e do diagnóstico do LES, obtidos a partir dos registros retrospectivos em prontuário, e incluíram: sexo, idade, comprometimentos cutaneomucoso, articular, hematológico, seroso, renal e de sistema nervoso. Os exames sorológicos realizados na época do diagnóstico no Laboratório Central da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo incluíram: detecção dos autoanticorpos (anticorpos antinucleares – FAN), por imunofluorescência, utilizando como substrato células epiteliais humanas-Hep II, anticorpos anti-DNA dupla-hélice (anti-dsDNA) e antifosfolípidos (anticardiolipina IgG e/ou IgM e/ou anticoagulante lúpico em duas ocasiões, com intervalo médio de 12 semanas).

No momento do estudo, avaliaram-se nível de escolaridade dos pais, nível socioeconômico da família, idade atual do paciente, tempo de duração da doença, exames laboratoriais, aspectos terapêuticos, grau de atividade da doença, índice de dano cumulativo do LES e alterações cognitivas.

O nível de escolaridade dos pais, classe social e renda familiar (número de salários mínimos) foram avaliados de acordo com os critérios de classificação socioeconômica do Brasil (www.abep.org.br).²⁰ O critério de classificação socioeconômica do Brasil permite a segmentação da população em classes (A1, A2, B1, A2, C, D, E), por meio de uma pontuação que considera a posse de determinados itens de consumo (poder aquisitivo) e o grau de instrução do chefe de família. A classe A₁ corresponde à classe socioeconômica mais alta e a classe E, à mais baixa.

Os exames laboratoriais foram realizados à época da avaliação cognitiva no laboratório de investigação médica (LIM/17) da Disciplina de Reumatologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e incluíram: imunofluorescência indireta em células HEp-2 e *Chritidia luciliae* para detecção respectivamente de FAN e anticorpos anti-dsDNA; ELISA para a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos (cardiolipina IgG e IgM); *Western blot* utilizando fração ribossômica isolada de hepatócitos de rato para detecção de anticorpos antiproteína P ribossomal (por ELISA e confirmados por *immunoblotting*), dosados e anticoagulante lúpico no Laboratório Central da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Calculou-se a dose cumulativa de corticoesteróide (prednisona oral e pulsoterapia com metilprednisolona – MTP

intravenosa) administrada desde o diagnóstico até a época do estudo. Considerou-se dose baixa a equivalente à dose fisiológica (até 5 mg/m² de superfície corpórea/dia de prednisona) e, acima disso, dose alta.¹⁷ Verificou-se o tempo de uso de doses não fisiológicas desde o diagnóstico até o momento do estudo.

O grau de atividade e o dano cumulativo do LES foram avaliados à época da aplicação dos testes cognitivos pelas escalas SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) e SLICC-DI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index), respectivamente.^{18,19}

A avaliação cognitiva baseou-se na aplicação das escalas Wechsler de inteligência, consideradas padrão-ouro internacional; a escolha da escala foi feita de acordo com a faixa etária: WISC-III (Wechsler Intelligence Scale for Children – Third edition), para a faixa etária entre 6 e 16 anos e 11 meses, e WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale – Third edition), para pacientes acima de 17 anos, administradas individualmente.^{15,16} O WISC-III e o WAIS-III são testes cognitivos, padronizados e validados para crianças e adolescentes brasileiros. O grupo controle foi formado por 590 crianças e adolescentes, que foram agrupados de acordo com a faixa etária, provenientes de um banco de dados da Faculdade de Psicologia da Universidade Federal de Minas Gerais.

As escalas Wechsler são compostas por subtestes para diferentes capacidades e estão agrupadas para avaliar a capacidade verbal e a capacidade de execução, cuja somatória configura a escala global total. Para cada subteste avaliado, deu-se uma pontuação (score bruto), a partir da qual foram obtidos os pontos ponderados que, somados, determinaram os índices fatoriais e o coeficiente de inteligência (QI).

Para descrever o desempenho do paciente, os resultados dos QI e os índices fatoriais foram colocados em faixas e comparados com uma distribuição normal, resultando em uma classificação categórica: QI ≥ 130: muito superior, QI entre 120 e 129: superior, QI entre 110 e 119: médio superior, QI entre 90 e 109: médio, QI entre 80 e 89: médio inferior (comprometimento cognitivo leve), QI entre 70 e 79: limítrofe (comprometimento cognitivo moderado) e QI ≤ 69: extremamente baixo (comprometimento cognitivo grave).

Como o objetivo do estudo foi avaliar o comprometimento da habilidade verbal, focamos a avaliação no QI verbal e no índice fatorial verbal.

O projeto e seu termo de consentimento livre e esclarecido foram submetidos ao Comitê de Ética Médica da Irmandade da Casa de Misericórdia de São Paulo e ambos foram aprovados (Projeto nº 396/04). Todos os pacientes ou seus representantes legais assinaram termo de consentimento esclarecido.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o software SPSS for Windows, versão 14,0. Para a análise estatística univariada, recorreu-se aos testes de qui-quadrado e exato de Fisher para a comparação de dados categóricos; para as variáveis quantitativas, foram utilizados teste T para amostras independentes e análise de variância (ANOVA). Considerou-se o nível de significância em 0,05.

RESULTADOS

Trinta e seis pacientes portadores de LESJ foram avaliados, sendo 32 (89%) do sexo feminino. Na época do diagnóstico, a média da idade dos pacientes foi de 11,2 ± 2 anos, variando de 6 a 14,6 anos. No momento da sua inclusão no estudo e da avaliação neuropsicológica, a idade dos pacientes foi de 15,4 ± 4,7 anos, variando de 6 a 25,6 anos. O tempo de duração da doença foi de 4,3 ± 0,4 anos. Em 50% dos casos, os pais tinham ensino fundamental incompleto. Em relação à avaliação socioeconômica, observamos que a maioria das famílias pertencia a classes socioeconômicas mais baixas: classes C (61,1%) e D (19,4%), estando o restante dividido da seguinte forma: 2,8% dos pacientes pertenciam à classe A e, à classe B1, 13,9% (Tabela 1).

Tabela 1

Aspectos demográficos e socioeconômicos de 36 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil

Sexo feminino: N (%)	32 (89%)	
Idade ao diagnóstico da doença lúpica (anos): média ± DP	11,2 ± 2	
Tempo de duração da doença (anos): média ± DP	4,3 ± 0,4	
Idade à avaliação neuropsicológica (anos): média ± DP	15,4 ± 4,7	
Escolaridade dos pais: N (%)	Ensino fundamental incompleto	18 (50%)
	Ensino fundamental completo ou médio incompleto	12 (33,3%)
	Ensino médio completo ou superior incompleto	5 (13,9%)
	Superior completo	1 (2,8%)
Classes socioeconômicas: N (%)	Classe A	1 (2,8%)
	Classe B1	1 (2,8%)
	Classe B2	5 (13,9%)
	Classe C	22 (61,1%)
	Classe D	7 (19,4%)

A manifestação clínica mais frequente foi cutaneomucosa (81%), seguida pela articular (70%). O comprometimento renal esteve presente em 64%, hematológico em 61%, serosite em 34% e fenômenos tromboembólicos em 17% dos casos. Observou-se comprometimento do sistema nervoso em seis casos (16%), sendo quatro casos com crises convulsivas e dois com distúrbio de comportamento.

No momento do estudo, dentre os 36 pacientes, os anticorpos antifosfolídeos estiveram presentes em aproximadamente 30%, com discreto predomínio de anticorpos anticardiolipina IgG. Entre os pacientes com comprometimento da habilidade verbal, 36% apresentaram anticorpos antifosfolídeos e predominantemente da classe IgG (31%). Entre os pacientes com comprometimento de sistema nervoso, somente nos dois com distúrbio de comportamento houve positividade de anticorpo antifosfolídeo. Positividade para anticorpo anti-dsDNA e anti-P ribossomal foi observada em 25% e 8% dos casos, respectivamente.

Em relação ao tratamento, todos os pacientes receberam corticoesteróide, sendo que a dose cumulativa, em média, foi de 27,3g (0,5g a 123,8g); a dose de corticoesteróide administrada à época dos testes cognitivos variou de 0 a 35 mg/dia (15 ± 9,4 mg). A duração do tratamento com corticoesteróide desses pacientes variou de 2,4 a 158 meses (34 ± 35,9 meses). A média da dose total administrada por via oral (desde o início do uso de corticoesteróide até a época da avaliação cognitiva) foi de 15,4g ± 13g e a administrada sob a forma de pulsoterapia intravenosa, 9,7 ± 11,1 g. A média do tempo de uso de corticoesteróide administrado em dose acima da fisiológica foi de 24,7 ± 32,2 meses.

Em relação à atividade da doença, a média do SLEDAI foi 4,8 ± 5,3 e a do índice de dano cumulativo, SLICC-DI, foi de 1,5 ± 1,3.

A média do índice de habilidade verbal foi significativamente menor no segundo grupo quando comparada àquela observada no grupo controle. No grupo de pacientes, a média desse índice foi de 88,9 ± 21,3, enquanto no grupo controle foi de 108,5 ± 25,9 (P = 0,01). Ao se fazer segmentação dos pacientes pela faixa etária, acima e abaixo de 10 anos, observou-se que a média do índice que avalia a habilidade verbal foi menor nos pacientes com idade superior a 10 anos do que no grupo controle com a mesma faixa de idade.

Disfunção cognitiva ocorreu em 58,3% dos 36 pacientes avaliados. A velocidade de processamento foi pouco afetada, enquanto as frequências do comprometimento da habilidade verbal, funções executoras, atenção e concentração foram semelhantes entre pacientes e controles. Da mesma forma, não se encontrou grave disfunção cognitiva nos pacientes avaliados.

Na análise univariada, não se observou associação entre disfunção da habilidade verbal e idade ao diagnóstico ou tempo de duração da doença lúpica (P > 0,05). Encontrou-se diferença estatisticamente significativa quando se relacionou baixa renda familiar com habilidade verbal (P = 0,02) dos pacientes (Tabela 2). Não se verificou associação da disfunção cognitiva com os autoanticorpos: anti-dsDNA dupla-hélice, antifosfolídeos e antiproteína P ribossomal (P > 0,05) (Tabela 3).

A presença de atividade de doença detectada por SLEDAI elevado não se correlacionou com o comprometimento da habilidade verbal (P > 0,05), mas com o dano cumulativo (SLICC-DI) (P = 0,02) (Tabela 4).

Tabela 2

Comprometimento da habilidade verbal e aspectos demográficos e socioeconômicos em 36 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil

	Comprometimento		P
	Ausência	Presença	
Tempo de duração da doença (anos): média ± DP	50,3 ± 63,7	55,7 ± 47,4	0,78
Idade ao diagnóstico da doença lúpica (anos): média ± DP	129,9 ± 21,7	140,5 ± 28,2	0,21
Idade à avaliação neuropsicológica (anos): média ± DP	178,2 ± 56,5	195,8 ± 57,0	0,36
Escolaridade dos pais (número de anos na escola): média ± DP	7,7 ± 3,2	6,4 ± 2,8	0,21
Classe socioeconômica: N (%)	Classe A	0	0,52
	Classe B1	0	
	Classe B2	1 (7%)	
	Classe C	10 (66%)	
	Classe D	4 (27%)	
Renda familiar (número de salários mínimos): média ± DP	2,9 ± 1,2	2,2 ± 0,86	0,02

(ANOVA).

Tabela 3

Comprometimento da habilidade verbal e presença de autoanticorpos em 36 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil

Presença de autoanticorpos	Habilidade verbal comprometida	
	%	P
Anti-DNA dupla-hélice	35,7	0,52
Antifosfolípídeo	35,7	0,85
Anticardiolipina IgG	30,8	0,82
Anticardiolipina IgM	23,1	0,83
Anticoagulante lúpico	23,1	0,66
Anticorpo antiproteína P ribossomal	13,3	0,51

(Teste qui-quadrado).

Tabela 4

Comprometimento da habilidade verbal no Lúpus e atividade de doença (SLEDAI), dano cumulativo (SLICC-DI) e uso de corticoesteróide em 36 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil

	Habilidade verbal		
	Alterada	Normal	P
Média do SLEDAI ± DP	5,0 ± 5,8	4,5 ± 4,7	0,38
Média de SLICC-DI ± DP	1,7 ± 1,7	1,3 ± 0,7	0,02
Média da dose atual de corticoesteróide (mg)	15,4	15,2	0,63
Média da dose cumulativa de corticoesteróide (g)	28,0	25,3	0,97
Dose total administrada por via oral (g)	13,4	18,0	0,52
Média da dose total de corticoesteróide sob a forma de pulsoterapia (g)	14,6	9,8	0,94
Número de pulsos de metilprednisolona	2,7	2,7	0,84
Média do tempo de uso de corticoesteróide (meses)	26,2	35,6	0,90
Média do tempo de corticoesteróide em dose não fisiológica (meses)	20,5	30,6	0,78
Média do tempo de duração da doença (meses)	46,2	60,8	0,63

DP: desvio-padrão; (ANOVA).

A habilidade verbal não foi influenciada pelo tratamento com corticoesteróide, seja em relação à dose, à forma de administração, ao tempo de uso ou ao tempo de dose superior à fisiológica ($P > 0,05$) (Tabela 4).

DISCUSSÃO

As manifestações clínicas do comprometimento neuropsiquiátrico do LESJ variam desde quadros discretos como disfunções

cognitivas, de difícil diagnóstico, a quadros de psicose. Por ser importante fator prognóstico, esforços devem ser feitos para o diagnóstico dos quadros com manifestações neuropsiquiátricas discretas, possibilitando um tratamento precoce e adequado, com melhora na morbidade e na mortalidade da doença lúpica.

Em 1999, com a definição de LES neuropsiquiátrico pelo ACR, foi possível traçar a caracterização e o diagnóstico desse comprometimento, até então difícil pela falta de critérios de classificação e a presença de fatores que interferem em suas manifestações, como a cronicidade da doença e o uso de corticoesteróides. Esses fatos impediam o estabelecimento mais preciso da prevalência do envolvimento neuropsiquiátrico do LES.

A avaliação cognitiva de pacientes com LESJ é pouco descrita na literatura,⁹⁻¹¹ havendo predomínio de estudos em populações de adultos.⁴⁻⁸ Um dos fatores que limitam o estudo em pacientes com LESJ é o reduzido número de pacientes, o que acaba por dificultar a realização de análises multivariadas, tornando-se necessária a realização de um estudo multicêntrico para melhor avaliação. Neste estudo, foram avaliados apenas pacientes pediátricos, observando-se frequência da disfunção cognitiva semelhante à descrita em poucos relatos da literatura.^{10,11}

Wyckoff *et al.*, em 1995, encontraram menor desempenho das crianças lúpicas no campo verbal, assim como no caso deste estudo, no qual se observou maior frequência do comprometimento de habilidade verbal.⁹ Esse fato é sugestivo do comprometimento de funções cognitivas mais complexas nos pacientes portadores de LESJ.

Por se tratar de uma população de classe socioeconômica baixa e os pais apresentarem baixo nível de escolaridade, não se deve descartar a influência familiar no desenvolvimento cognitivo dos pacientes.²¹

Há relatos de associação entre a presença de anticorpos antifosfolípídeos e disfunção cognitiva.^{8,11,13,22} Denburg *et al.*, em 1997, demonstraram prevalência de disfunção cognitiva duas a três vezes maiores em pacientes com anticorpos antifosfolípídeos positivos, principalmente relacionados a memória verbal, flexibilidade cognitiva e velocidade psicomotora.²² Níveis persistentemente elevados de anticorpos anticardiolipina IgA relacionam-se à redução de raciocínio e funções executoras, enquanto níveis elevados de anticorpos IgG estão relacionados à disfunção da velocidade psicomotora.¹³ Essa associação não foi encontrada por outros autores,^{23,24} assim como neste estudo. Porém, cabe ressaltar que tanto os níveis dos anticorpos antifosfolípídeos quanto a disfunção cognitiva podem ser flutuantes. Assim, essas possibilidades devem ser avaliadas em seguimento longitudinal.²⁵

Os anticorpos antiproteína P ribossomal estão associados ao comprometimento neuropsiquiátrico no LES, mais especificamente a alterações psiquiátricas, psicose lúpica e depressão em relação às alterações psicológicas e cognitivas, sugerindo mecanismos diferentes para as diferentes manifestações neuropsiquiátricas.²⁵ Nos casos avaliados neste estudo, não se encontrou associação entre disfunção cognitiva e presença do anticorpo antiproteína P ribossomal, mas deve-se salientar o número reduzido de pacientes lúpicos com anticorpo antiproteína P ribossomal positivo.

Há controvérsias quanto à associação entre atividade da doença lúpica e disfunção cognitiva.^{7,8,26} Deve-se lembrar que a patogênese da disfunção cognitiva não está totalmente esclarecida, havendo diversos fatores que podem estar envolvidos, como presença de autoanticorpos dirigidos contra antígenos do sistema nervoso, na ausência de atividade sistêmica da doença. Assim como neste estudo, Carbotte *et al* não encontraram evidência de que a atividade da doença lúpica, em si, desempenhe algum papel na função cognitiva, em estudo correlacionando índices de atividade (SLEDAI e LACC) e comprometimento cognitivo.⁷ Por outro lado, Fisk *et al.* em 1993 e Mikdashi & Handwerker, em 2004, encontraram associação entre atividade de doença e comprometimento de memória recente e concentração.^{8,26}

Embora não exista forte correlação entre as manifestações de déficit cognitivo e as medidas de atividade da doença, SLEDAI e presença de anticorpos anti-DNA, detectou-se associação com o dano cumulativo, SLICC-DI, reforçando a ideia de que se trata de uma manifestação que pode levar a sequelas no longo prazo, enfatizando a importância da detecção dessa alteração na infância. Dessa forma, o ideal seria fazer um acompanhamento do comprometimento cognitivo por meio de testes, para que se detecte o problema o mais precocemente possível e se instaurem medidas para a reversão dessas alterações.

Há controvérsias quanto à influência dos corticoesteroides na disfunção cognitiva. Alguns estudos revelam essa

associação,^{6,8,28,29} enquanto outros não a detectam.³⁰ O uso do corticoesteroide em dose alta e por tempo prolongado pode levar à disfunção cognitiva, como já estabelecido na literatura, em especial relacionada à memória, por alterações da função do hipocampo.²⁹ Neste estudo, tanto a dose atual quanto a cumulativa de corticoesteroide, a forma de administração ou o tempo de uso não influenciaram a habilidade verbal, assim como em outros estudos da literatura.³⁰

Por se tratar de uma amostra pequena, as associações e correlações ficam prejudicadas, não podendo ser extrapoladas a toda a população de pacientes com LESJ. Com este estudo, pretendemos alertar os profissionais que estão envolvidos no tratamento de pacientes com LESJ quanto à presença de comprometimento cognitivo e à sua alta frequência.

Assim, é possível concluir que o comprometimento cognitivo, especialmente da habilidade verbal, ocorre no LESJ, implicando o envolvimento de domínios complexos. Esse comprometimento não depende de atividade da doença e nem sempre se relaciona com a presença de anticorpos, sejam eles neuronais ou antifosfolipídeos, ou mesmo com o tratamento. Isso pode indicar que talvez não haja necessidade de mudar a terapêutica medicamentosa em alguns casos, mas sim prestar suporte neuropsicológico, no sentido de ajudar esses pacientes a apresentarem um ganho nesse campo, com a adoção de medidas para estimular o domínio cognitivo comprometido, a fim de evitar dificuldades na aprendizagem e no trabalho, visto que estamos falando de pacientes pediátricos.

Amostras maiores e avaliações longitudinais se fazem necessárias, para estabelecer melhor correlação, o que trará benefício para os pacientes portadores de LESJ.

AGRADECIMENTOS

Carmen Flores-Mendoza. Professora Adjunta do Departamento de Psicologia. Universidade Federal de Minas Gerais.

REFERÊNCIAS

REFERENCES

1. West SG. Systemic lupus erythematosus and the nervous system. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus*. Philadelphia: Lippincott Williams & Willians. 2007; 707-46.
2. Sibley, JT, Olszynski WP, Decoteau WE, Sundram MB. The incidence and prognosis of central nervous system in SLE. *J Rheumatol*. 1992; 19:47-52.
3. Carbotte RM, Denburg SD, Singal DP, Denburg JA. Prevalence of cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *J Nerv Ment Dis*. 1986; 174:357-64.
4. ACR ad hoc Committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. The American College of Rheumatology Nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999; 42:599-608.
5. Gisburg KS, Wright EA, Larson MG, Fossel AH, Albert M, Schur PH *et al*. A controlled study of the prevalence of cognitive dysfunction in randomly selected patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1992; 35:776-82.
6. Hay EM, Black D, Huddy A, Creed F, Tomenson B, Bernstein RM, *et al*. Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1992; 35:411-16.
7. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Cognitive dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus is independent of active disease. *J Rheumatol*. 1995; 22:863-67.
8. Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology*. 2004; 43: 1555-60.
9. Wickhoff PM, Miller LC, Tucker LB, Schaller JG. Neuropsychological assessment of children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1995; 4:217-20.
10. Sibbitt WL Jr, Brandt JR, Johnson CR, Maldonado ME, Patel SR, Ford CC *et al*. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002; 29:1536-42.
11. Benseler SM, Silverman ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 6(8):564-71.
12. Hanly JG, Cassel K, Fisk JD. Cognitive function in systemic lupus erythematosus: results of a 5-year prospective study. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:1542-3.
13. Hanly JG, Hong C, Smith S, Fisk JD. A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999; 42:728-34.
14. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* . 1997; 40(9):1725.
15. WAIS-III: Escala de inteligência Weschler para adultos: manual/ David Wechsler; Adaptação e padronização de uma amostra brasileira. Elizabeth do Nascimento. [Tradução de Maria Cecília de Vilhena Moraes Silva.] 1 ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.

16. WISC-III: Escala de inteligência Weschler para crianças: manual/ David Wechsler; Adaptação e padronização de uma amostra brasileira. Elizabeth do Nascimento. [Tradução de Maria Cecília de Vilhena Moraes Silva. 1 ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.]
17. Damiani D, Kuperman H, Dichtchekian V, Della Manna T, Setian N. Corticoterapia e suas repercussões: a relação custo-benefício. *Pediatria (São Paulo)*. 2001; (1):71-82.
18. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002; 29:288-91.
19. Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C *et al.* The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996; 39: 363-9.
20. abep.org.br [site na internet]. Campinas. Associação Brasileira de Estudos Populacionais. 2003. <http://www.abep.org.br/>. Acesso em 12/2007.
21. Kaufman AS, Lichtenberger EO. How to interpret the WISC III and WPPSI-R. In: Kaufman AS & Kaufman NL (eds.). *Essentials of WISC-III and WPPSI-R assessment*. New York, 2000:1-38.
22. Denburg, SD, Carbotte RM, Ginsberg JS, Denburg JA. The relationship of antiphospholipid antibodies to cognitive function in patients with systemic lupus erythematosus. *J Int Neuropsychol*. 1997; 3:377-86.
23. Emori A, Matsushima E, Aihara O, Ohta K, Koike R, Miyasaka N *et al.* Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Psychiatry and Clin Neurosciences* 2005; 59:584-9.
24. Waterloo K, Omdal R, Husby G, Mellgren S. Neuropsychological function in systemic lupus erythematosus: a five year longitudinal study. *Rheumatology* 2002; 41:411-15.
25. Bonfá E, Golombek S J, Kaufman LD, Skelly S, Weissbach W, Brot N *et al.* Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Eng J Med*. 1987; 317:265-71.
26. Fisk JD, Eastwood B, Sherwood G, Hanly G. Patterns of cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1993; 32: 458-62.
27. Utset TO, Fink J, Doninger NA. Prevalence of neurocognitive dysfunction and other clinical manifestation in disabled patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006; 33:531-8.
28. Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA. Corticosteroids and neuropsychological functioning in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1994; 9:1311-20.
29. Varney NR, Alexander B, MacIndoe JH. Reversible steroid dementia in patients without steroid psychosis. *Am J Psychiatry*. 1994; 141:369-72.
30. Kozora E, Thompson LL, West SG, Kotzin BL. Analysis of cognitive and psychological deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheum*. 1996; 39:2035-45.