



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.fmrp.usp.br



Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP – USP
Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica - PGCM

ANA CAROLINA TREVISAN

**Avaliação qualitativa e quantitativa por SPECT cerebral das alterações funcionais
associadas ao Lúpus Eritematoso Sistêmico forma Neuropsiquiátrica (LESNP).**

Versão corrigida

Ribeirão Preto

2021

**Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP – USP
Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica - PGCM**

ANA CAROLINA TREVISAN

Avaliação qualitativa e quantitativa por SPECT cerebral das alterações funcionais associadas ao Lúpus Eritematoso Sistêmico forma Neuropsiquiátrica (LESNP).

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para a obtenção do título de doutora em Ciências.

Área de Concentração: Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Lauro Wichert Ana

Ribeirão Preto

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Trevisan, Ana Carolina

Avaliação qualitativa e quantitativa por SPECT cerebral das alterações funcionais associadas ao Lúpus Eritematoso Sistêmico forma Neuropsiquiátrica (LESNP). Ribeirão Preto, 2021.

93 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Clínica Médica

Orientador: Wichert-Ana, Lauro

1. Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico; 2. SPECT cerebral; 3. SPM; 4. SISCOM.

NOME: Trevisan, Ana Carolina

TÍTULO: Avaliação qualitativa e quantitativa por SPECT cerebral das alterações funcionais associadas ao Lúpus Eritematoso Sistêmico forma Neuropsiquiátrica (LESNP).

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Clínica Médica Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para a obtenção do título de doutora em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Lauro Wichert Ana

Docente do Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP – Universidade de São Paulo – USP.

Prof. Dr. Paulo Mazzoncini de Azevedo Marques

Docente do Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP – Universidade de São Paulo – USP.

Prof. Dr. Vitor Tumas

Docente do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP – Universidade de São Paulo – USP.

Prof. Dr. Eder Rezende Moraes

Docente do Departamento de Física Aplicada à Medicina e Biologia de Ribeirão Preto – FFCLRP – Universidade de São Paulo – USP.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente agradeço a Deus, por toda a força, paciência e sabedoria que me proporcionou ao longo desses anos. Tenho certeza de que sem a presença espiritual dele eu não teria alcançado minhas conquistas.

“Tente sempre acreditar e agradecer a Deus nas horas de alegria, pois a tristeza é a única coisa que você terá.”

Rodrigo Guedes

Agradeço aos meus pais Carlos Roberto e Maria de Lourdes e ao meu irmão Luis Fernando, pela paciência e apoio em mais esta etapa da minha vida, por acreditar e confiar em mim. Mesmo com a distância, se mostraram sempre presentes. Sem vocês, eu não teria conseguido.

“Ter um lugar para ir é lar. Ter alguém para amar é família. Ter os dois é benção.”

Ao professor e amigo Lauro Wichert Ana, por ter acreditado e apostado em mim, me instruindo a iniciar este trabalho, pela excelente orientação e total atenção em todas as horas que precisei. Sou eternamente grata.

“Reunir-se é um começo, permanecer juntos é um progresso, e trabalhar juntos é um sucesso.”

Henry Ford

Ao grupo de pesquisa da Medicina Nuclear, amigos que me ajudaram demais nesta jornada. Em especial a Giovana, Leonardo e Marcos que me ajudaram na parte operacional dos meus dados.

“A simplicidade é o último degrau da sabedoria.”

Kalil Gibran

A todos os funcionários da Seção de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. Em especial a Ana Luísa, Danila e Marcos pelos conselhos nos momentos difíceis e pelas risadas nas horas de café. Gratidão.

“A amizade é um amor que nunca morre.”

Mario Quintana

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

TREVISAN, A. C. Avaliação qualitativa e quantitativa por SPECT cerebral das alterações funcionais associadas ao Lúpus Eritematoso Sistêmico forma Neuropsiquiátrica (LESNP). Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto, 2021.

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune que pode envolver o sistema nervoso central e periférico, caracterizando a forma neuropsiquiátrica da doença (LESNP). Pacientes com LESNP podem apresentar alterações perfusionais à tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) cerebral, restando saber sua contribuição diagnóstica comparativamente à Ressonância Magnética, técnica de neuroimagem de escolha nas doenças neurológicas. A RM tem sido útil principalmente na avaliação da atrofia cerebral e lesões glióticas, enquanto o SPECT detecta alterações mais sutis na microvasculatura cerebral. Com o objetivo de aumentar a acurácia diagnóstica do SPECT cerebral na avaliação de pacientes com LESNP, o presente estudo avaliou (a) os achados qualitativos do SPECT e RM cerebral, (b) os achados quantitativos através do software Statistical Parametric Mapping (SPM), (c) e a evolução temporal das alterações perfusionais entre as avaliações pré e pós tratamento, através do software Subtraction Ictal Spect Co-registered to MRI (SISCOM). Foram analisados retrospectivamente 60 pacientes com LESNP. Além dos dados clínicos e laboratoriais, realizamos o SPM nos SPECTs pré tratamento e a subtração entre os SPECTs pós e pré tratamento e fusão com a RM. O SPM foi realizado na plataforma MATLAB®, e o SISCOM no software ANALYZE® 10.0. Somente 26 pacientes realizaram ambos os SPECTs pré e pós tratamento, permitindo a análise do SISCOM. Os resultados mostraram que a idade média dos pacientes (52 femininos, 8 masculinos) foi de 41,78 anos. Seis pacientes evoluíram para óbito e 4 apresentaram abortos prévios. A maioria eram brancos (68,30%) e a média de idade no início do LESNP foi de 33,13 anos. Os pacientes submeteram-se em média a 10,33 sessões de pulsoterapia. A média de pontuação para o índice SLICC/ACR-DI foi de 5,83 e, para o SLEDAI, de 37,63. A análise qualitativa dos SPECTs pré e pós tratamento revelaram áreas de hiper e hipoperfusão associadas a manifestações psiquiátricas e neurológicas. Na análise quantitativa, o SPM identificou áreas cerebrais significativamente acometidas pelo LESNP. A análise qualitativa concordou com o SPM em 56,67% das áreas de hiperperfusão e 53,33% das de hipoperfusão. O SPM modificou o laudo final qualitativo em 25 (41,67%) pacientes. Dos 26 pacientes submetidos ao SISCOM, 19 apresentaram sintomas psiquiátricos e 7 apresentaram sintomas neurológicos. No SISCOM, 15 (57,69%) pacientes apresentaram melhora, 12 (46,15%) ativação, 8 (30,77%) desativação e 6 (23,07%) piora perfusional no seguimento. O sexo foi preditivo da ativação e da piora perfusional, a raça-não branca foi preditiva da piora perfusional e o resultado normal para o complemento 3 foi preditivo da melhora perfusional no SISCOM. Nós encontramos associação entre o SLEDAI e a quantidade de pulsoterapias, e entre a idade e o dano da doença ao SLICC. A análise qualitativa mostrou superioridade diagnóstica do SPECT cerebral sobre a RM, ao evidenciar áreas de hiperperfusão e hipoperfusão no parênquima cerebral associadas aos sintomas do LESNP. Nós concluímos que o SPM auxiliou nos laudos visuais no NPSLE, o SISCOM revelou a dinâmica fisiopatológica do envolvimento cerebral após as pulsoterapias, que o SISCOM foi associado com as pontuações no SLEDAI e SLICC, que o gênero, raça e complemento C3 foram associados à melhora ou piora perfusional no NPSLE após o tratamento.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico; SPECT cerebral; SPM; SISCOM.

ABSTRACT

TREVISAN, A. C. Qualitative and quantitative evaluation by brain SPECT of the functional changes associated with Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus (NPSLE). Tese de Doutorado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto, 2021.

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that may involve the central and peripheral nervous system, leading to neuropsychiatric manifestations of the disease (NPSLE). Patients with NPSLE may present perfusion changes on cerebral Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), but it remains to be seen its diagnostic contribution comparatively to the Magnetic Resonance Imaging, the neuroimaging technique of choice in neurological diseases. The MRI has been useful mainly in evaluating cerebral atrophy and gliotic lesions, while SPECT detects more subtle changes in the cerebral microvasculature. In order to increase the diagnostic accuracy of brain SPECT in the assessment of patients with NPSLE, this study evaluated (a) the qualitative findings of cerebral SPECT and MRI, (b) the quantitative findings on the Statistical Parametric Mapping (SPM), (c) and the temporal evolution of perfusion changes between the pre and post-treatment assessments, using the Subtraction Ictal Spect Co-registered to MRI (SISCOM) software. Sixty NPSLE patients were retrospectively evaluated. In addition to clinical and laboratory data, we performed the SPM on pre-treatment SPECTs and the subtraction between the post and pre-treatment SPECTs coregistered to MRI. The SPM was carried out on the MATLAB© platform, and the SISCOM on the ANALYZE© 10.0 software. Only 26 patients performed both pre and post-treatment SPECT, enabling SISCOM analysis. The results showed that the mean age of patients (52 females, 8 males) was 41.78 years. Six patients died and 4 had previous abortions. Most were white (68.30%) and the mean age at the beginning of the NPSLE was 33.13 years. Patients underwent an average of 10.33 pulse therapy sessions. The average score for the SLICC/ACR-DI index was 5.83 and for the SLEDAI, 37.63. Qualitative analysis of pre and post-treatment SPECTs revealed areas of hyper and hypoperfusion associated with psychiatric and neurological manifestations. Quantitative analysis by SPM showed brain regions significantly affected by NPSLE. Qualitative analysis agreed with SPM in 56.67% of hyperperfusion and 53.33% of hypoperfusion areas. The SPM modified the final qualitative report in 25 (41.67%) patients. From 26 patients undergoing SISCOM, 19 had psychiatric manifestations and 7 had neurological symptoms. Fifteen (57.69%) patients showed improvement of perfusion on SISCOM, 12 (46.15%) activation, 8 (30.77%) deactivation and 6 (23.07%) worsened perfusion on follow-up. Gender was predictive of activation and perfusional worsening, non-white race was predictive of perfusional worsening, and the normal result for complement 3 was predictive of perfusional improvement on SISCOM. We found an association between SLEDAI and the amount of pulse therapies, and between age and disease damage to SLICC. Qualitative analysis showed diagnostic superiority of brain SPECT over MRI for NPSLE in identifying hyperperfusion and hypoperfusion areas on brain parenchyma associated with NPSLE manifestations. We concluded that the SPM helped the visual reports in NPSLE, SISCOM revealed the pathophysiological dynamics of brain involvement after pulse therapies, the SISCOM findings were associated to SLEDAI and SLICC scores, and that gender, race and C3 complement were associated with perfusion improvement or worsening in NPSLE after treatment.

Keywords: Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus; brain SPECT; SPM; SISCOM.

LISTA DE FIGURA

FIGURA 1 - A) Ressonância Magnética Cerebral em ponderação T1; B) Ressonância Magnética Cerebral em ponderação T2.	21
FIGURA 2 - Etapas do processamento do teste SPM.....	31
FIGURA 3 - Etapas de processamento computacional para a realização do alinhamento e subtração dos SPECTs 3D inicial (acima) e final (abaixo) com a Ressonância Magnética (SISCOM), modificada.....	32
FIGURA 4 - Gráfico de barras evidenciando a distribuição do tempo de doença (em anos) para LES (A), para LESNP (B), e o intervalo de tempo decorrido entre o início do LES e os primeiros sintomas de LESNP (C). As curvas de Gauss representam a distribuição Gaussiana (normal) dos dados.	41
FIGURA 5 - Paciente #21 (Convulsão): Hiperperfusão LFD mesial, LPD, LOD inferior, TC (1); Hipoperfusão LFD motor (2), LPD, LOD. Paciente #28 (Vasculite e Convulsão): Hiperperfusão LT (3) e TC; Hipoperfusão LFE, LTE, NCE (4), Putamen E, IE. Paciente #43 (AVC): Hiperperfusão LF mesial (5), LT mesial, LPD precuneus, GCA (6), TC (1); Hipoperfusão LP (7), LTE, LOE. Paciente #48 (Psicose): Hiperperfusão LOE inferior, LF mesial, GCA (6), CBE (8); Hipoperfusão LFD (9), LPD, ID, LT, LOD, CBD (10). Paciente #55 (Psicose, Convulsão e AVC): Hiperperfusão LFD, LTD, ID, CB (11), TC (1); Hipoperfusão LFE (12), LPE, LT. ABREVIACÕES: Pt, paciente; m-Esquerdo, mesial esquerdo; m-Direito, mesial direito; D, direita; E, esquerda; A, anterior; P, posterior; FSCr, fluxo sanguíneo cerebral regional; LF, lobo frontal; LT, lobo temporal; LP, lobo parietal; LO, lobo occipital; NC, núcleo caudado; IE, ínsula esquerda; ID, ínsula direita; CB, cerebelo; TC, tronco cerebral.	50
FIGURA 6 - Evolução das mudanças de FSCr em LESNP. Subtração SPECT co-registrado com RM (SISCOM). Paciente #7, 32 anos, LESNP com psicose e convulsão. RM inespecífica e 1o SPECT mostrou hiperperfusão em GCA, GCP, LF, e hipoperfusão em LP e LOD, Após a pulsoterapia, o 2o. SPECT mostrou hiperperfusão em LP, LO direito e GCA e GCP e hipoperfusão em LOE, LTE. O SISCOM mostrou hiperperfusão em LPD, LOD, sugerindo reperfusão e hipoperfusão em LP e GCA (a), sugerindo desativação ativação dessas áreas, associada à recuperação da ansiedade e do vício. Paciente #10, 38 anos, LESNP com alucinações visuais, cefaléia e esquecimento. RM sugeriu vasculite LOD (c), e 1o. SPECT hipoperfusão em LT, LPE e LO Após a pulsoterapia, o 2o. SPECT mostrou hipoperfusão nas mesmas áreas, e hiperperfusão no GCP. O SISCOM mostrou hiperperfusão em LTD, LOD (b), sugerindo reperfusão associada a melhora das alucinações e da memória, LPID adjacente a uma região de acidente vascular cerebral (c), possivelmente devido à perfusão luxuosa do córtex vizinho. Paciente #12, 27 anos, LESNP com ansiedade, alteração comportamental, agressividade, psicose, catatonia com negativismo e distonia. RM cerebral normal e 1o. SPECT com hiperperfusão bilateral nos LF, LP Após a pulsoterapia, o 2o. SPECT permaneceu igual e o SISCOM mostrou hiperperfusão bilateral do GCP (d) e hipotálamo, justificando a persistência do quadro psicótico. Paciente #14, 28 anos,	

LESNP com alucinações e ansiedade. RM mostrou infarto prévio no LPE, LTE e LOE, e CB. O 1o. SPECT mostrou hipoperfusão na área do infarto e hiperperfusão no LF. Após a pulsoterapia, o 2o. SPECT mostrou hiperperfusão no LOD e LPD (reperfusão). O SISCOM mostrou hiperperfusão no LO (e) e hipoperfusão nos LF e GCA (f), justificando a recuperação das alucinações e ansiedade. Paciente #21, 34 anos, LESNP com depressão, comprometimento cognitivo, perda de memória recente e polineuropatia sensitivo-motora. RM mostrou infarto no GBD, 1o. SPECT com hiperperfusão em LF e LP e hipoperfusão em GB direito. O 2o. SPECT apresentou hiperperfusão no LF e LP. SISCOM mostrou hiperperfusão do GBD infartado (g), possivelmente representando uma perfusão de luxo. 53

LISTA DE TABELA

Tabela 1 - Síndromes neuropsiquiátricas de acordo com os critérios do ACR e European League Against Rheumatism (EULAR).....	19
Tabela 2 - Informações demográficas e clínicas (covariáveis escalares).....	37
Tabela 3 - Teste de normalidade Kolmogorov-Smirnova.....	38
Tabela 4 - Exames laboratoriais de anticorpos e complementos.....	40
Tabela 5 - Achados da RM e SPECT cerebral pré-tratamento no LESNP	43
Tabela 5 - Achados da RM e SPECT cerebral pré-tratamento no LESNP (continuação).....	44
Tabela 6 - Achados do SPECT cerebral e manifestações clínicas pré-tratamento no LESNP.....	46
Tabela 7 - Áreas de hiperperfusão e hipoperfusão pelo SPM e alterações do laudo qualitativo.....	47
Tabela 8 - Achados da RM, SPECT e SISCOM	52
Tabela 8 - Achados da RM, SPECT e SISCOM (continuação)	53
Tabela 9 - Dados demográficos, laboratoriais e evolução entre os pacientes através do SISCOM.....	56

LISTA DE GRÁFICO

GRÁFICO 1 - Gráfico de dispersão entre Quantidade de pulsoterapia e o índice SLEDAI.....	38
GRÁFICO 2 - Gráfico de dispersão entre idade nos primeiros sintomas de LES e o índice SLICC	39

LISTA DE SIGLAS

[⁹⁹Mo]/[^{99m}Tc] - 99Molibdênio/99 metaestável-Tecnécio
[^{99m}Tc] - 99 metaestável-Tecnécio
[^{99m}Tc]TcO₄ – Pertecnetato
ACA - anticardiolipina
ACA - artéria cerebral anterior
ACM - artéria cerebral média
ACR - *American College of Rheumatology*
AD – Adicionar
ANA - anti-núcleo
anti-DNA nativo - anti-ácido desoxirribonucleico nativo
anti-ENA - antígenos extraíveis do núcleo
anti-P-ribossomal - Anticorpo Proteína-ribossomal
anti-RNP - anti-ribonucleoproteína
anti-Sm - anti-Smith
AVC – Acidente Vascular Cerebral
Bi - Bilateral
C3 - Complemento 3
C4 - Complemento 4
C9 - Complemento 9
CB – Cerebelo
CC – Concordar
CEP - Comitê de Ética em Pesquisa
D – Direita(o)
DC - Discordar
DICOM - *Digital Imaging and Communication in Medicine*
DP – Desvio Padrão
E – Esquerda(o)
ECD - Etilenodicisteína Dietil Ester
EUA - Estados Unidos da América
EULAR - *European League Against Rheumatism*
FAN - Fator antinuclear
FLAIR - *Fluid Attenuated Inversion Recovery*
FOV - *Field of View*
GB – Gânglios da base
GCA - Giro do Cíngulo Anterior
GCM - Giro do Cíngulo Médio
GCP - Giro do Cíngulo Posterior
GLM - Modelo Linear Geral
GP - Globo Pálido
H₀ – Hipótese 0
H₁ – Hipótese 1
HCFMRP-USP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HEp-2 – Hepática – 2
HSB - hiperintensidades em substância branca
IC – Intervalo de confiança

ID - Ínsula direita
IE - ínsula esquerda
IFI - Imunofluorescência Indireta
IFN - Interferon
Ig - Imunoglobulinas
IgA - Imunoglobulina A
IgG - Imunoglobulina G
IgM - Imunoglobulina M
IL-10 - Interleucina-10
IL-17 - Interleucina-17
IL-6 - Interleucina-6
IPEN - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
KeV - quilo elétron-volt
LCSPT - Limbic-Cortico-Striatal-Pallidal-Thalamic
LEHR - Low Energy High Resolution
LES - Lúpus Eritematoso Sistêmico
LESNP - Lúpus Eritematoso Sistêmico com manifestação Neuropsiquiátrica
LO – Lobo Occipital
LP – Lobo Parietal
LT – Lobo Temporal
LF –Lobo Frontal
MBq - Mega Bequerel
mCi - miliCurie
ml - mililitro
mm – milímetros
MN - Medicina Nuclear
mPFC - córtex pré-frontal medial
MPR - Multiplanar Reconstruction
n – número
NaCl - Cloreto de Sódio
NC - Núcleo Caudado
NP - Neuropsiquiátrica
NR – Não Realizou
OSEM - Ordered Subset Expectation Maximization
PET - Positron Emission Tomography
pH - potencial Hidrogeniônico
RFT - Random Field Theory
RM - Ressonância Magnética
RNA - Ribonucleico
SAF - Síndrome antifosfolipide
SISCOM - Subtraction Ictal Spect CO-registered to MRI
SLEDAI 2K - Systemic Lupus Erythematosus Disease/Activity Index 2000
SLICC/ACR-DI - The Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology – Damage Index
SNC - Sistema Nervoso Central
SNP - Sistema Nervoso Periférico
SPECT - Single Photon Emission Computed Tomography
SPECT/CT - Single Photon Emission Computed Tomography / Computed Tomography
SPM - Statistical Parametric Mapping
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TE - Tempo de eco

TI – Tempo de Inversão

TR - Tempo de repetição

UCL - *University College of London*

β 2-GPI - anti- β 2-glicoproteína I

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Lúpus Eritematoso Sistêmico	13
1.2 Anticorpos e complementos relacionados ao LES	14
1.3 Pré-disposições ao LES	16
1.3.1 <i>Diagnóstico inicial do LES</i>	17
1.4 O envolvimento do LES no Sistema Nervoso	18
1.5 A avaliação do LESNP pela neuroimagem	20
1.5.1 <i>Contribuições e achados da técnica de Ressonância Magnética e suas limitações</i>	21
1.5.2 <i>Técnicas de neuroimagem funcional na avaliação do LESNP</i>	22
1.5.3 <i>Ferramentas de auxílio ao diagnóstico em SPECT e RM</i>	25
2 OBJETIVOS	27
2.1 Objetivo Geral	27
2.1.1 Aplicar as técnicas de SISCOM e SPM nas imagens de SPECT e RM cerebral dos pacientes com LESNP, para correlacionar seus achados com os dados clínicos e a evolução temporal das alterações perfusionais	27
2.2 Objetivos Específicos	27
2.2.1 Descrever os achados qualitativos de SPECT e RM cerebral no LESNP;	27
2.2.2 Descrever os achados quantitativos pelo SPM do SPECT cerebral na fase aguda do LESNP;	27
2.2.3 Descrever a evolução funcional cerebral do LESNP após tratamento, através da ferramenta SISCOM.	27
3 PACIENTES E MÉTODOS	28
3.1 Desenho do estudo	28
3.2 Seleção dos pacientes	28
3.3 Critérios de inclusão dos pacientes	28
3.4 Critérios de exclusão dos pacientes	29
3.5 Protocolo de RM cerebral	29
3.6 Aquisição e Processamento do SPECT Cerebral com [^{99m} Tc]-ECD	30
3.7 Análise Paramétrica do SPECT Cerebral (SPM)	30
3.9 Variáveis clínicas do prontuário dos pacientes com LESNP	32
3.10 Exames laboratoriais para detecção de autoanticorpos	33
3.11 Aspectos éticos	34
4 RESULTADOS	36
4.1 Casuística	36
4.2 Teste de normalidade não paramétrico	37
4.3 Achados qualitativos de SPECT e RM cerebral no LESNP	41
4.4 Avaliação quantitativa pelo SPM do SPECT cerebral na fase aguda do LESNP	47
4.5 Evolução funcional cerebral do LESNP após tratamento, através da ferramenta SISCOM	50
5 DISCUSSÃO	57

5.1 Casuística.....	57
5.2 Dados descritivos das covariáveis escalares.....	59
5.3 Avaliação qualitativa do SPECT e RM cerebrais no LESNP	60
5.4 Avaliação do SPECT cerebral pelo SPM na fase aguda do LESNP.....	62
5.5 Achados do SISCOM no LESNP	64
6 CONCLUSÕES	69
7 BIBLIOGRAFIA	70
ANEXOS	80
ANEXO 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP.....	82
ANEXO 2 - Systemic Lupus Erythematosus Disease/Activity Index 2000 (SLEDAI 2K).....	83
ANEXO 3 - The Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology – Damage Index (SLICC/ACR-DI).	84
ANEXO 4 - Relato de caso publicado em 2019 no Indian Journal of Nuclear Medicine.....	86
ANEXO 5 - Artigo submetido ao European Journal of Hybrid Imaging - Aguardando avaliação dos pareceristas.	88

1 INTRODUÇÃO

1.1 Lúpus Eritematoso Sistêmico

O sistema imunológico atua diariamente na defesa do nosso organismo contra agentes infecciosos, conhecidos como antígenos. São processos biológicos diversos e inúmeras células (linfócitos e macrófagos) com diferentes funções, são responsáveis por garantir a defesa do organismo humano (DAVIS; TATO; FURMAN, 2017). As reações no organismo ocorrem quando o sistema imunológico apresenta uma falha na divisão funcional e produz autoanticorpos, apresentando respostas imunes contra o núcleo celular de tecidos e células saudáveis, os quais são acometidos por motivos variados. Os sintomas podem diferenciar de infecções assintomáticas a doenças autoimunes sistêmicas (EGGLETON; WARD, 2014 e FAHL et al., 2015).

Dentre as doenças autoimunes inflamatórias sistêmicas está o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), uma doença inflamatória crônica, multissistêmica e desafiadora, que acomete múltiplas áreas do corpo humano por conjuntos de autoanticorpos (LISNEVSKAIA; MURPHY; ISENBERG, 2014 e PHUTI et al., 2018). A patogênese e a etiologia permanecem obscuras, mas estudos apontam que está caracterizado pelo desenvolvimento de imunocomplexos que se depositam nos tecidos e causam inflamação. Este processo, envolve um grande número de citocinas e proteínas, as quais desenvolvem papéis importantes no contexto de uma inflamação sistêmica (TSOKOS, 2015).

A proteína Interleucina-6 (IL-6) está relacionada à maturação dos linfócitos B e aumento da secreção dos anticorpos Imunoglobulinas (Ig), que neutralizam os antígenos (SHIROTA et al., 2013). A Interleucina-10 (IL-10) é derivada de monócitos e linfócitos com papéis pró e anti-inflamatórios, com efeitos inibitórios nas células dos antígenos, aumentando as células B e a produção de autoanticorpos (FERNÁNDEZ MATILLA et al., 2019). A Interleucina-17 (IL-17) é uma citocina pró-inflamatória produzida por células T e pode estimular linfócitos B. Além disso, o estimulador de linfócitos B é de suma importância, pois promove a sobrevivência de células B para a produção de anticorpos. A proteína Interferon (IFN) tipo 1, produzida pelos leucócitos e fibroblastos,

é capaz de interferir na replicação dos antígenos (EGGLETON; WARD, 2014; FAHL et al., 2015; FERNÁNDEZ MATILLA et al., 2019 e ROBERT; MIOSSEC, 2020).

Os linfócitos B são co-estimulados pelas células T e pelo antígeno, sofrendo pressão seletiva contínua e gerando uma população de células B que exibem e secretam imunoglobulina de alta afinidade para o antígeno estimulante. Indiretamente, as células T influenciam as respostas das células B através de mediadores, produzindo as citocinas que estimulam a divisão celular B, promovem a troca de classes de imunoglobulinas e produzem ainda mais autoanticorpos de alta afinidade, um papel importante na fisiopatologia do LES (YURASOV et al., 2005; KINNUNEN et al., 2013; EGGLETON; WARD, 2014 e FAHL et al., 2015).

Nos pacientes com LES são relatados múltiplas anormalidades das células B, o que explica a resposta autoimune (BEN et al., 2014), resultando na formação de anticorpos contra seus próprios constituintes (autoanticorpos), e depositando complexos imunes que produzem inflamação crônica, apoptose e lesão tecidual (EGGLETON; WARD, 2014; FAHL et al., 2015 e FAYYAZ et al., 2015).

1.2 Anticorpos e complementos relacionados ao LES

A principal característica nas doenças autoimunes é a produção de autoanticorpos, e a sua detecção através dos exames laboratoriais é indicada pelo *American College of Rheumatology* (ACR). Os principais exames são os de detecção dos anticorpos anti-núcleo (ANA), anti-ácido desoxirribonucleico nativo (anti-DNA nativo), anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-Smith (anti-Sm), Anticardiolipina (ACA) e anti- β 2-glicoproteína I (β 2-GPI).

O exame para a detecção do anti-ANA, também conhecido como fator antinuclear (FAN), foi modificado ao longo do tempo para se obter uma sensibilidade mais acurada e relacionada aos resultados clínicos. Nesta modificação, através da técnica de Imunofluorescência Indireta (IFI) em células HEP-2 e anti-ENA por hemaglutinação, foram acrescentados outros autoanticorpos considerados marcadores do LES, tais como, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-Sm e anti-DNA nativo (LORA et al., 2007 e ANDRADE, 2014).

À procura destes outros autoanticorpos foi implementada a técnica IFI, que também buscava suspeitas de outras doenças como esclerose sistêmica e síndrome de

Sjörger. Este teste resulta no aparecimento de antígenos presentes no núcleo do hepatócito por autoanticorpos presentes no soro do paciente (DELLAVANCE; ANDRADE, 2007).

O teste para a detecção do anticorpo anti-DNA nativo de cadeia dupla é confirmatório para diagnóstico de LES e para o monitoramento terapêutico. Ele contribui para a modulação da expressão gênica, do metabolismo celular e aumento da proliferação de células renais. A frequência destes autoanticorpos é de 70,0% a 80,0% dos casos de LES ativo. Outras condições patológicas podem estar associadas à positividade para o anti-DNA, como outras doenças reumáticas, hepatites crônicas ativas, mononucleose infecciosa e cirrose biliar primária (ZOUALI; EYQUEM, 1983 e MALE et al., 2014).

Para o diagnóstico de LES, pode-se encontrar também o anti-Sm em menor incidência, anti-SS-A/Ro ou anti-SS-B/La (principalmente em casos não reagentes para anticorpos FAN). O acompanhamento dos títulos de anti-DNA auxilia na avaliação da resposta terapêutica, em conjunto com o quadro clínico e títulos de complemento (ZOUALI; EYQUEM, 1983; XIA et al., 2012 e MALE et al., 2014).

O anti-Sm possui alta especificidade (90.0%), porém sua prevalência nestes pacientes é de apenas 25,0% a 30,0%. Geralmente é positivo na fase aguda da doença e raramente aparece em outras desordens, tais como, nefrite branda de surto benigno e envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) (SKARE et al., 2017).

Os anti-SS-A/Ro são contra o antígeno Ro, que é uma proteína citoplasmática pequena ligada ao ácido Ribonucleico (RNA), e cuja função é desconhecida. Estes anticorpos também ocorrem em 30% dos pacientes com LES, onde marca as formas de lúpus neonatal, lúpus subagudo cutâneo e na síndrome do anticorpo antifosfolípide. Como o antígeno Ro não é encontrado em tecidos de rato, substrato comumente usado para realização do FAN, leva a resultados FAN negativos, tornando-se positivo apenas quando se utilizam células humanas (Hep-2). Isto ocorre em uma incidência de 1,0% a 2,0% (LUMPKIN et al., 1985 e FRANCESCHINI; CAVAZZANA, 2005).

Os anticorpos anti-SS-B/La são contra partículas proteicas do RNA que parecem participar como um cofator para a RNA polimerase (COSTEDOAT-CHALUMEAU et al., 2005). O anti-La geralmente acompanha o anti-Ro e a presença de ambos no LES são associados a uma doença mais leve. O anti-SS-B/La ocorre em mais de 50,0% dos pacientes com síndrome de Sjogren, em 15,0% no LES e, raramente, em outras doenças

do tecido conjuntivo (LUMPKIN et al., 1985 e FRANCESCHINI; CAVAZZANA, 2005).

Há também a pesquisa do anticorpo anti-ACA, que aparece em um subtipo de LES denominado síndrome do anticorpo antifosfolípide, cujas manifestações mais comuns são os fenômenos tromboembólicos de repetição, perda fetal, anemia hemolítica, trombocitopenia, valvulopatia e manifestações neurológicas. Geralmente apresentam FAN negativo e anti-SS-A/Ro positivo. É um anticorpo contra um fosfolípide denominado difosfatidilglicerol, que é um componente de várias membranas celulares e geralmente é acompanhado do anticoagulante lúpico (CAMAROSANO et al., 2003 e HOCHBERG et al., 2016).

Para os anticorpos anti- β 2-GPI, existem duas classes de imunoglobulinas, a Imunoglobulina G (IgG) e a Imunoglobulina M (IgM). Estas formam uma categoria de autoanticorpos contra uma proteína plasmática, detectados em pacientes com síndrome antifosfolípide (SAF). Os anticorpos anti-ACA, que estão correlacionados com as complicações trombóticas e perda fetal são, de fato, autoanticorpos que reconhecem a proteína β 2-GPI. Os demais anticorpos ACA não são associados à trombose ou a doenças infecciosas. Os anti- β 2-GPI da classe Imunoglobulina A (IgA) não são dosados devido à falta de especificidade (DE GROOT; URBANUS, 2012 e FILIPPIDOU et al., 2016).

Além dos exames laboratoriais para detectar os anticorpos, também são realizados os exames para a detecção de complementos. Existem cerca de 30 proteínas plasmáticas que são produzidas por hepatócitos, macrófagos e monócitos, que na presença de substâncias estranhas no organismo, ativam-se dando uma resposta inflamatória. No LES, os complementos que se ativam nestas condições estão entre C3 e C9, mais especificamente o C3 e C4 (GIASUDDIN; ELMAHDAWI; ELHASSADI, 2007 e COPENHAVER; YU; HOFFMAN, 2019).

1.3 Pré-disposições ao LES

Além do sistema imunocomplexo, o LES também está relacionado à predisposição genética (transmissão para o feto, genomas específicos, síndrome de Klinefelter - XXY) (RHODES; GORDON, 2016 e FOMA et al., 2017); alterações hormonais (predição notável em mulheres com idades férteis em média de 15 a 50 anos

e em proporção 9:1 em relação aos homens) (FALASINNU et al., 2018 e NUSBAUM et al., 2020) e menarca e menopausa precoces (uso de contraceptivos exógenos contendo estrogênio e terapia de reposição hormonal) (COHEN-SOLAL et al., 2008). Os fatores ambientais também estão relacionados notadamente à radiação ultravioleta, produtos estéticos, baixa dosagem de vitamina D, infecções virais, alguns medicamentos e alimentação, todos exercendo influência epigenética em qualquer disposição genética existente (O'NEILL; CERVERA, 2010; LISNEVSKAIA; MURPHY; ISENBERG, 2014; GINZLER, 2014 e FANOURIKIS et al., 2016).

As disparidades raciais na incidência do LES são notáveis e vem aumentando, sendo a doença aproximadamente 2 a 4 vezes mais prevalente em mulheres negras do que em mulheres brancas (BARBER; CLARKE, 2017 e NUSBAUM et al., 2020). A incidência dos pacientes com LES na Europa e Estados Unidos da América (EUA) entre os anos de 2000 e 2018 variaram de 2 a 23,1/100.000 habitantes (DURCAN; O'DWYER; PETRI, 2019). No Brasil, a cartilha da Sociedade Brasileira de Reumatologia (2019) não dispõe de números exatos, mas indicaram cerca de 65.000 pessoas com LES e estimaram cerca de 1.700 mulheres no ano, mais frequente em mulheres afrodescendentes.

A mortalidade no LES geralmente é causada por infecções seguidas de atividades graves de nefrite lúpica, lúpus neuropsiquiátrico e LES associado ao sistema cardiovascular (VOSS et al., 2013 e DURCAN; O'DWYER; PETRI, 2019). Segundo Costi et al. (2017), o Brasil com sua extensão e diferenças socioeconômicas entre os estados, apresenta diferenças significativas entre os óbitos por LES. Entre os anos de 2002 e 2011, foram identificados 8.761 óbitos por LES (90,7% feminino e 9,3% masculino e entre estes, 49,2% branca, 33,3% mestiça, 9,3% negra, 0,5% amarela, 0,1 indígena e 7,6% não relatada) com predominância na região Norte e menor taxa no Sul e Sudeste.

1.3.1 Diagnóstico inicial do LES

O diagnóstico inicial do LES é baseado em diagnósticos alternativos pela heterogeneidade das manifestações clínicas. A avaliação inicial requer uma história clínica detalhada, exame físico, testes laboratoriais específicos que identificam características do LES e exames de imagens (DURCAN; O'DWYER; PETRI, 2019).

Após o diagnóstico do LES, é aplicado um formulário para avaliar a atividade e a gravidade do estado clínico do paciente. O *Systemic Lupus Erythematosus Disease/Activity Index 2000* (SLEDAI 2K) é constituído por 24 itens, dos quais 16 são relacionados a parâmetros clínicos e 8 parâmetros laboratoriais. A pontuação (*score*) varia de 0 (zero) a 105, sendo maior a atividade da doença, quanto maior for o *score*, que é classificada em Grau 1 (1 a 5 pontos – Atividade discreta); Grau 2 (6 a 10 pontos – Atividade moderada); Grau 3 (11 a 19 pontos – Atividade intensa) e Grau 4 (igual ou superior a 20 pontos – Atividade muito intensa) (ANEXO 3) (GLADMAN; IBAÑEZ; UROWITZ, 2002).

Além da avaliação da atividade, foi atualizado e validado o instrumento de acompanhamento ambulatorial pelo ACR, o índice *The Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology – Damage Index* (SLICC/ACR-DI). Este índice é utilizado para determinar o prognóstico da doença, e definir os danos permanentes provocados pelo LES em no mínimo 6 meses. São avaliados 12 órgãos ou sistemas em um *score* máximo de 40 (ANEXO 4) (PETRI et al., 2012).

Dentre todas as áreas do corpo, passíveis de acometimentos pelo LES, este estudo propõe avaliar o envolvimento do sistema nervoso central (cérebro e cerebelo) em pacientes tratados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP (HCFMRP-USP).

1.4 O envolvimento do LES no Sistema Nervoso

O Lúpus Eritematoso Sistêmico com manifestação neuropsiquiátrica (LESNP) possui etiologia multifatorial e pode envolver o Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Nervoso Periférico (SNP) através de déficits focais ou difusos causados por citocinas inflamatórias, autoanticorpos e imunocomplexos (MOORE; HUANG; PUTTERMAN, 2020).

As manifestações neuropsiquiátricas ocorrem com frequência e são desafios para os estudos comportamentais, de neuroimagem e para a terapêutica. Segundo (MIGUEL et al., 1994; NETTO et al., 2013 e JAFRI; PATTERSON; LANATA, 2017), as manifestações neurológicas mais comuns no LESNP conforme o Colégio Americano de Reumatologia (“The American College of Rheumatology nomenclature and case

definitions for neuropsychiatric lupus syndromes,” 1999) são a disfunção cognitiva (80% dos casos), psicose ou transtorno de humor, doença cerebrovascular (vasculopatias), convulsões e dores de cabeça (TABELA 1) (MIGUEL et al., 1994; GOVONI et al., 2016 e JAFRI; PATTERSON; LANATA, 2017).

Tabela 1 - Síndromes neuropsiquiátricas de acordo com os critérios do ACR e European League Against Rheumatism (EULAR)

LESNP Central	LESNP periférico	LESNP focal *	LESNP difuso
Meningite asséptica	Síndrome de Guillain-Barré	Doença cerebrovascular	Meningite asséptica
Doenças cerebrovasculares	Neuropatia autonômica	Convulsões	Síndrome desmielinizante
Síndrome desmielinizante	Mononeuropatia	Desordem de movimento	Dores de cabeça
Dores de cabeça	Miastenia Grave	Mielopatia	Estado confusional agudo
Desordens de movimento	Neuropatia craniana	Neuropatia craniana	Disfunção cognitiva
Mielopatia	Plexopatia	Polineuropatia	Desordens de comportamento
Distúrbios convulsivos	Polineuropatia	Mononeuropatia	Psicose
Estado confusional agudo		Miastenia grave	
Desordens de ansiedade		Neuropatia autonômica	
Disfunções cognitivas		Plexopatia	
Desordens de comportamento		Síndrome de Guillain-Barré	
Psicoses			

*As distinções entre as síndromes focal e difusa é reportado de acordo com as recomendações EULAR 2010.

Fonte: “The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes”, 1999 e BERTSIAS et al., 2010).

Estas manifestações podem preceder o aparecimento do LES ou ocorrer a qualquer momento durante o seu curso (EUSTACE; HUTCHINSON; BRESNIHAN, 1991 e VAN DAM et al., 1994), mesmo com a doença controlada ser desencadeada por

condições ambientais desfavoráveis. Além disso, podem ser eventos neurológicos únicos ou múltiplos no mesmo indivíduo (“The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes,” 1999).

Segundo Sciascia; Cuadrado; Karim (2013), a prevalência aproximada do LESNP varia muito (37,0% a 95,0%), devido aos sintomas específicos menores, diferentes métodos de avaliação e, sobretudo, as diferentes orientações e consenso médicos (STOJANOVICH et al., 2007 e ZARDI et al., 2014). Os dois processos mais importantes sob o aspecto etiológico do LESNP são as alterações da perfusão cerebral, que ocorrem devido à oclusão de vasos que irrigam o tecido nervoso e as interações de autoanticorpos com neurônios e glia (HIROHATA, 2018).

Duarte-Delgado; Vásquez; Ortiz-Reyes (2019) afirmam que se nenhuma causa para as síndromes neuropsiquiátricas, conforme o ACR descreve pode ser encontrada, o LESNP é considerado primário, enquanto que o LESNP secundário é o resultado de efeitos colaterais de infecções, medicamentos ou alterações metabólicas derivadas de danos de outros órgãos.

Apesar dos esforços da comunidade científica que visam determinar as características que diagnosticam o paciente com LESNP, ainda não existe um método padrão-ouro para o diagnóstico e a conduta perante os sintomas apresentados (APPENZELLER et al., 2007 e CASTELLINO et al., 2011).

1.5 A avaliação do LESNP pela neuroimagem

Os diferentes acometimentos associados ao LESNP, além da ausência de especificidade pelos métodos de neuroimagem convencional, instigam o interesse em pesquisas nessa área (JELTSCH-DAVID; MULLER, 2014).

Ressaltando a importância das técnicas de imagem na avaliação do LESNP, o comitê do ACR, responsável pela classificação das síndromes no LESNP, considera que as tecnologias de neuroimagem estrutural e funcional, i.e., Ressonância Magnética (RM) e *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT), podem vir a se tornar padrão-ouro para a classificação do LESNP, sendo componentes essenciais em algumas definições de casos (“The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes,” 1999 e ZARDI et al., 2014).

1.5.1 Contribuições e achados da técnica de Ressonância Magnética e suas limitações

A técnica da RM fundamenta-se nas etapas de alinhamento, excitação e detecção de radiofrequência (WANG, 2012 e BROWN et al., 2014). O alinhamento, trata-se do princípio de que os prótons de um determinado elemento são capazes de absorverem energia se expostos a um campo eletromagnético em determinada frequência (KUPERMAN, 2000 e BUXTON, 2009). Na excitação, cada núcleo de hidrogênio “vibra” em uma determinada frequência proporcional ao campo magnético em que está localizado. O aparelho emite então uma onda eletromagnética nessa mesma frequência, onde existe uma transferência de energia da onda emitida para os átomos de hidrogênio, fenômeno conhecido como ressonância (BERLINER; REUBEN, 2013).

Assim, na detecção de radiofrequência é possível gerar uma imagem quando os núcleos de hidrogênio recebem a energia, tornando-se instáveis. Ao retornar ao estado habitual, acontece um fenômeno chamado relaxamento ou relaxação, onde a RM é quantificada (WANG, 2012 e BROWN et al., 2014) e pode ser em dois tipos, o Relaxamento *spin-lattice* ou longitudinal (T1) e Relaxamento *spin-spin* ou transversal (T2-FLAIR) (FIGURA 1) (BROWN et al., 2014 e HASHIDO; SAITO, 2016).

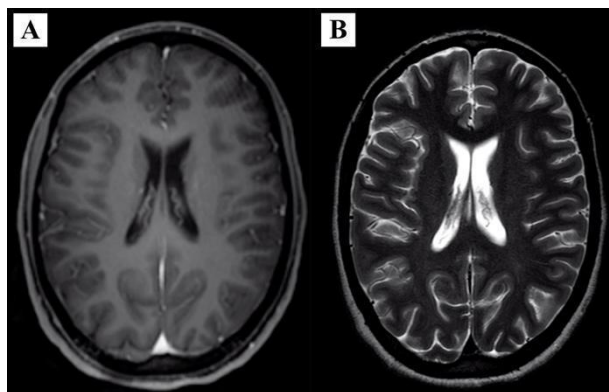


FIGURA 1 - A) Ressonância Magnética Cerebral em ponderação T1; B) Ressonância Magnética Cerebral em ponderação T2.

Com a popularidade da RM e seu valor bem documentado para o diagnóstico da doença cerebrovascular, hemorragias cerebrais, mielite transversa, meningite infecciosa, abscesso cerebral e aneurisma micótico, esta também foi uma técnica promissora para a

investigação do LESNP (KAZAM; JACOB KAZAM; TSIOURIS, 2015 e HÉROUX, 2018).

Assim, a RM atua como um método muito utilizado para a avaliação do LES e se apresenta como um exame sensível, estando alterado entre 15,0% e 78,0% dos pacientes com LESNP. Porém, apresenta baixa especificidade, estando alterado entre 25,0 e 50,0% dos pacientes com LES, mas sem manifestação neuropsiquiátrica (CASTELLINO et al., 2011 e ZARDI et al., 2014).

Esta técnica é importante nos quadros de comprometimento focal do LESNP, como convulsões, disfunção cognitiva e acidente vascular cerebral (TAN et al., 2018). Em quadros de comprometimento difuso, sua utilização é menos efetiva em auxiliar o diagnóstico neuropsiquiátrico (LEE et al., 2012 e LEVY; De CARVALHO, 2017). Outra limitação está na difícil diferenciação entre lesões novas ou ativas das lesões antigas ou sequelares.

As alterações mais sugestivas de um envolvimento agudo pelo LESNP na RM cerebral são as presenças de novos infartos, lesões hiperintensas de substância cinzenta, edema cerebral e reforço da lesão com o contraste gadolínio (VERMESS et al., 1984 e MCCUNE et al., 1988). Como estas lesões podem ser rapidamente revertidas com o uso dos corticosteróides, o seu diagnóstico preciso muitas vezes é falho (LEVY; De CARVALHO, 2017).

A RM, apesar de imprescindível, possui limitações para a detecção de alterações funcionais mais sutis no LESNP, como modificações bioquímicas em células neuronais ou alterações perfusionais discretas, presentes antes da ocorrência de lesões ou de anormalidades estruturais (LEE et al., 2012). Neste contexto, surge a necessidade de investigar a contribuição de outras técnicas de neuroimagem, principalmente as que avaliam os aspectos funcionais do parênquima cerebral.

1.5.2 Técnicas de neuroimagem funcional na avaliação do LESNP

As técnicas de neuroimagem por administração de radiofármacos proporcionam informações cerebrais funcionais. Entre elas, existe a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET em inglês, *Positron Emission Tomography*) e o SPECT, sendo que este último avalia a perfusão sanguínea através do tecido cerebral. A acessibilidade do

SPECT, em termos de custo e de equipamentos disponíveis, ainda é maior que o PET (ZARDI et al., 2014 e LEE; EHLERDING; CAI, 2018).

Ambas as técnicas são utilizadas pela Medicina Nuclear (MN), uma moderna especialidade médica, capaz de diagnosticar as doenças a nível molecular e tratar doenças através da utilização de radiofármacos (LEE; EHLERDING; CAI, 2018). O SPECT de perfusão cerebral é um método importante na avaliação funcional do encéfalo, captando informações diretas do fluxo sanguíneo cerebral regional, e indiretamente, da atividade metabólica cerebral (CRIDER et al., 2018). Consiste na aplicação de radiofármacos, ou seja, complexos mononucleares, lipofílicos e neutros, para avaliação da perfusão cerebral.

Esses complexos são formados por um fármaco e um radionuclídeo, sendo o mais comumente utilizado, o Tecnécio 99-metaestável [^{99m}Tc], com emissão gama de 140 quilo elétron-volt (KeV) e uma meia-vida de 6,01 horas. Atualmente, o fármaco Etilenodicisteína Dietil Ester (ECD) ligado com o radionuclídeo [^{99m}Tc] é o radiofármaco mais utilizado para o SPECT de perfusão cerebral, apresentando propriedades que permitem atravessar a barreira hematoencefálica (CRIDER et al., 2018).

A plausibilidade biológica para o uso do SPECT de perfusão cerebral, permite avaliar a auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral em função da atividade neuronal, a qual demanda maior suprimento de oxigênio e metabólitos. Devido a este princípio, a imagem obtida da perfusão cerebral reflete indiretamente o metabolismo tecidual cerebral (WEI et al., 2017). Todo esse processo pode contribuir de modo importante para o diagnóstico de doenças cerebrovascular, demências, epilepsia, distúrbios do movimento, doenças psiquiátricas, doenças vasculares e doenças degenerativas (MATSUMOTO et al., 2017 e WEI et al., 2017).

Segundo Staufackar-Carlos (2009), os padrões característicos do SPECT na Psicose é a observação de áreas de hiperperfusão nos gânglios da base, lobos temporais mediais e hipoperfusão nos lobos frontais; Depressão é característico de hiperperfusão em lobos frontais, gânglios da base e sistema límbico; Disfunção cognitiva pode apresentar hipoperfusão em áreas subcortical e cortical; Demência vascular com hipoperfusão em área cortical múltipla, maior em lobo frontal e Demência degenerativa com hipoperfusão em lobos temporo-parietal posterior, tálamo e gânglios da base.

Estudos por SPECT cerebral com [^{99m}Tc]-ECD no LES conseguiram identificar déficits difusos e focais, cuja reversibilidade pode refletir a melhora de alguns sintomas

(APPENZELLER et al., 2007). Na tabela 3, segue alguns parâmetros de hiperperfusão ou hipoperfusão em algumas patologias cerebrais.

Na detecção das principais anormalidades do LESNP, o SPECT aparenta ser uma técnica sensível e de boa correlação com achados clínicos (ZARDI et al., 2014). Segundo Long et al. (2018), o SPECT foi alterado entre 86,0% e 100,0% dos pacientes com sintomas neuropsiquiátricos, sendo mais sensível que a RM.

Os achados mais comuns no SPECT no LESNP são áreas focais, difusas ou multifocais de hipoperfusão, que se relacionam com a gravidade e a atividade do LESNP. São mais comuns em território da artéria cerebral média, com 65,0 a 80,0% no lobo parietal, lobo frontal entre 57,0 e 65,0%, lobo temporal entre 46,0% e 57,0% e nos gânglios da base entre 12,0% e 30,0% (CASTELLINO et al., 2011 e LONG et al., 2018).

A RM, quando analisada isoladamente no LESNP, resulta em padrões dentro da normalidade, nas lesões mais difusas (CASTELLINO et al., 2011 e LONG et al., 2018). Com a avaliação combinada da RM e o SPECT no LESNP, Long e seus colaboradores (2018) maior eficácia diagnóstica nos pacientes com LESNP com envolvimento difuso do encéfalo.

Mesmo perante uma RM normal, a observação de alterações precoces no SPECT, até mesmo sem a presença de sintomas neuropsiquiátricos, poderia prever futuro dano cerebral anatômico ocasionado pela doença (ZARDI et al., 2014). Segundo Staufackar-Carlos, (2009), em um estudo realizado com 29 pacientes com LESNP que passaram por avaliação da RM e SPECT cerebral, durante a internação devido à manifestação NP da doença, o valor preditivo negativo da RM foi de apenas 37,5%, contra 90,0% do SPECT cerebral, que colaborou de maneira expressiva na tomada de decisão terapêutica.

O seguimento do LESNP a partir da repetição da RM e do SPECT, aliado à avaliação clínica, permite a comparação das imagens e a avaliação da evolução da doença, facilitando assim o seu seguimento clínico.

1.5.3 Ferramentas de auxílio ao diagnóstico em SPECT e RM

Ferramentas computacionais de auxílio ao diagnóstico por imagem são utilizadas para a sobreposição, subtração e quantificação de diversas técnicas de imagem, incluindo a RM e o SPECT. O *Subtraction Ictal Spect Co-registered to MRI (SISCOM)* é uma ferramenta disponibilizada pelo Software ANALYZE™ (AnalyzeDirect Inc., Cleveland, OH, EUA), e que permite a quantificação dos SPECTs cerebrais, realizando a subtração entre os SPECT's *ictal e interictal* co-registrados com a RM. A interpretação das imagens do SISCOM é fácil e direta, tendo-se mostrado mais sensível e específica do que a análise apenas visual dos SPECTs cerebrais.

O SISCOM é uma técnica que permite avaliar a perfusão cerebral não somente nas epilepsias, mas em quaisquer patologias, antes e depois de algum tratamento, ou evolutivamente, para acompanhar a progressão ou melhora funcional cerebral. O corregristo entre a RM e o SPECT do mesmo paciente é baseado em *voxel*. Esta técnica pode proporcionar maior eficácia na avaliação das áreas corticais hiperemiadas (SPECT) em correlação topográfica com a RM (NEWHEY et al., 2013 e LONG et al., 2018).

O *Statistical Parametric Mapping (SPM)* é outra ferramenta de quantificação da perfusão cerebral baseada em voxels nas imagens tomográficas com valores que são, sob a hipótese nula, distribuídos de acordo com uma função de densidade de probabilidade conhecida, geralmente as distribuições t ou F de *Student*. Estes são conhecidos coloquialmente como mapas t ou F (ODA et al., 2005 e CHU et al., 2018). O SPM realiza uma análise voxel a voxel (i.e., elemento de volume de imagem) utilizando qualquer teste estatístico padrão (univariado), usualmente baseado num Modelo Linear Geral (GLM) dos dados. As estatísticas resultantes são montadas em uma imagem nomeada SPM, e interpretadas como processos estatísticos contínuos, referindo-se ao comportamento probabilístico de campos aleatórios (CHUMBLEY et al., 2010 e CAMILLE et al., 2014).

Os campos aleatórios modelam as características probabilísticas univariadas de um SPM e qualquer estrutura de covariância espacial não estacionária. Características topológicas improváveis do SPM, como picos ou aglomerados, são interpretadas como efeitos regionais específicos, atribuíveis à manipulação experimental. Em suma, o GLM é usado para explicar dados contínuos (imagem), exatamente da mesma maneira que em

análises convencionais de dados discretos. A *Random Field Theory (RFT)* é usada para resolver o problema de comparações múltiplas ao fazer inferências sobre o volume analisado. O RFT fornece um método para ajustar os valores de p para o volume de pesquisa e desempenha o mesmo papel para os SPMs que a correção de *Bonferroni* para testes estatísticos discretos (FLANDIN; FRISTON, 2008 e CHUMBLEY et al., 2010).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

2.1.1 Aplicar as técnicas de SISCOM e SPM nas imagens de SPECT e RM cerebral dos pacientes com LESNP, para correlacionar seus achados com os dados clínicos e a evolução temporal das alterações perfusionais.

2.2 Objetivos Específicos

2.2.1 Descrever os achados qualitativos de SPECT e RM cerebral no LESNP;

2.2.2 Descrever os achados quantitativos pelo SPM do SPECT cerebral na fase aguda do LESNP;

2.2.3 Descrever a evolução funcional cerebral do LESNP após tratamento, através da ferramenta SISCOM.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

O presente estudo classifica-se como longitudinal, retrospectivo, observacional sobre as alterações da perfusão cerebral no LESNP, bem como sobre a evolução fisiopatológica da perfusão cerebral após o tratamento clínico.

3.2 Seleção dos pacientes

Foram avaliados retrospectivamente os prontuários, exames complementares, SPECT e RM cerebral de 93 pacientes com LES e suspeita diagnóstica de envolvimento neuropsiquiátrico (LESNP), que passaram no setor de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). Todos os pacientes preenchem os critérios revisados pelo ACR de 1999 para a classificação do LES.

Destes pacientes com diagnóstico de LES e com suspeita de LESNP, apenas 60 pacientes apresentaram confirmação diagnóstica do acometimento do sistema nervoso pelo LES, bem como uma avaliação clínica, avaliação laboratorial e exames de imagem (SPECT e RM cerebral) documentados de maneira completa em seus prontuários.

Para o SISCOM, apenas 26 pacientes apresentaram os dados completos para subtração dos SPECTs e o corregristo com a RM.

3.3 Critérios de inclusão dos pacientes

Foram incluídos no projeto 60 pacientes com LESNP. Os critérios de inclusão foram: 1) Diagnóstico de LES com envolvimento neuropsiquiátrico, com ou sem tratamento iniciado e de acordo com os critérios do ACR para LES e LESNP; 2) Terem os pacientes realizado ao menos uma aquisição de SPECT cerebral; 3) Prontuário com documentação completa de avaliação clínica e laboratorial referentes ao LESNP.

3.4 Critérios de exclusão dos pacientes

Os pacientes excluídos foram os que apresentaram outras doenças neurológicas prévias ao LES, ie., acidente vascular cerebral, ataque isquêmico cerebral, trauma craniano prévio, meningoencefalites, neurocirurgias prévias, dentre outras. Além de pacientes que não realizaram a RM cerebral ou ao menos um SPECT cerebral.

3.5 Protocolo de RM cerebral

A RM foi realizada no equipamento Philips ACHIEVA 3T (Philips Healthcare, Cleveland, OH, EUA) do HCFMRP-USP. A análise do exame pelos especialistas foi cega para o perfil clínico dos pacientes. O protocolo da RM foi constituído pelas seguintes sequências:

(a) Imagem volumétrica ponderada em T1 usando sequência gradiente-eco 3D, com tempo de repetição (TR) = 500 ms; tempo de eco (TE) = 4ms; matriz de 240 x 240 mm, Field of View (FOV) = campo de visão = 240 mm. O bloco 3D cobriu toda a cabeça no plano sagital, com 160 cortes de 1 mm para reconstrução posterior em todos os planos. Na estação de trabalho da RM foi realizada a reformatação do tipo *Multiplanar Reconstruction* (MPR) utilizando-se cortes coronais perpendiculares ao maior eixo hipocampal, de 1 mm de espessura, resultando em aproximadamente 100 cortes ao longo de toda a extensão hipocampal.

(b) Sequência ponderada em FLAIR obtida no plano coronal (TR = 11.000 ms; tempo de inversão (TI) = 2.800 ms; TE = 125 ms), perpendicular ao hipocampo, com cortes de 3mm de espessura, sem intervalo, matriz 120 x 174 mm, FOV = 180 x 90 mm;

(c) Sequência axial ponderada em T2/TSE, TR = 4.222 ms; TE = 120 ms) paralela ao corpo caloso, com 50 cortes de 2,5 mm de espessura, sem intervalo, matriz 404 x 290 mm, e FOV = 202 x 125mm;

As imagens foram arquivadas em seu formato digital, no padrão *Digital Imaging and Communication in Medicine 3.0* (DICOM).

3.6 Aquisição e Processamento do SPECT Cerebral com [^{99m}Tc]-ECD

Os pacientes foram submetidos ao SPECT cerebral com [^{99m}Tc]Tc-ECD em um equipamento SPECT/CT BrightView XCT - Philips (Philips Healthcare Inc., Cleveland, OH, EUA), dotado de duplo detector, e com início da aquisição das imagens 60 minutos após a administração intravenosa de 1480 Mega Bequerel (MBq) ou 40 miliCurie (mCi) de [^{99m}Tc]-ECD. As imagens do SPECT cerebral foram obtidas com colimador de baixa energia e alta resolução (*Low Energy High Resolution* - LEHR), janela de energia de 10% centrada em um fotopico de 140 keV, em matriz de aquisição de 128 x 128, em um método *step-and-shoot*, registrando 128 projeções de 30 segundos cada.

A reconstrução das imagens de SPECT foi realizada com o método de reconstrução iterativa *Ordered Subset Expectation Maximization* (OSEM), aplicando o filtro *Butterworth* Ordem 2, frequência de corte 0.3 e aplicando-se a correção de atenuação de fótons pelo método uniforme (Método de *Chang*, 0,12 por centímetro). Foram obtidas imagens tridimensionais de todo o cérebro e, para a análise, foram utilizados os planos axiais, coronais e sagitais, permitindo a completa visualização do mesmo pelos médicos nucleares.

3.7 Análise Paramétrica do SPECT Cerebral (SPM)

Uma vez que dispomos de todas as imagens de SPECT cerebral coletadas, processadas e disponíveis em arquivo no Servidor Computacional de Imagens de Medicina Nuclear (NM-Server), a próxima etapa foi criar mapas quantitativos paramétricos da perfusão cerebral, através do SPM desenvolvido pela *Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College of London, UCL*. Este *software* é executado dentro da plataforma MATLAB 6.1 (*MathWorks, MA, EUA*), o qual realiza as seguintes análises dos SPECTS: (a) ANÁLISE 1: Comparação entre os achados perfusionais ao SPECT cerebral de cada um dos pacientes, comparado a um banco de SPECTs normais (esta análise permitiu classificar os diferentes padrões de acometimento da vasculatura cerebral pelo LESNP); (b) ANÁLISE 2: Comparação e

subtração quantitativa entre dois ou mais SPECTs cerebrais de um mesmo paciente, através do SPM (FIGURA 2).

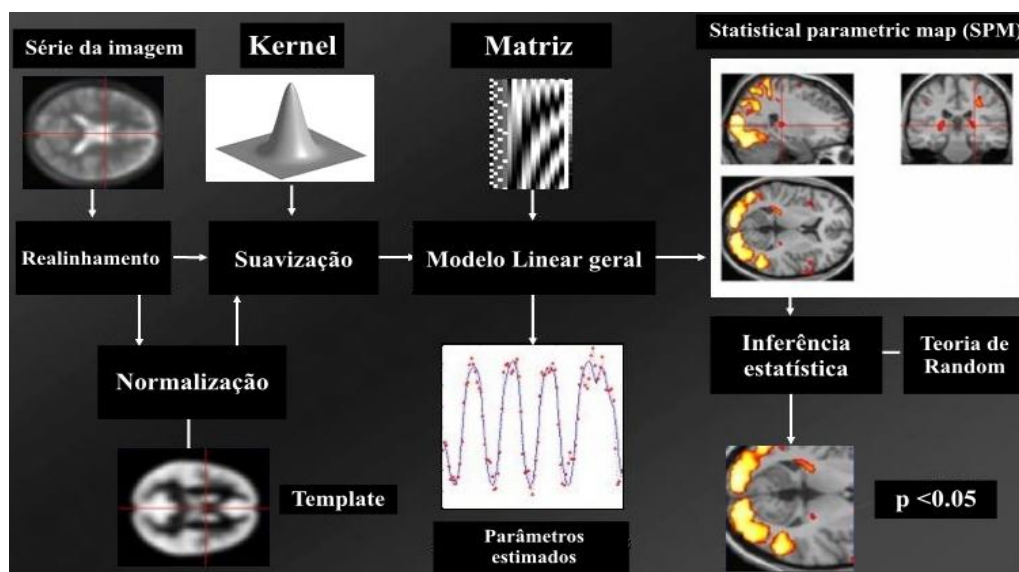


FIGURA 2 - Etapas do processamento do teste SPM

Fonte: www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/ (adaptada)

3.8 Caracterização da evolução temporal da doença por SISCOM

O SISCOM foi realizado através do *Software ANALYZE*® 10.0 (*AnalyzeDirect, Inc., Overland Park, Kansas, EUA*), adquirido pela Seção de MN do HCFMRP-USP, seguindo a metodologia adaptada de Lee et al., (2000).

Os SPECTs inicial e final, ou seja, pré e pós tratamento, foram coregistrados utilizando-se um algoritmo de alinhamento baseado na “informação mútua”. Inicialmente, subtrai-se o SPECT INICIAL do SPECT FINAL, evidenciando as áreas de melhora ou piora perfusional resultantes do tratamento clínico ou da evolução da doença. A imagem desta diferença é transformada em mapas *z-score*, utilizando-se a média e o desvio padrão das diferenças em todos os voxels cerebrais. Esta matriz de quantificação é então alinhada à RM do próprio paciente, de forma a dispor, na mesma imagem, informações funcionais e anatômicas. Para a sobreposição funcional, diferentes limiares (1, 2 ou mais desvios padrão acima ou abaixo da média perfusional) podem ser utilizados para avaliar as diferenças prováveis e as localizações da atividade funcional recuperada, no paciente com LESNP.

Para garantir que as diferenças perfusionais são significativas, ao se comparar a média dos dois estados, utilizamos um *threshold* de 2,0 desvios-padrões de diferença para mais ou para menos, entre *clusters* de *voxels*. Com o intuito de aumentar a eficiência do alinhamento, o encéfalo será extraído da imagem de RM.

Em resumo, o processamento do SISCOM foi realizado através das seguintes etapas: (1) Pré-processamento com conversão das imagens de RM e SPECT do formato DICOM para o formato *analyze*; (2) Eliminação de artefatos de espalhamento e de sinais produzidos por regiões não interessantes; (3) Normalização do nível de captação de radiofármaco nas imagens de SPECT; (4) Alinhamento anatômico dos SPECTs com a RM; (5) Subtração dos SPECTs INICIAL e FINAL; (6) Exibição da diferença perfusional significativa entre os SPECTs INICIAL e FINAL sobre a RM do próprio paciente; (7) Caracterização e localização anatômica das áreas de melhora ou piora da perfusão nos cérebros de pacientes com LESNP (FIGURA 3).

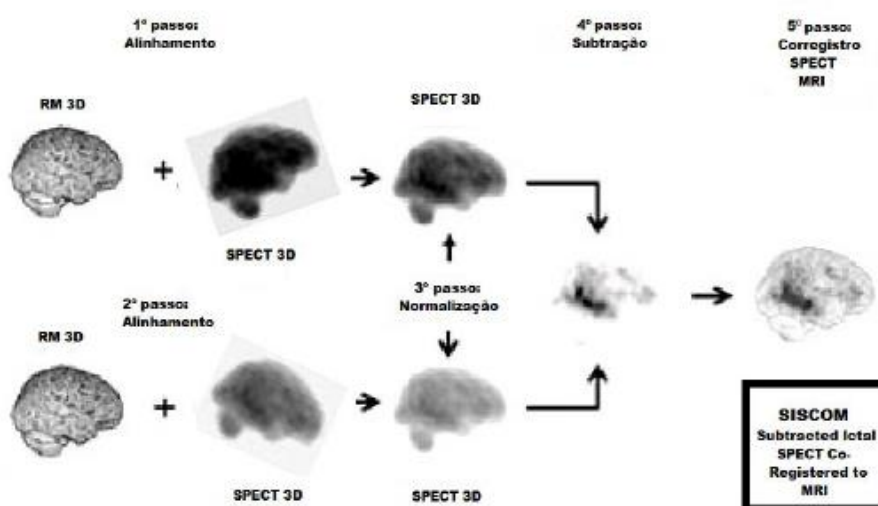


FIGURA 3 - Etapas de processamento computacional para a realização do alinhamento e subtração dos SPECTs 3D inicial (acima) e final (abaixo) com a Ressonância Magnética (SISCOM), modificada.

Fonte: Wichert-Ana et al., 2008.

3.9 Variáveis clínicas do prontuário dos pacientes com LESNP

As variáveis clínicas dos pacientes foram consultadas nos prontuários médicos dos pacientes. As variáveis coletadas foram:

- Sexo;
- Idade;
- Data quando o LES foi diagnosticado;
- Data do primeiro evento NP;
- Síndrome NP apresentada, de acordo com a classificação para LESNP – ACR;
- Presença dos autoanticorpos conforme solicitado pelo formulário SLEDAI 2K
- No momento de aquisição das imagens, no início e durante o seguimento:
 - a. Quadro neuropsiquiátrico;
 - b. Presença e tipo de novo evento NP durante o seguimento.

3.10 Exames laboratoriais para detecção de autoanticorpos

A detecção dos anticorpos Fator Anti-Núcleo, anti-DNA nativo, anti SS-A/Ro, anti SS-B/La, anticardiolipina, anti- β 2-glicoproteína I, e os complementos C3 e C4, foram realizados no laboratório de Imunologia da Divisão de Imunologia Clínica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

A detecção dos anticorpos anti-DNA nativo foi realizada através de imunofluorescência indireta, com a utilização do ensaio com *Crithidia luciliae* (INOVA Lite™ dsDNA *Crithidia luciliae*, San Diego, EUA). Os testes anti-SSA/Ro e anti-SSB/La foram realizados pelo método de fluorimetria, através da coleta de sangue em tubo gel, sendo necessário aguardar 30 minutos para retração do coágulo, realização da centrifugação em 3.200 RPM por 12 minutos e encaminhar a amostra sob refrigeração de 2°C a 8°C (POLLARD; FURPHY; WEBB, 1988; XIA et al., 2012 e ZIAN et al., 2018).

A detecção dos anticorpos FAN foi realizada pela imunofluorescência indireta, em soro de pacientes com suspeita de doenças autoimunes. Foi realizado com amostras de sangue do paciente e identificado todos os anticorpos circulantes através da adição de um corante fluorescente. Se houver anticorpos contra estruturas das células humanas, estes irão se fixar às mesmas, tornando-as fluorescentes. Se não houver autoanticorpos, nenhuma parte das células ficarão fluorescentes, caracterizando um FAN não-reativo (LORA et al., 2007).

Para detecção do ACA foi realizado o método ELISA sanduíche, com os Kits “*Kallestad Anti-Cardiolipin Microplate EIA*” adquiridos da *Sanofi Pasteur Diagnostics* (“*France*”). Os resultados foram obtidos pela leitura das absorvâncias de cada poço em um espectrofotômetro e as concentrações de anticorpos anticardiolipina IgG ou IgM nas amostras foram estimadas pela interpolação das unidades de absorvância em uma curva padrão. Essa curva foi baseada em valores obtidos de um conjunto de amostras padronizadas com Laboratório de Padronização de Antifosfolípides (Universidade de Louisville, EUA) (CARRILLO-MORA; GONZÁLEZ-VILLALVA, 2010).

Novamente o método ELISA foi utilizado, agora para a detecção dos anticorpos β 2-GPI, para o qual foram utilizados kits “INOVA QUANTA Lite™ β 2 GPI SCREEN, San Diego, EUA” (CARRILLO-MORA; GONZÁLEZ-VILLALVA, 2010). As placas de poliestireno usadas continham o antígeno β 2-GPI purificado, ligado aos seus poços. O controle de qualidade da reação foi realizado através da aplicação de alguns critérios, sendo que todos deviam ser preenchidos para que o ensaio fosse considerado válido.

- (a) A absorvância do controle positivo deve ser maior que a absorvância do ponto de decisão, que deveria ser maior que a absorvância do controle negativo.
- (b) O controle positivo devia apresentar uma absorvância maior que 1, enquanto a absorvância do controle negativo não devia ultrapassar o valor 0,2.
- (c) A absorvância do ponto de decisão devia ser pelo menos duas vezes maior que a do controle negativo, ou maior que 0,25.

O cálculo dos resultados foi realizado através da comparação da absorvância de cada amostra com a absorvância do ponto de decisão. Todas as amostras iguais ou maiores que o ponto de decisão, foram consideradas positivas para a presença de anticorpos β 2-GPI, IgG, IgM ou IgA (MEHRANI; PETRI, 2010 e STELLA, [s.d.]).

A detecção dos níveis de complemento C3 e C4 foi através da separação do soro e armazenamento à -4°C por até 5 dias, até o procedimento e os componentes serem determinados com auxílio de placas de imuno difusão radial.

3.11 Aspectos éticos

Considerando a natureza RETROSPECTIVA do presente projeto, bem como o fato de todas as informações clínicas constarem dos prontuários e os exames de imagem

estrutural (RM) e funcional (SPECT) pertencerem a pacientes que foram seguidos nos últimos 10 anos, seria uma tarefa provavelmente inexecutável realizar a reconvocação de todos os pacientes para obter a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). No presente estudo, a PRIVACIDADE DO PACIENTE foi garantida pelas seguintes medidas tomadas: (a) A identificação dos pacientes na planilha de dados da pesquisa foi realizada por NÚMEROS (e.g. Paciente #1, Paciente #2) e NÃO pelo NOME ou iniciais do nome dos PACIENTES; (b) Todas as informações de identificação dos pacientes, constantes dos arquivos de Ressonância Magnética e de SPECT cerebral, foram anonimizados através do software KPACS (que gerencia os arquivos de imagens médicas), através da modificação do título (ie., Header) dos arquivos DICOM 3.0.

Pelos motivos acima apresentados, submetemos o projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), solicitando a dispensa da aplicação do TCLE no presente projeto, garantindo que todos os dados de privacidade do paciente estariam garantidos (ANEXO 1). O projeto foi aprovado pelo CEP-HCFMRP-USP.

4 RESULTADOS

4.1 Casuística

A tabela 2 descreve as informações demográficas e clínicas (covariáveis escalares). Dos 60 pacientes estudados (52 femininos, 86,70%; 8 masculinos, 13,30%), a média de idade na época da avaliação foi de 41,78 anos (DP 14,18; IC95% 38,12 – 45,44), em uma amostra que variou de 18 a 75 anos. Seis pacientes (10,00%) evoluíram para o óbito, e dentre 40 mulheres com história de gestação, quatro delas (6,67%) apresentaram abortos prévios. A maioria dos pacientes eram brancos (n=41; 68,30%), seguido por pardos (n=15; 25,00%), pacientes de cor preta (n=3; 5,00%) e amarelo (n=1; 1,70%).

A média de idade dos pacientes no início do LES foi de 28,65 anos (DP 14,18; IC95% 24,98 - 32,31), variando de 8 a 64 anos. A média de idade dos pacientes quando apresentaram manifestações neuropsiquiátricas foi de 33,13 anos (DP 14,17; IC95% 29,47 - 37,79), variando de 11 a 69 anos. A variação média de tempo entre o início do LES e os primeiros sintomas neuropsiquiátricos foi de 4,80 anos (DP 5,07; IC95% 3,48 – 6,11), variando de zero a 17 anos. Quinze (25,00%) iniciaram a doença já com a forma de LESNP.

Os pacientes foram submetidos em média a 10,33 sessões de pulsoterapia (DP 3,98; IC95% 9,30 – 11,36), variando de 2 a 20 sessões. A maioria dos pacientes (n=18; 30,00%) realizaram 12 pulsoterapias, seguida por 6 e 8 pulsos (n=7; 11,70% cada), 10 pulsos (n=6; 10,00%), 5 pulsos (n=5; 8,33%), 18 pulsos (n=4; 6,67%), 11 e 14 pulsos (n=3; 5,0% cada) e os demais pacientes fizeram individualmente 2, 4, 7, 9, 13, 19 e 20 pulsos (n=1; 1,67% cada).

A pontuação média na escala SLICC/ACR-DI foi de 5,83 (DP 2,91; IC 95% 5,07 – 6,58) e na escala SLEDAI foi em média de 37,63 (DP 9,85; IC 95% 35,08 – 40,17).

Tabela 2 - Informações demográficas e clínicas (covariáveis escalares)

Variáveis	Média	DP	IC 95%
Idade	41,78	14,18	38,12 – 45,44
Idade média dos pacientes no diagnóstico de LES	28,65	14,18	24,98 - 32,31
Idade média dos pacientes no diagnóstico de LESNP	33,13	14,17	29,47 - 36,79
Tempo em anos entre LES e LESNP	4,80	5,07	3,48 – 6,11
SLICC/ACR-DI	5,83	2,91	5,07 – 6,58
SLEDAI 2K	37,63	9,85	35,08 – 40,17
Quantidade de Pulsoterapia	10,33	3,98	9,30 – 11,36

Abreviações: LES, Lúpus Eritematoso Sistêmico; LESNP, Lúpus Eritematoso Sistêmico forma neuropsiquiátrica; SLICC, *The Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology – Damage Index*; SLEDAI 2K, *Systemic Lupus Erythematosus Disease/Activity Index 2000*; DP, desvio padrão da média; IC 95%, intervalo de confiança 95%.

4.2 Teste de normalidade não paramétrico

O teste de Kolmogorov-Smirnov (tabela 3) foi realizado para a análise da distribuição de normalidade. O grau de concordância entre distribuição de um conjunto de valores (escores observados) e alguma distribuição teórica foi analisado para verificar se os dados seguem a distribuição normal. As hipóteses do teste foram descritas como:

H0: A amostra provém de uma distribuição teórica específica (distribuição normal);

H1: A amostra não provém de uma distribuição teórica específica (distribuição não normal).

$$H0 > 0,05$$

$$H1 < 0,05$$

Conforme os dados do teste de normalidade da tabela 5, as variáveis idade atual e idade dos pacientes no diagnóstico LESNP apresentaram distribuição normal ($H0 > 0,05$). As demais variáveis, tempo de LES, tempo de LESNP, tempo entre LES e

LESNP, o índice SLICC, SLEDAI e a quantidade de pulsoterapias apresentaram distribuição não normal ($H1 < 0,05$).

Tabela 3 – Teste de normalidade Kolmogorov-Smirnova

Variáveis	Kolmogorov-Smirnov ^a		
	Estatística	gl	Sig.
Idade	0,100	60	0,200*
Idade dos pacientes no LES	0,141	60	0,005
Idade dos pacientes no LESNP	0,109	60	0,072*
Tempo (anos) entre LES e LESNP	0,243	60	0,000
SLICC	0,129	60	0,014
SLEDAI	0,124	60	0,022
Quantidade de pulsoterapia	0,171	60	0,000

* Este é um limite inferior da significância verdadeira; a Correlação de Significância de Lilliefors.

O teste de qui-quadrado de independência (Pearson) mostrou que houve associação entre a atividade da doença (SLEDAI) e quantidade de pulsoterapias. Quanto maior o SLEDAI do paciente, maior a exigência de pulsos nos pacientes com LESNP [$\chi^2(2) = 383,016$; $p = 0.011$] (GRÁFICO 1).

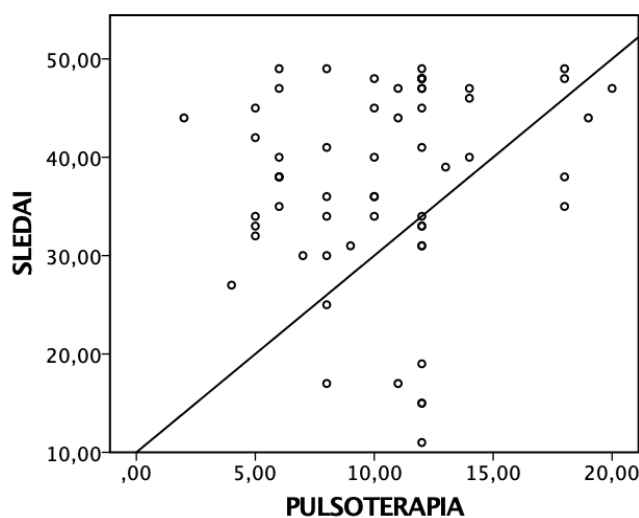


GRÁFICO 1 - Gráfico de dispersão entre Quantidade de pulsoterapia e o índice SLEDAI

O teste de qui-quadrado de independência (Pearson) também mostrou uma tendência de associação entre os pacientes com idades precoces ao início do LES e dano acumulado (SLICC). Ou seja, quanto mais precoce o início do LES, maior o dano acumulado no LESNP [$\chi^2(2) = 443,181$; $p = 0.051$] (GRÁFICO 2).

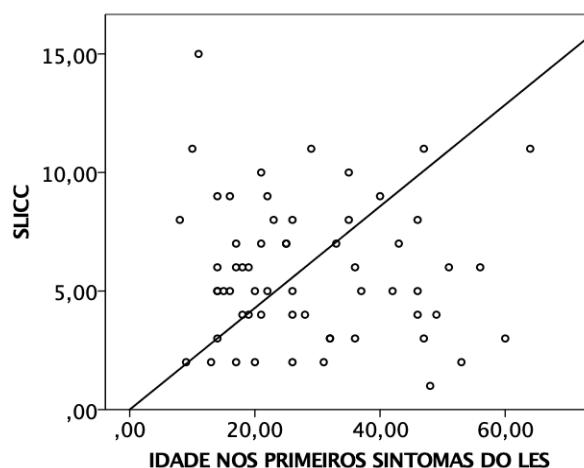


GRÁFICO 2 - Gráfico de dispersão entre idade nos primeiros sintomas de LES e o índice SLICC

Entre as 52 pacientes do sexo feminino, as manifestações clínicas foram psicose e convulsão (n=18; 34,61%; cada), depressão (n=11; 21,15%), ansiedade (n=10; 19,23%), Vasculite (n=9; 17,30), cefaléia (n=7; 13,46), e epilepsia e AVC (n=4; 7,69%; cada). Houve sobreposição de manifestações clínicas em alguns pacientes.

Entre os 8 pacientes do sexo masculino, a psicose foi a manifestação clínica com maior frequência (n=6; 75,00%), seguida por depressão e vasculite (n=2; 25,00%; cada), e convulsão e cefaléia (n=1; 12,50%; cada).

Dentre os exames laboratoriais que são mencionados no índice SLEDAI, todos os 60 pacientes realizaram os testes anti-DNA nativo, dos quais 33 (55,0%) foram reagentes e 27 (45,0%) não reagentes (n=27), e também para o teste do FAN, para o qual 42 (70,0%) pacientes foram reagentes e 18 (30,0%) não reagentes. Para o teste de C3, 27 (45,0%) pacientes apresentaram resultado normal, 31 (51,7%) apresentaram resultado anormal (n=31) e dois (3,3%) não realizaram o teste. No teste de C4, 33 (55,0%) pacientes foram positivos, 25 (41,7%) foram negativos e apenas 2 (3,3%) não realizaram. Para o anti SS-A (RO), 17 pacientes (28,3%) foram positivos, 36 (41,7%) foram negativos e 18 (30,0%) não realizaram. Para o ANTI SS-B (LA), apenas 6 pacientes (10,0%) foram positivos, 30 (50,0%) foram negativos e 24 (40,0%) não realizaram (40,0%). O teste para ACA IgG, 19 (31,7%) pacientes foram positivos, 36 (60,0%) foram negativos e 5 (8,3%) não realizaram. Para o ACA IgM, 33 (55,0%) pacientes foram positivos, 21 (35,0%) foram negativos e 6 (10,0%) não realizaram. Para o teste de β 2-GPI IgG, 8 (13,3%) pacientes foram positivos, 35 (58,3%) foram negativos e dois (3,3%) foram inconclusivos, enquanto 15 (25,%) pacientes não realizaram o teste. Finalmente, para β 2-GPI IgM, 13 (21,7%) pacientes foram positivos,

30 (50,0%) pacientes foram negativos, dois (3,3%) foram inconclusivos e 15 (25,0%) não realizaram o teste (TABELA 4).

Tabela 4 - Exames laboratoriais de anticorpos e complementos

Paciente	Fator anti-DNA Nativo	FAN	C3	C4	Anti SS-A (RO)	ANTI SS-B (LA)	ACA IgG	ACA IgM	β2-GPI IgG	β2-GPI IgM
1	NR	Reagente	0,80	0,09	200,00	NR	1,56	4,50	NR	NR
2	NR	NR	1,03	0,13	10,10	NR	6,40	1,20	NR	NR
3	Reagente	Reagente	NR	NR	9,30	4,20	34,70	43,60	NR	NR
4	Reagente	Reagente	1,04	0,16	NR	NR	6,50	3,90	4,90	2,80
5	NR	NR	0,72	0,16	NR	NR	NR	NR	NR	NR
6	Reagente	Reagente	0,51	0,07	NR	NR	34,20	10,70	3,30	1,90
7	Reagente	Reagente	0,57	0,06	9,70	1,40	22,40	12,10	3,30	7,20
8	Reagente	Reagente	NR	NR	NR	NR	5,40	8,60	1,90	4,80
9	Reagente	Reagente	1,13	0,21	NR	NR	4,90	0,00	1,90	1,10
10	NR	NR	0,99	0,23	NR	NR	5,33	2,92	NR	NR
11	NR	NR	0,96	0,22	7,00	3,40	5,90	2,60	1,00	4,00
12	Reagente	Reagente	0,53	0,04	NR	NR	30,00	11,70	NR	NR
13	NR	Reagente	0,78	0,04	58,20	5,90	NR	NR	NR	NR
14	Reagente	NR	1,13	0,32	NR	NR	25,00	17,90	9,40	12,30
15	Reagente	Reagente	0,83	0,22	7,10	3,30	9,30	20,60	3,70	10,50
16	NR	Reagente	1,04	0,16	NR	NR	9,30	9,30	9,40	12,30
17	NR	Reagente	0,99	0,17	NR	NR	NR	NR	3,80	3,30
18	Reagente	Reagente	0,77	0,10	NR	NR	7,80	6,80	5,80	7,20
19	NR	NR	1,38	0,23	NR	NR	5,27	11,07	1,60	1,63
20	NR	Reagente	0,92	0,05	36,20	24,70	22,50	14,20	9,40	9,40
21	NR	Reagente	0,60	0,10	4,00	NR	15,00	12,50	NR	NR
22	Reagente	Reagente	0,70	0,20	200,00	NR	18,10	1,70	2,10	2,50
23	Reagente	Reagente	0,96	0,17	58,20	5,90	NR	NR	1,41	0,91
24	NR	Reagente	0,90	0,11	3,60	3,60	2,90	11,60	5,00	5,00
25	Reagente	Reagente	0,55	0,20	15,35	4,10	25,20	5,30	4,60	2,80
26	NR	NR	1,10	0,07	5,70	2,90	6,00	16,10	2,00	2,00
27	Reagente	Reagente	0,60	0,06	NR	NR	6,50	2,30	NR	NR
28	Reagente	Reagente	0,26	0,02	8,30	4,10	23,20	0,70	3,00	1,50
29	NR	NR	1,82	0,42	NR	8,50	7,60	2,10	NR	NR
30	Reagente	Reagente	0,48	0,10	9,70	4,90	21,30	14,90	2,20	2,80
31	Reagente	Reagente	0,62	0,04	200,00	4,50	9,30	9,30	3,40	2,30
32	NR	NR	1,00	0,10	23,10	NR	0,00	0,00	4,20	1,20
33	NR	NR	0,74	0,07	4,20	NR	131,70	NR	NR	NR
34	NR	NR	115,00	19,00	240,00	320,00	NR	NR	NR	NR
35	Reagente	Reagente	0,42	0,04	200,00	87,60	15,70	13,10	3,70	2,90
36	NR	NR	1,85	0,26	3,30	4,30	9,30	15,90	1,10	3,10
37	Reagente	Reagente	0,85	0,09	200,00	10,20	7,40	12,20	3,90	5,40
38	Reagente	Reagente	0,98	0,13	85,10	60,20	6,90	8,90	2,00	1,10
39	NR	NR	0,80	0,10	0,01	0,01	0,00	0,00	1,60	5,90
40	Reagente	Reagente	1,25	0,23	NR	NR	42,80	8,70	1,80	1,10
41	NR	NR	1,09	0,12	200,00	6,70	7,60	8,10	3,20	1,80
42	Reagente	Reagente	0,82	0,22	NR	NR	10,00	7,00	2,30	3,20
43	Reagente	Reagente	0,79	0,07	11,00	6,10	40,90	14,80	22,50	38,00
44	NR	NR	0,89	0,05	NR	NR	7,64	2,95	3,92	1,76
45	Reagente	Reagente	1,29	0,11	5,10	2,90	3,30	6,60	NR	NR
46	NR	Reagente	1,15	201,00	200,00	11,70	5,80	18,30	9,40	9,40
47	Reagente	Reagente	0,05	0,02	7,00	4,30	6,60	5,20	1,10	3,10
48	Reagente	Reagente	0,75	0,32	5,10	4,50	6,00	2,30	3,70	2,90
49	NR	NR	1,15	0,23	200,00	2,90	5,50	15,90	1,80	1,10
50	Reagente	Reagente	0,89	0,20	200,00	5,80	6,80	6,60	2,20	2,80
51	Reagente	Reagente	1,09	0,16	85,40	4,10	5,40	18,30	3,92	1,76
52	Reagente	Reagente	0,83	0,17	200,00	6,50	4,90	12,10	3,80	3,30
53	NR	NR	0,82	0,07	9,30	3,90	7,40	8,60	2,10	2,50
54	Reagente	NR	0,90	0,13	90,00	2,90	5,33	4,50	3,80	3,30
55	Reagente	Reagente	0,41	0,05	5,90	129,40	6,80	7,70	2,70	2,90
56	NR	Reagente	0,61	0,02	108,70	3,90	7,70	2,60	NR	NR
57	NR	Reagente	1,16	0,16	200,00	NR	35,20	17,20	9,40	17,20
58	NR	Reagente	1,18	0,10	NR	NR	36,50	57,50	NR	NR
59	Reagente	Reagente	0,83	247,00	4,60	6,50	10,70	32,20	3,70	2,80
60	Reagente	Reagente	0,41	0,05	5,90	129,40	6,80	7,70	2,70	2,90

Abreviações: NR, não reagente; R, reagente; *Teste Anti DNA Nativo Reagente se $\geq 1:320$; Teste FAN Reagente se $\geq 1:800$; Complemento C3 normal se 0,9 a 1,8 g/l; Complemento C4 normal se 0,1 a 0,4 g/l; Teste SS-A (RO) positivo se > 80 U/ml; Teste SS-B (LA) positivo se > 20 U/ml; Teste ACA IgG positivo se > 10 GPL/ml; Teste ACA IgM positivo se > 7 MPL/ml; Teste anti-B2-glicoproteína-IgG e IgM positivos se > 5 U/ml, I: Inconclusivo e NR: Não Realizou.

O gráfico de barras da figura 4A evidencia a distribuição do tempo de doença na forma LES até o momento do estudo, com tempo médio de 13,45 anos, e variação entre 01 a 25 anos de história de LES. O paciente #51 possui maior tempo de doença (28 anos), seguido dos pacientes #2 (25 anos), #5 (24 anos), #41 e #52 (22 anos). Os demais, apresentaram uma média 12,72 anos de LES.

O gráfico de barras da figura 4B evidencia a distribuição do tempo de doença na forma LESNP até o momento do estudo, com tempo médio de aproximadamente 8,65 anos, e variação entre 01 a 17 anos de história de LESNP. O paciente #22 apresentou maior tempo de manifestações neuropsiquiátricas (17 anos). Os pacientes #16, #21, #23, #34, #48 e #49 apresentaram 13 anos.

O gráfico de barras da figura 4C evidencia a distribuição do intervalo de tempo desde o início do LES até o início do LESNP, com média de 4,8 anos, e variando de 0 a 17 anos os intervalos de tempo. Entre os 60 pacientes, 16 (26,7%) já iniciaram a doença na forma de LESNP, seguido de 6 (10,0%) pacientes com intervalo de um ano, 9 (15,0%) com dois anos, e os demais com intervalo médio de 9,10 anos após o LES.

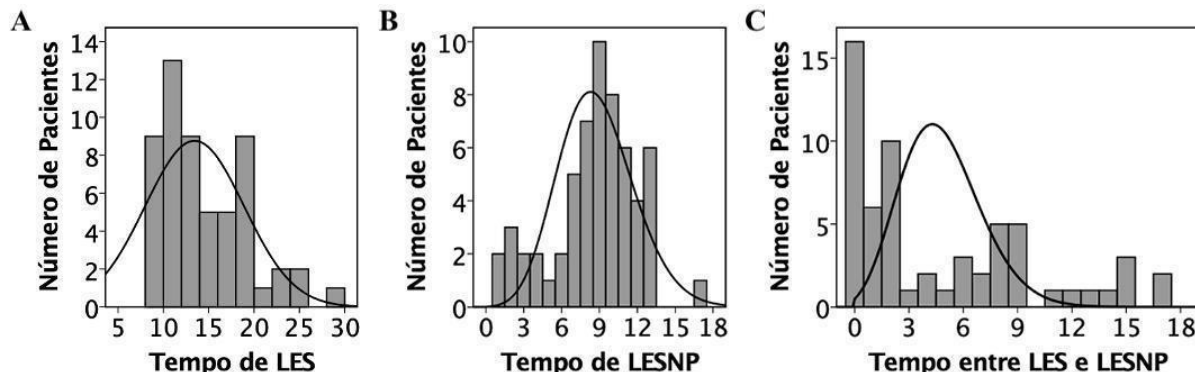


FIGURA 4 – Gráfico de barras evidenciando a distribuição do tempo de doença (em anos) para LES (A), para LESNP (B), e o intervalo de tempo decorrido entre o início do LES e os primeiros sintomas de LESNP (C). As curvas de Gauss representam a distribuição Gaussiana (normal) dos dados.

4.3 Achados qualitativos de SPECT e RM cerebral no LESNP.

A tabela 7 descreve os achados da RM e SPECT cerebral dos 60 pacientes. De acordo com a RM, 39 (65%) pacientes apresentaram alterações cerebrais, 8 (13,33%)

apresentaram achados inespecíficos, e 14 (23,33%) achados normais. Os pacientes com RM normal apresentaram ansiedade, cefaléia, alucinações, psicose, convulsões e depressão. Os pacientes com RM inespecífica tiveram psicose, convulsão, depressão e ansiedade. Dos pacientes com RM alterada, 11 pacientes (26,30%) tiveram vasculite, 7 (17,95%) revelaram irregularidade de contornos de vasos e artérias, 6 (15,38% cada) apresentaram alterações em gânglios da base, no lobo temporal, ou áreas de desmielinização, 5 (12,82%) evidenciaram áreas de atrofia, 4 (10,25%) com alterações no lobo parietal, 3 (7,69% cada) com alterações no lobo frontal, lobo occipital, cerebelo e microangiopatias, 2 (5,13% cada) apresentaram infarto no cerebelo e alterações na substância branca, e apenas 1 (2,56% cada) apresentou alteração em região frontal rolândica, na região frontal opercular, e no giro do cíngulo anterior.

Entre os laudos das RM conforme visto na tabela 7, dos 41 pacientes com psicose (manifestação clínica mais frequente), 7 (17,07%) apresentaram resultados inespecíficos. Além disso, 11 pacientes apresentaram RMs dentro do padrão de normalidade (26,83%). Apenas o paciente #3 (2,44%) apresentou infarto antigo no lobo temporal e occipital. Já os demais 29 pacientes (70,73%), a RM sugeriu microangiopatia, isquemia prévia ou vasculite.

Dos 23 pacientes com epilepsia e convulsões, as RMs foram normais em 2 (10,53%) pacientes, inespecífica em 3 (15,79%), e apresentou achados heterogêneos em 18 (94,73%) pacientes, descritos como: regiões alteradas em áreas putâmen direito, isquemia no núcleo caudado (*Spectacular Shrinking Déficit*), infarto no cerebelo esquerdo, atrofia cerebelar, esclerose mesial do LT, atrofia do LP e tálamo, cisto hipocampal, vasculite com múltiplas lesões focais, microangiopatia, focos de gliose e desmielinização.

Nos pacientes com cefaléia, os exames de RM foram normais em 6 (75,00%) pacientes, um (12,50%) com atrofia cerebral (talvez demência fronto-temporal) e um paciente (12,50%) com neurocriptococose parenquimatosa com área de cavitação em núcleos da base a direita.

Dos pacientes com vasculite, a RM foi normal em 3 (27,27%) pacientes, inespecífica em um (9,09%), e apresentou achados compatíveis com vasculite em 7 (63,63%) pacientes.

Nos 3 pacientes com AVC, a RM foi anormal, cada um apresentou um laudo específico, alteração de mielina, achados peri arteriolares e infarto no putâmen direito; infarto antigo de lobo parietal esquerdo com, sinais de aterosclerose difusa e

microangiopatia; e vasculite com alterações múltiplas focais no parênquima cerebral e cerebelar.

No SPECT pré-tratamento, áreas de hipoperfusão envolveram várias estruturas cerebrais e cerebelares, destacando-se os lobos frontal, temporal e parietal, áreas motora e pré-motora do lobo frontal, gânglios da base (putâmen e núcleo caudado), região orbitária do lobo frontal, área orbital, cerebelo, precuneus e giro do cíngulo médio e posterior (TABELA 5).

Tabela 5 – Achados da RM e SPECT cerebral pré-tratamento no LESNP

Paciente	Achados de RM	Achados de SPECT pré-tratamento
1	Normal	(-) LFE dorsolateral, LF mesial, LTE mesial
2	Infarto GBD e CBE	(+) LFE motor, LF dorsolateral, GCM. (-) LFD, LT mesial, CBE, NCD
3	Infarto LTD e LOD	(+) LFD opercular, LF motor, GBE. (-) LPD, LTD, LOD
4	Normal	(+) LFD motor, LPD superior, ID, GCMD, GCPD. (-) LTD
5	Inespecífico	(+) LF dorsolateral, LFE superior, GCA
6	Inespecífico	(+) LFE motor, GCP. (-) LTE, LOE
7	Vasculite nos LP	(+) LF dorsolateral, GCAD, GCMD. (-) LTD
8	Vasculite, Isquemia LTD, LOD, LP, CBD	(+) LFE motor, GCA. (-) LPD, LOD, LT.
9	Normal	(+) GCMD, GCPD. (-) LPD, LF orbital
10	Normal	(+) LF motor, pré-motor, LP precuneus, GBE. (-) LFE orbital
11	Inespecífico	(+) LF, GCP, GBD. (-) LTE mesial
12	Inespecífico	(+) LF motor. (-) LOD, LOE, LT
13	Inespecífico	(+) LF mesial, GCA, GCM, GCP, LT
14	Microangiopatia	(+) LFD, LPD, GBE. (-) LT anterior
15	Normal	(+) LF dorsolateral, GCP, GB. (-) LTE
16	Vasculite difusa	(+) LF motor, GCA. (-) LFE opercular, LFD superior, LP, LOE
17	Isquemia GBE	(+) LF, LP. (-) LTE
18	Irregularidade vascular LF, HSB difusa	(+) LP precuneus, GCPD. (-) Difuso
19	Atrofia LPE, Tálamo E, CB, LTE esclerose mesial	(+) LFD motor, mesial, dorsolateral, GCA, GCM. (-) Tálamo E, LTE, CB
20	Infarto putâmen E, estenose ACAE	(+) LFE dorsolateral, LFD opercular, GCP. (-) LTE mesial
21	Atrofia e desmielinização LTD	(+) LFD médio, GB, GCM, GCP
22	Microangiopatia periventricular, HSB	(+) LTD, LP superior, LF motor mesial, GCP
23	Inespecífico	Normal
24	HSB (gliose) Fronto-parietal D	(+) LFD motor, GB
25	Atrofia difusa	(+) LFE motor, LPE, GB
26	Microangiopatia	(+) GBD, GCP. (-) LTD, LPD, Tálamo D
27	Microangiopatia	Normal
28	Vasculite, infartos, NCE, GPE	(-) LFE orbital, pré-motor, NCE, LTE
29	Inespecífico	(-) LTE anterior mesial
30	HSB nos LP, LO, NCE	(+) GCP. (-) GBE, LTE anterior.
31	Microangiopatia	(+) GCA, GCP
32	Atrofia, HSB	(+) LFD motor, LTD lateral, GCM. (-) LTE
33	Normal	(+) GCA, GCP
34	Normal	Normal
35	Hiperintensidade LFD basal, LF, GCAE	(+) GCA, GCM, GCP. (-) LPE
36	Inespecífico	(+) GCM, GCP
37	Atrofia cerebral e CB	(+) GCA
38	Cisto aracnóide LTD	(+) GCA. (-) Difuso, LTD mesial
39	Atrofia difusa	(+) LFD, GCM, GCP. (-) LT E anterior mesial
40	Hiperintensidade FLAIR LFE motor	(+) LP precuneus, GCP. (-) LFE pré-motor, LFD orbital

Tabela 5 – Achados da RM e SPECT cerebral pré-tratamento no LESNP (continuação)

Paciente	Achados de RM	Achados de SPECT pré-tratamento
41	Vasculite, Hipo LFD	(+) LFE pré-motor, mesial, GCP
42	Infarto putamen D, HSB	(+) LTD posterior, GCMD. (-) LF médio
43	Infarto LPE, microangiopatia	(+) LFE mesial, GBD, GCP. (-) LFD, LPE, LTE
44	Vasculite cerebral e CB	(+) LT lateral. (-) CBD, IE, GBE
45	Cisto hipocampo D	(+) LFE motor, LTD lateral, GCP. (-) LTE, LTD mesial basal
46	Hiperintensidade FLAIR LFE superior	(+) GCP, LF mesial. (-) LFE superior
47	Normal	(+) CCA. (-) LTE mesial
48	Infarto território ACMD, atrofia	(-) LFD, LPD
49	Microangiopatia	(+) LPD, GCP. (-) GB, LF mesial, LTE anterior
50	Neurocriptococose em degeneração GBD	(-) GBD, tálamo D, CBE, LTE.
51	Vasculite	(-) LOE
52	Normal	(+) ID, IE, , LFD opercular, LTD superior
53	Atrofia nos LT	(+) LF motor, pré-motor, GCM. (-) LTE, IE
54	Infarto GBE, LTE. Microangiopatia	(+) LF motor, pré-motor, GBE. (-) LTE posterior
55	Normal	Normal
56	Normal	(+) GCA, LPD inferior e precuneus
57	Vasculite difusa	(-) IE
58	Normal	(+) GCPD. (-) LTD mesial, LTE anterior lateral
59	Normal	(+) GCP, LP precuneus, LTE superior
60	Normal	(-) LTD mesial

Abreviações: RM, Ressonância Magnética; (+) Hiperperfusão; (-) Hipoperfusão; D, Direita; E, Esquerda. ACA, artéria cerebral anterior; ACM, artéria cerebral média; Bi, Bilateral; LF, Lobo Frontal; LP, Lobo Parietal; LT, Lobo Temporal; LO, Lobo Occipital; FLAIR, *Fluid Attenuated Inversion Recovery*; GCA, Giro do Cíngulo Anterior; GCM, Giro do Cíngulo Médio; GCP, Giro do Cíngulo Posterior; GP, globo pálido; IE, ínsula esquerda; HSB, hiperintensidades em substância branca; ID, ínsula direita; NC, Núcleo Caudado; CB, cerebelo.

Na tabela 6 podemos observar que os pacientes com LESNP e manifestações clínicas de psicose (alucinações, ansiedade, transtorno bipolar e depressão) são os mais comuns entre os pacientes da pesquisa, em um total de 41 pacientes (68,33%). Nestes, as áreas mais frequentemente hiperperfundidas foram o GCP (n=13; 31,70%) e GCA (n=10; 24,39%), seguidas pelo LF opercular (n=3; 7,31%), área pré motora do LF (n=1; 2,44%) e insula (n=3; 7,31%). Áreas de hipoperfusão foram descritas no lobo temporal (n=18; 43,90%), seguidos de áreas no LF (n=10; 24,39%) e Lobo Parietal (n=7; 17,07%).

Os pacientes com LESNP e manifestações clínicas de epilepsia e convulsões (n=23; 38,33%) apresentaram áreas de hiperperfusão mais frequente no GCP (n=10; 43,48%), seguido da área motora do LF (n=7; 30,43% cada), GB, LF e GCA (n=6; 26,08% cada), LT (n=2; 8,69%), e GCM e LF (n=1; 4,35% cada). Já as áreas de hipoperfusão mais frequentes foram o LT (n=7; 30,43%), LF (n=4; 17,39%) e LP (n=3; 13,04%), seguidas do LO, CB, GB, ínsula e tálamo (n=1; 4,34% cada). Um SPECT (5,26%) teve resultado dentro dos padrões de normalidade.

Dos 11 (18,33%) pacientes com vasculite, apenas um SPECT cerebral foi normal (9,09%) e os demais apresentaram áreas de hiperperfusão no GCP (n= 5; 45,45%), lobo parietal (n= 4; 36,36%), área motora do LF (n=3; 27,27%), e GCA e GCM (n=2; 18,18%) , e áreas de hipoperfusão no lobo temporal (n=5; 45,45%) e lobo frontal (n=2; 18,18%).

Outros 8 pacientes da casuística (13,33%) apresentaram cefaléia e dentre eles, um SPECT cerebral foi normal (12,50%). Os achados mais comuns foram hiperperfusão na área motora do LF (n=3; 37,50%), área pré motora do LF (=2; 25,00%), lobo parietal (n=2; 25,00%), lobo temporal (n=2; 25,00%), GCM (n=2; 25,00%), e GCP, precuneus LP, o giro do cíngulo anterior, gânglios da base e insula (n=1, 12,50%, cada). Áreas de hipoperfusão ocorreram no lobo temporal (n=5; 62,50%), seguido pelo lobo frontal, área pré motora do LF, ínsula, tálamo, cerebelo, gânglios da base (n=1; 12,50% cada).

Apenas 3 (5,00%) pacientes tiveram AVC. Houve hiperperfusão nos LF, LT e GB (n=2; 66,66% cada), e nas áreas motora, pré motora do LF e GCP (n=1; 33,33%). Áreas de hipoperfusão ocorreram no LF e LT (n=2; 66,66% cada), e no LP, CB, insula e GB (n=1; 33,33% cada).

Tabela 6 – Achados do SPECT cerebral e manifestações clínicas pré-tratamento no LESNP

Manifestação Clínica (n) *	Hiperperfusão	n / %	Hipoperfusão	n / %	SPECT normal
Sintomas Psiquiátricos (n=41) **	LF	6 / 14,63%	LF	10 / 24,39%	3 / 7,32%
	LF opercular	3 / 7,32%	LP	7 / 17,07%	
	LF motor	7 / 17,07%	LT	18 / 43,90%	
	LF pré-motor	1 / 2,44%	LF pré-motor	2 / 4,87%	
	LP	5 / 12,19%	LO	5 / 12,19%	
	LP precuneus	5 / 12,19%	LF opercular	1 / 2,44%	
	LT	5 / 12,19%	Tálamo	1 / 2,44%	
	GCA	10 / 24,39%	Ínsula	2 / 4,87%	
	GCM	9 / 21,95%	GCM	1 / 2,44%	
	GCP	13 / 31,70%	CB	2 / 4,87%	
	GB	5 / 12,19%	GB	2 / 4,87%	
	Ínsula	3 / 7,32%	NC	1 / 2,44%	
				Difuso	
Epilepsias e Convulsões (n=23)	LF	6 / 26,08%	LF	4 / 17,39%	1 / 4,35%
	LF opercular	1 / 4,35%	LT	7 / 30,43%	
	LF pré-motor	2 / 8,69%	LP	3 / 13,04%	
	LF motor	7 / 30,43%	LO	1 / 4,35%	
	LT	5 / 21,74%	CB	4 / 17,39%	
	LP	4 / 17,39%	NC	2 / 8,69%	
	GCA	6 / 26,08%	Ínsula	2 / 8,69%	
	GCM	7 / 30,43%	GB	1 / 4,35%	
	GCP	10 / 43,48%	Tálamo	1 / 4,35%	
	GB	5 / 21,74%			
	LP precuneus	1 / 4,35%			
Vasculite (n=11)	LF	1 / 9,09%	LF	2 / 18,18%	1 / 9,09%
	LF pré-motor	3 / 27,27%	LT	5 / 45,45%	
	LF opercular	1 / 9,09%	LP	1 / 9,09%	
	GCA	2 / 18,18%	LO	1 / 9,09%	
	GCM	2 / 18,18%	NC	1 / 9,09%	
	GCP	5 / 45,45%	GB	1 / 9,09%	
	LP	4 / 36,36%			
	GB	1 / 9,09%			
	LT	2 / 18,18%			
LP precuneus	2 / 18,18%				
Cefaleia (n=8)	LF motor	3 / 37,50%	LF	1 / 12,50%	1 / 12,50%
	LF pré-motor	2 / 25,00%	LF pré-motor	1 / 12,50%	
	LP	2 / 25,00%	LT	5 / 62,50%	
	LT	2 / 25,00%	Ínsula	1 / 12,50%	
	GCA	1 / 12,50%	Tálamo	1 / 12,50%	
	GCM	2 / 25,00%	CB	1 / 12,50%	
	GCP	2 / 25,00%	GB	1 / 12,50%	
	GB	1 / 12,50%			
	LP precuneus	2 / 25,00%			
Ínsula	1 / 12,50%				
AVC (n=3)	LF	2 / 66,67%	LF	2 / 66,67%	0 / 00,00%
	LF motor	1 / 33,33%	LT	2 / 66,67%	
	LF pré-motor	1 / 33,33%	LP	1 / 33,33%	
	LT	2 / 66,67%	CB	1 / 33,33%	
	GCP	1 / 33,33%	Ínsula	1 / 33,33%	
	GB	2 / 66,67%	GB	1 / 33,33%	

Abreviações: RM, ressonância magnética; D, direito; E, esquerdo; LF, lobo frontal; LP, lobo parietal; LT, lobo temporal; LO, lobo occipital; HSB, hiperintensidade de substância branca; GCA, giro do cíngulo anterior; GCM, giro do cíngulo médio; GCP, giro do cíngulo posterior; AVC, acidente vascular cerebral;
Nota: * Alguns pacientes possuem sobreposição de manifestações clínicas.** Psicose, alucinações transtorno bipolar e depressão.

4.4 Avaliação quantitativa pelo SPM do SPECT cerebral na fase aguda do LESNP

Os 60 SPECT pré-tratamentos dos pacientes com LESNP foram avaliados através do SPM para identificar quantitativamente os efeitos do LESNP ativo sobre a perfusão cerebral (TABELA 7).

As áreas de hiperperfusão geradas pelo mapeamento cerebral através do SPM concordaram [CC] com o laudo visual qualitativo dos médicos em 34 (56,67%) pacientes, discordaram [DC] em 23 (38,33%), e adicionaram [AD] áreas novas em 03 (5,00%) pacientes, não visualizadas pelos médicos nucleares. Quatro (6,67%) exames apresentaram concordância com laudo visual e áreas adicionais [CC+AD] e apenas 01 (1,67%) exame apresentou áreas de concordância e discordância [CC+DC] com os laudos visuais.

As áreas de hipoperfusão ao SPM concordaram [CC] com o laudo visual em 32 (53,33%) pacientes, discordaram [DC] em 23 (38,33%), e adicionaram áreas novas [AD] em 06 (10,00%) pacientes. Quatro (6,67%) pacientes apresentaram concordância com laudo visual e áreas adicionais [CC+AD] e apenas 01 (1,67%) paciente apresentou áreas de concordância e de discordância [CC+DC] com os laudos visuais. Após os resultados do SPM, os médicos reavaliaram as imagens pré-tratamento, e resolveram alterar o laudo visual de 25 pacientes (41,67%) para os fins desta pesquisa. Dentre eles, 17 laudos (28,33%) foram alterados nos dados de hiperperfusão e 08 laudos (13,33%) em hipoperfusão.

Tabela 7 - Áreas de hiperperfusão e hipoperfusão pelo SPM e alterações do laudo qualitativo

Paciente	Iniciais	Laudo visual - SPECT pré-tratamento	SPM - Áreas de Hipoperfusão	SPM - Áreas de Hiperperfusão
1	AS	(-) LFE, LF mesial, LTE anterior	[CC] LT mesial	[AD] LOD inferior, CB
2	MAN	(+) LF, GCP. (-) LFD, LTD mesial, CBE	[CC] CBE	[CC] LFD. [AD] LTD, LOD inferior, CBD
3	LFP	(+) [MD] LF, GBE (-) LPD, LTD, LOD	[CC] LPD, LTD, LOD [AD] GCP, CBD	[CC] LF [AD] LPE, LTE, GCAE, IE
4	CGS	(+) LFD, LPD, ID, GCPD (-) LTD	[DC] NS	[DC] NS
5	DFO	(+) LF, GCA, LOD, CB (-) [MD] LP precuneus, LTD	[CC] LP precuneus, LTD, [AD] LOE, GCPE	[CC] LOD, CB
6	FJC	(+) LFE, GCP, [MD] CB (-) LTE, LOE	[CC] LTE, LPE inferior	[AD] LO inferior, cuneus, CB
7	GNF	(+) LF, GCAD (-) LTD mesial	[AD] LFD motor, LP superior, precuneus	[CC] LF, CB

Tabela 7 - Áreas de hiperperfusão e hipoperfusão pelo SPM e alterações do laudo qualitativo (continuação)

Paciente	Iniciais	Laudo visual - SPECT pré-tratamento	SPM - Áreas de Hipoperfusão	SPM - Áreas de Hiperperfusão
8	CSA	(+) LFE, GCA (-) LPD, LT, LOD	[CC] LPD inferior, LTD, LOD	[CC] LF, CB
9	IRN	(+) GCPD. (-) LFD, LPD	[DC] NS	[DC] NS
10	LFSF	(+) LF, LP, GBE (-) LFE inferior	[DC] NS	[DC] NS
11	LASC	(+) LF, GCP, GBD. (-) LTE	[DC] NS	[DC] NS
12	TAA	(+) LF motor. (-) LTE, LOE	[CC] LTE, LOE, GCPE, CB	[CC] LF motor, LP precuneus
13	VS	(+) LF mesial, GCA, GCP, LT. (-) [MD] LFD inferior, LOD	[AD] LFD inferior, LP, LOD	[CC] LF mesial, NC, CB
14	CFM	(+) LFD, LPD, GBE. (-) LT	[DC] NS	[AD] LT hipocampo, LTD lateral
15	DT	(+) LF, GCP, GB. (-) LTE	[DC] NS	[DC] NS
16	MARB	(+) LF motor, IE, GCA (-) LFE opercular, LFD premotor, LPD	[CC] LF premotor, LFE opercular, LTE, CBE	[CC] LFD inferior, LTD, IE
17	SCP	(+) LF, LP (-) LTE	[DC] NS	[DC] NS
18	MANA	(+) LP precuneus, GCPD (-) Difuso	[AD] CB	[CC] LP precuneus [AD] LF superior, LTD, LOD
19	PAO	(+) LF, LTD, GCAP (-) LTE, CB	[CC] LTE, CB [AD] LOE inferior	[CC] LF, LTD, GCA
20	TCAV	(+) LF, GCP (-) LTE mesial	[DC] NS	[CC] LFD
21	ACN	(+) LFD, GCP, GB (-) LPD, LOD	[CC] LFD motor, LPD, LOD	[CC] LFD mesial [AD] LTD, LO inferior, CB, TC
22	AMSS	(+) LF motor, LTD, LP, GCP	[CC] NS	[DC] NS
23	GHSR	(+) [MD] LTD	[CC] NS	[CC] LTD
24	ASA	(+) LFD motor, GB	[CC] NS	[DC] NS
25	WT	(+) LFE, LPE, GB	[CC] NS	[DC] NS
26	LLJ	(+) GCPD (-) LFD, LPD, LTD, ID	[CC] LFD, LPD, LTD, ID	[CC] GCP, [AD] LF mesial, CB
27	DR	(+) CB	[CC] NS	[CC] CB
28	AQ	(-) LFE premotor, inferior, LTE, NCE	[CC] LFE, LTE, NCE, Putamen E, IE	[AD] LT, TC
29	APCS	(+) [MD] GCA, CB (-) LTE anterior	[CC] LF superior e mesial, GCA	[DC] LTD, LOD, CB
30	ACRS	(+) GCP (-) LTE	[DC] NS	[DC] NS
31	SGS	(+) GCA, GCP	[CC] NS	[DC] NS
32	JLO	(+) LFD motor, LTD, GCP, [MD] LOD, CB (-) LF mesial, LTE	[AD] LFE inferior, LPE inferior [CC] LF mesial, LTE	[CC] LTD, LOD, CB
33	ZMC	(+) GCA, GCP, [MD] LF mesial (-) [MD] LPD	[CC] LPD	[CC] LF mesial, GCA
34	PAA	Normal	[CC] NS	[CC] NS
35	RSS	(+) [MD] LTD, ID, CBD. (-) LPE	[DC] LFE premotor, [CC] LPE inferior	[CC] LTD, ID, CBD
36	MCPA	(+) GCP	[DC] LFE, GCAE, NCE	[AD] LF, GCA

Tabela 7 - Áreas de hiperperfusão e hipoperfusão pelo SPM e alterações do laudo qualitativo (continuação)

Paciente	Iniciais	Laudo visual - SPECT pré-tratamento	SPM - Áreas de Hipoperfusão	SPM - Áreas de Hiperperfusão
37	VLDF	(+) CCA, [MD] LTD, CBD (-) [MD] LFE inferior, LTE superior	[CC] LFE inferior, LTE superior	[CC] LTD, LOD, CBD
38	MDG	(+) GCA (-) LTD mesial	[DC] NS	[AD] LOD, CB
39	APL	(+) LF, GCP (-) LTE	[DC] NS	[DC] NS
40	MLT	(+) LPE mesial, GCP (-) LFE superior, [MD] LTE, CB	[CC] LTE, LOE, CB	[DC] NS
41	PAS	(+) LF mesial	[CC] NS	[DC] NS
42	RARS	(+) LTD, [MD] LOD, CB (-) LF mesial, [MD] GCP	[CC] LF mesial, LPE superior, GCP	[CC] LTD, LOD, CB
43	NPG	(+) LF mesial, GCPD, [MD] TC (-) LP, LTE, LOE	[CC] LP, LTE, LOE	[CC] LF mesial, LT mesial, LPD precuneus, GCA, TC
44	MACC	(+) LT (-) [MD] LOD inferior, CBD	[CC] LOD inferior, CBD	[CC] LTD [AD] LPD inferior, LOD lateral
45	LROA	(+) LFE motor, LTD, GCP (-) LT	[DC] NS	[DC] NS
46	AJOF	(+) LF mesial, GCP (-) LFE superior	[DC] NS	[DC] NS
47	SMHA	(+) GCA, [MD] CB, LTD (-) LTE (mesial)	[DC] LFD superior, LP, LOE cuneus	[DC] LF inferior [CC] LTD, CBD
48	CRB	(+) [MD] LOE inferior (-) LFD, LPD, ID	[CC] LFD, LPD, ID, LT, LOD, CBD	[CC] LOE inferior [AD] LF mesial, GCA, CBE
49	FAP	(+) [MD] LPD, LTD, ID, GCP (-) LF mesial, LTE, LPE	[CC] LF mesial, LFE inferior, LTE, LPE, IE, GCA	[CC] LFD, ID, LTD, ID, LPD, LOD
50	SCPS	(-) GBD, Tálamo D, LTE, CBE	[DC] LF precentral, LP, LT superior, LO	[DC] LTD, ID, CBD
51	MAJ	(+) [MD] LO inferior, CB (-) LOE	[DC] NS	[CC] LO inferior, CB
52	PFF	(+) LFD inferior, LTD superior, ID, IE	[CC] NS	[DC] NS
53	AJR	(+) LF, LP, LTD, GB, GCP (-) LTE, IE	[DC] LF, LT, LP, I, GCA	[CC] LF, LP, precuneus, LT, LOD, I, CB, TC
54	MVBM	(+) LF, GBE, CBE	[DC] LF precentral, LT, LP, LO, CB	[CC] LF, LT, CBE
55	APG	(+) [MD] LFD, LTD, ID	[DC] LFE, LPE, LT	[CC] LFD, LTD, ID, CB, TC
56	HGM	(+) LPD, GCA, [MD] LFD motor, ID	[DC] CBE	[CC] LFD motor, LPD, ID
57	EBM	(+) [MD] CB (-) [MD] LFD, NCD	[CC] LFD, NCD [AD] GCA	[CC] CB, TC
58	LRO	(+) LFE (-) LTD mesial, LTE anterior	[DC] NS	[DC] NS
59	INSL	(+) GCPD, LT, Tálamos	[DC] CBD	[DC] LFE, LPE
60	CSS	(+) LF médio, CB	[CC] NS	[DC] NS

Abreviações: D, Direito; E, Esquerdo; Bi, Bilateral; LF, Lobo Frontal; LP, Lobo Parietal; LT, Lobo Temporal; LO, Lobo Occipital; CB, Cerebelo; GC, Giro do Cíngulo; AMS, Área Motora Suplementar; FWE, Family-Wise Error rate; CE, Corpo estriado; TC, Tronco Cerebral; CC, Concordância; DC, Discordância; AD, adiciona; MD, mudou o laudo visual após o resultado do SPM; NS, nenhum cluster com $p < 0.05$ (corrigido por FWE) e $p < 0.0001$ (não corrigido).

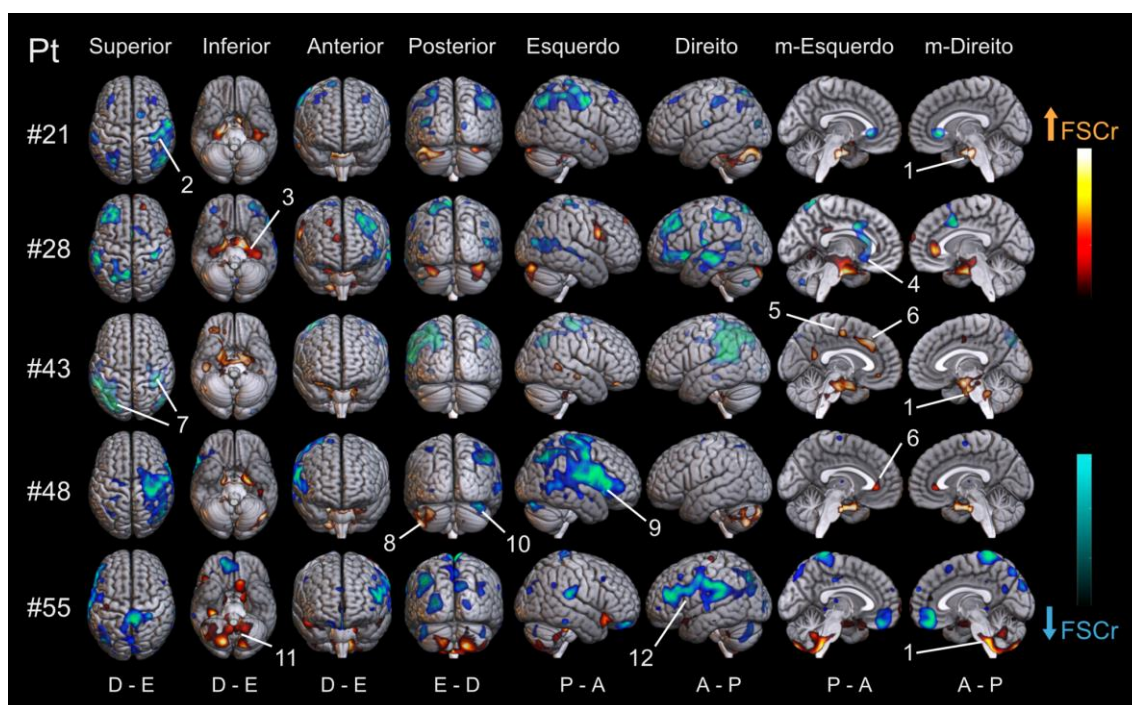


FIGURA 5 - Paciente #21 (Convulsão): Hiperperusão LFD mesial, LPD, LOD inferior, TC (1); Hipoperfusão LFD motor (2), LPD, LOD. Paciente #28 (Vasculite e Convulsão): Hiperperusão LT (3) e TC; Hipoperfusão LFE, LTE, NCE (4), Putamen E, IE. Paciente #43 (AVC): Hiperperusão LF mesial (5), LT mesial, LPD precuneus, GCA (6), TC (1); Hipoperfusão LP (7), LTE, LOE. Paciente #48 (Psicose): Hiperperusão LOE inferior, LF mesial, GCA (6), CBE (8); Hipoperfusão LFD (9), LPD, ID, LT, LOD, CBD (10). Paciente #55 (Psicose, Convulsão e AVC): Hiperperusão LFD, LTD, ID, CB (11), TC (1); Hipoperfusão LFE (12), LPE, LT. Abreviações: Pt, paciente; m-Esquerdo, mesial esquerdo; m-Direito, mesial direito; D, direita; E, esquerda; A, anterior; P, posterior; FSCr, fluxo sanguíneo cerebral regional; LF, lobo frontal; LT, lobo temporal; LP, lobo parietal; LO, lobo occipital; NC, núcleo caudado; IE, ínsula esquerda; ID, ínsula direita; CB, cerebelo; TC, tronco cerebral.

4.5 Evolução funcional cerebral do LESNP após tratamento, através da ferramenta SISCOM

A Tabela 8 descreve os achados da RM, SPECT pré e pós tratamento e o SISCOM de 26 pacientes com LESNP que realizaram SPECT seriado. A RM foi normal em 6 (23,08%) pacientes, anormal em 10 (38,46%) e apresentou achados inespecíficos em outros 10 (38,46%) pacientes. As anormalidades da RM consistiram de doença de pequenos vasos (n=2; 7,69%), isquemia (n=1; 3,84%), infarto (n=5; 19,24%) e vasculite (n=2; 7,69%). O primeiro e o segundo SPECT mostraram achados anormais em 26 (100,0%) e 25 (96,15%) pacientes com LESNP, respectivamente. O SISCOM revelou

apenas áreas de hiperperfusão em 6 pacientes (23,07%), áreas de hiperperfusão e hipoperfusão em 20 (76,92%) pacientes. Nenhum paciente apresentou apenas áreas de hipoperfusão no SISCOM.

O primeiro e o segundo SPECT concordaram com os achados da RM em 14 (53,85%) e 12 pacientes (46,15%), respectivamente. O SISCOM concordou com os achados da RM em 13 (50,00%) pacientes. As áreas de hiperperfusão no SISCOM foram parcial ou totalmente concordantes com as alterações da RM em 11 (42,30%) pacientes, e as áreas de hipoperfusão em 6 (23,07%) pacientes.

Dezenove (73,07%) dos 26 pacientes apresentaram sintomas psiquiátricos, com sintomas ativos no primeiro SPECT e 14 (53,85%) no segundo. Houve diminuição dos sintomas psiquiátricos em 7 pacientes (36,84%) no segundo SPECT. No primeiro SPECT, os pacientes psiquiátricos apresentaram hiperperfusão no giro do cíngulo posterior (GCP) (n=15; 78,95%), LF (n=11; 57,89%) e giro do cíngulo anterior (GCA) (n=6; 31,58 %); e hipoperfusão no LT (n=7; 36,84%), LP (n=6, 31,58%) e LO (n = 4, 21,05%), giro do cíngulo médio (GCM) (n=1; 5,26%) e difuso (n=1; 5,26%). No segundo SPECT, houve hiperperfusão no GCP (n=13; 68,42%), LT (n=6; 31,58%), LP (n=6; 31,58%) e LF (n=3; 15,78%), GCA (n=5; 26,31%) e insula (n=1; 5,26%); e hipoperfusão nos LT (n=7; 36,84%) e LO (n=4; 21,05%) e difuso (n=1; 5,26%). O SISCOM documentou hiperperfusão significativa no GCP (n=9; 47,37%), LF (n=9; 47,37%) e LP (n = 5, 26,32%), GCM (n=1; 5,26%), e insula (n=1; 5,26%); e hipoperfusão significativa nos LF (n=5; 26,32%) e LP (n=4; 21,05%), GCP (n=6; 31,58%), GCA (n=3; 15,79%), hipotálamo (n=1; 5,26%) e corpo estriado (n=1; 5,26%).

Os achados do SISCOM de 12 pacientes psiquiátricos com sintomas persistentes no 2º SPECT foram hiperperfusão significativa no GCA, GCM, GCP, insula, hipotálamo, LP precuneus, PL, FL, TL e CB; e hipoperfusão nos LP, TL, FL, corpo estriado, insula direita, CB, hipocampo, LP precuneus, GCP e hipotálamo. Os achados do SISCOM de 7 pacientes com sintomas psiquiátricos recuperados foram hiperperfusão no LP precuneus, GB, LP, LO, LF, LT, CB, GCA, GCM, GCP; e hipoperfusão no LF, CB, GCA, GCP e putâmen.

Dos 26 pacientes, 7 (26,92%) apresentaram sintomas neurológicos. Os sete com sintomas ativos no primeiro SPECT e 3 (42,86%) no segundo SPECT. Houve diminuição dos sintomas neurológicos em 4 pacientes (57,14%) no segundo SPECT. No primeiro SPECT, os pacientes neurológicos apresentaram hiperperfusão nos LF (n=4; 57,14%) e LP (n=2; 28,57%), GB (n=2; 28,57%), e LT e LO, GCA, GCP (n=1; 14,28%

cada); e hipoperfusão nos LT e LP (n=3; 42,86% cada), LO (n=2; 28,57%) e LF (n=1; 14,28%) e CB (n=1; 14,28%). No segundo SPECT, apresentaram hiperperfusão no GCP e LF (n=3; 42,86% cada) e LP (n=1; 14,28%); e hipoperfusão no LT (n = 4, 57,14%), LP e LO (n = 3, 42,85% cada) e LF (n=1; 14,28%) e CB (n=1; 14,28%). O SISCOM revelou hiperperfusão significativa nos LO (n=3; 42,86%), LF e LP (n=2; 28,57% cada) e LT (n=1; 14,28%), GCP, CB, GB, tálamo e LT (n=1; 14,28% cada); e a hipoperfusão significativa nos LF (n=3; 42,86%) e LO, GCA e GCM (n=1; 14,28% cada). A figura 6 ilustra alguns casos importantes desta série.

Tabela 8 - Achados da RM, SPECT e SISCOM

Paciente	Clínica no 2o. SPECT	RM pré-tratamento (regiões)	SPECT pré-tratamento	SPECT pós-tratamento	SISCOM (Interpretação)
1	Ansiedade, fibromialgia Ψ	Doença Difusa de Vasos Pequenos	(+) LF, GCP. (-) GCM	(+) LF, GCP	(+) GCM (reperfusão) (-) Putamen E, NCE
2	Psicose recuperada Ψ	Normal	(-) LTE	(+) LP, GCM, GCP. (-) LTE	(+) LP, LPD, GCM (ativação) (-) CB
3	Depressão recuperada Ψ	Isquemia, spectacular shrinking (Estriado D, LT/Cerebelo E)	(+) GCA, GCP. (-) LF D, LT/Cerebelo E*	(+) LFD, LT, GCA, GCP. (-) LTE, CBE*	(+) NCD (reperfusão)**, LFD, GCA, GCP. LT/CB
4	AVC	LTD, LOD (infarto antigo)	(+) LF Bi, Gânglios da Base E (-) LP/LT/LO D*	(+) LF. (-) LPD, LTD, LOD*	(+) LF, LP/LO (ativação)
5	Psicose recuperada Ψ	Doença de pequenos vasos (difuso)	(+) PCC (-) Difuso*	(+) LF. (-) Difuso*	(+) LF, (-) GCPE (desativação)
6	Fibromialgia persistente Ψ	Normal	(+) LP D, GCP (-) LT D	(+) GCA, GCP	(+) IE, GCA, GCP (ativação) (-) LPD
7	Ansiedade recuperada Ψ	Inespecífico (difuso)	(+) LF Bi, GCA, GCP (-) LP Bi, LO D	(+) LPD, LOD, GCA, GCP. (-) LTE, LOE	(+) LP/LO D (reperfusão) (-) LF, GCA (ativação)
8	Psicose persistente Ψ	Inespecífico (Atrofia cerebral leve - difuso)	(+) GCP (-) LT/LO E	(+) GCP. (-) LTE, LOE	(+) GCP (ativação) (-) LTD, putamen E Ψ Ψ
9 †	Agitação psicomotora persistente Ψ , Visão embaçada	Vasculite (LP/LO Bi)	(+) GCA, GCM (-) LP D, LO E*	(+) GCA, GCM. (-) LP, LO*	(+) GCM, GCP (ativação) (-) LP/LO** (piora)
10	Vasculite	Vasculite (LT/LP/LO D, LF Bi)	(+) LF E, GCA (-) LT/LP/LO D*	(+) GCP. (-) LTD, LPD, LOD*	(+) LTD, LOD** (reperfusão) (-) LF** (piora)
11	Psicose recuperada Ψ	Normal	(+) GCP D (-) LP D, LF E	(+) LPD	(+) LFE (reperfusão), CBD D diasquise (-) GCPD (desativação)
12	Psicose persistente Ψ	Normal	(+) LF/LP Bi, GCP	(+) LF, LP, GCP	(+) LP precuneus, hipotálamo, GCP (ativação) (-) LF (desativação)
13	Psicose persistente Ψ	Inespecífico (LF/ínsula D, LF Bi)	(+) LF Bi (área motora suplementar), ínsula D*, GCP (-) Bi LP*	(+) LP*, GCP	(+) LP**, GCP (ativação) (-) LF, ID (desativação)
14	AVC	Infarto (AVC) (LT/LP/LO E, Cerebelo Bi)	(+) LF Bi (-) LT/LO E, Cerebelo Bi*	(+) GCP. (-) LTE, LOE*	(+) LOE mesial, CB** (reperfusão) (-) LF, LOE** (piora)
15	Psicose persistente e fibromialgia Ψ	Inespecífico (difuso)	(+) LF/LT Bi, GCA, GCP	(+) LT, LP precuneus, GCP	(+) LP precuneus, GCP (ativação) (-) CB
16	Psicose persistente Ψ	Inespecífico (difuso)	(+) LF/LT D, GCP	(+) LFD, LPD, LT, GCA, GCP	(+) LFD, LPD, GCP (ativação)
17	Psicose persistente e amnésia Ψ	Inespecífico (difuso)	(+) LF Bi (-) LT Bi	(+) LF*. (-) LT	(+) LFD, LFE motor** (reperfusão), CBD (-) hipocampo E** (piora)
18	Ansiedade persistente Ψ	Normal	(+) LF Bi, GCP (-) LT mesial E	(+) LFD, ID. (-) LTE mesial	(+) LF/ínsula (ativação) (-) LP precuneus, GCP (desativação), hipotálamo (piora)

Tabela 8 - Achados da RM, SPECT e SISCOM (continuação)

Paciente	Clínica no 2o. SPECT	RM pré-tratamento (regiões)	SPECT pré-tratamento	SPECT pós-tratamento	SISCOM (Interpretação)
19	Vasculite	Inespecífico (LF/LP Bi)	(+) GCP (-) LP Bi*, LT E	(+) GCP. (-) LTE	(+) LP** (reperusão), GCP (ativação)
20	AVC	Infarto (LF Bi)	(-) Área opercular LF E, LF*/LP D	(+) LFE opercular, LFD*, LP, LFE mesial*	(+) LFE opercular** (reperusão), CBD diasquise (-) LFE mesial** (piora)
21	AVC	Infarto (Gânglios da base D)	(+) LF, LP. (-) GBD*	(+) LF, LP	(+) GBD** (reperusão)
22	Depressão persistente Ψ	Inespecífico (LF Bi)	(+) GCP. (-) Difuso	(+) LFE*. (-) Difuso	(+) LF** (reperusão) (-) GCP (desativação)
23	Psicose persistente Ψ	Inespecífico (LF motor E)	(-) LFD, LTD, LPD, LFE motor*	Normal	(+) LF/LT/LP D, LFE motor** (reperusão), GCA, GCP (ativação)
24	Vasculite	Inespecífico (Tálamo E, Cerebelo E)	(+) LF, GCA, GCM (-) Tálamo E, CB*	(+) LF. (-) CB*	(+) Tálamo E** (reperusão), tronco cerebral (-) GCA, GCM (desativação)
25	Psicose recuperada Ψ	Normal	(+) LF mesial, LP, Ínsula, CB, GCA, GCP	(+) LF mesial, LP, tálamo D	(+) LFE mesial, LPD, tálamo D (ativação) (-) GCA (subgenual), GCP (desativação)
26	Psicose recuperada Ψ	Infarto (putâmen E)	(+) LF, GCP. (-) Putâmen E*	(+) GCP. (-) Putâmen E*	(+) LP precuneus, GCP (ativação) (-) putâmen E** (piora)

Abreviações: +, hiperperusão; -, hipoperusão; Ψ , psiquiátrico; † faleceu; D, direito; E, esquerdo; LF, lobo frontal; LT, lobo temporal; LP, lobo parietal, LO, lobo occipital; GCA, giro do cíngulo anterior; GCM, giro do cíngulo médio; GCP, giro do cíngulo posterior; IE, ínsula esquerda; *Achados do primeiro ou segundo SPECT parcialmente ou completamente concordantes com a RM; **Achados do SISCOM parcialmente ou completamente concordantes com a RM.

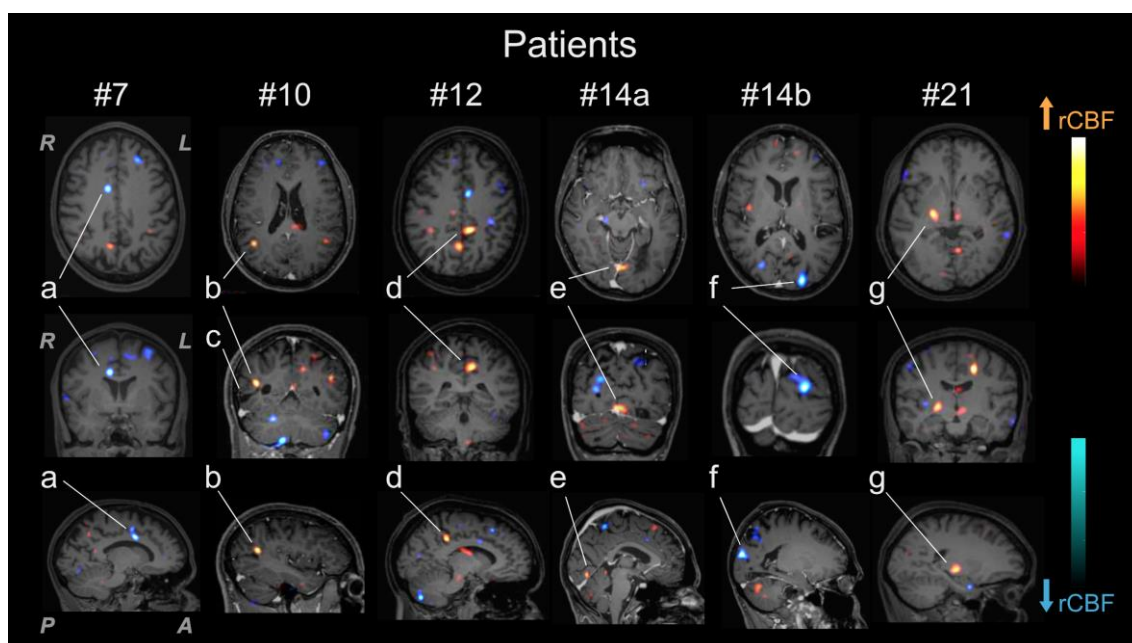


FIGURA 6 - Evolução das mudanças de FSCr em LESNP. Subtração SPECT co-registrado com RM (SISCOM). Paciente #7, 32 anos, LESNP com psicose e convulsão. RM inespecífica e 1o SPECT mostrou hiperperusão em GCA, GCP, LF, e hipoperusão em LP e LOD, Após a pulsoterapia, o 2o. SPECT mostrou hiperperusão em LP, LO direito e GCA e GCP e hipoperusão em LOE, LTE. O SISCOM mostrou hiperperusão em LPD, LOD, sugerindo reperusão e hipoperusão em LP e GCA (a), sugerindo desativação ativação dessas áreas, associada à recuperação da ansiedade e do vício. Paciente #10, 38 anos, LESNP com alucinações visuais, cefaléia e esquecimento. RM sugeriu vasculite LOD (c), e 1o. SPECT hipoperusão em LT, LPE e LO Após a

pulsoterapia, o 2o. SPECT mostrou hipoperfusão nas mesmas áreas, e hiperperfusão no GCP. O SISCOM mostrou hiperperfusão em LTD, LOD (b), sugerindo reperfusão associada a melhora das alucinações e da memória, LPID adjacente a uma região de acidente vascular cerebral (c), possivelmente devido à perfusão luxuosa do córtex vizinho. Paciente #12, 27 anos, LESNP com ansiedade, alteração comportamental, agressividade, psicose, catatonia com negativismo e distonia. RM cerebral normal e 1o. SPECT com hiperperfusão bilateral nos LF, LP Após a pulsoterapia, o 2o. SPECT permaneceu igual e o SISCOM mostrou hiperperfusão bilateral do GCP (d) e hipotálamo, justificando a persistência do quadro psicótico. Paciente #14, 28 anos, LESNP com alucinações e ansiedade. RM mostrou infarto prévio no LPE, LTE e LOE, e CB. O 1o. SPECT mostrou hipoperfusão na área do infarto e hiperperfusão no LF. Após a pulsoterapia, o 2o. SPECT mostrou hiperperfusão no LOD e LPD (reperfusão). O SISCOM mostrou hiperperfusão no LO (e) e hipoperfusão nos LF e GCA (f), justificando a recuperação das alucinações e ansiedade. Paciente #21, 34 anos, LESNP com depressão, comprometimento cognitivo, perda de memória recente e polineuropatia sensitivo-motora. RM mostrou infarto no GBD, 1o. SPECT com hiperperfusão em LF e LP e hipoperfusão em GB direito. O 2o. SPECT apresentou hiperperfusão no LF e LP. SISCOM mostrou hiperperfusão do GBD infartado (g), possivelmente representando uma perfusão de luxo.

A tabela 9 apresenta os dados demográficos, laboratoriais e manifestações clínicas e suas correlações com a evolução perfusional através do SISCOM. Foram incluídos nesta análise 26 pacientes (19 mulheres, 73,07%; 7 homens, 26,93%), sendo 17 brancos (65,38%) e 9 não brancos (34,62%). A média de idade dos pacientes foi de 43,19 (DP 11,00) anos, variando de 20 a 70 anos; a média de idade no início do LES foi de 26,05 (DP 11,04) anos, variando de 8 a 51 anos; a média de idade no início do LESNP foi de 31,80 (DP 13,49) anos, variando de 11 a 59 anos, e o intervalo médio de tempo entre o início do LES e o LESNP foi de 5,57 (DP 5,02) anos.

Em relação aos achados do SISCOM, 15 (57,69%) pacientes apresentaram melhora, 12 (46,15%) ativação, 8 (30,77%) desativação e 6 (23,07%) apresentaram piora. Estas categorias não foram associadas ao grau de atividade da doença (SLEDAI) [Teste de Mann Whitney, melhora: $U=60,5000$, $p=0,252$; ativação: $U=66,000$, $p=0,353$; desativação: $U=51,500$, $p=0,254$ e piora: $U=51,000$, $p=0,583$] ou de danos pela doença SLICC/ACR-DI [Teste de Mann Whitney, melhora: $U=65,500$, $p=0,371$; ativação: $U=67,000$, $p=0,375$; desativação: $U=47,500$, $p=0,167$ e piora: $U=56,000$, $p=0,805$]. Entretanto, houve uma tendência de associação entre menor atividade da doença (SLEDAI 33,80) e melhora perfusional, e de maior atividade (SLEDAI 35,00) com piora perfusional [Teste de Mann Whitney, $U= 56,000$; $p=0,072$]. Também não significativa, porém digna de nota, foi a tendência de associação entre

menor dano associado ao LESNP (SLICC 6,73) e melhora perfusional ao 2o. SPECT e maior dano (SLICC 7,83) com a piora perfusional [Teste de Mann Whitney, $U= 56,000$, $p= 0,805$).

A regressão logística binária mostrou que o sexo foi preditivo da ativação [$X^2(1) = 5,804$; $p=0,041$, R^2 Nagelkerke = 0,267] e da piora perfusional [$X^2(1) = 9,781$; $p=0,008$, R^2 Nagelkerke = 0,475] no SISCOM, mas não foi preditivo para a melhora [$X^2(1) = -0,288$; $p=0,741$, R^2 Nagelkerke = 0,006] ou desativação [$X^2(1) = 0,405$; $p=0,672$, R^2 Nagelkerke = 0,010]. Quando somados os achados de melhora e ativação perfusional, o sexo dos pacientes não foi preditivo do resultado do SISCOM [$X^2(1) = 1,735$; $p=0,187$, R^2 Nagelkerke = 0,136]. O sexo feminino foi preditivo de ativação (OR = 0,091; IC 95% = 0,009 - 0,906) e piora (OR = 28,333; IC 95% = 2,389 - 336,008), mas não preditivo de melhora ou desativação. O modelo contendo sexo feminino também foi significativo para o conjunto de achados de desativação e piora [$X^2(1) = 5,804$; $p = 0,041$, R^2 Nagelkerke = 0,282; OR = 11.000; IC 95% = 1.103 - 109.674], mas não significativo para o conjunto de ativação e piora.

A regressão logística binária mostrou que a raça não-branca foi preditiva da piora perfusional ao SISCOM [$X^2(1) = 7,279$; $p = 0,020$, R^2 Nagelkerke = 0,387; OR = 17.500; IC 95% = 1.560 - 196.319], mas não foi preditiva da melhora [$X^2(1) = 0,134$; $p=0,873$, R^2 Nagelkerke = 0,001], ativação [$X^2(1) = 1,609$; $p=0,087$, R^2 Nagelkerke = 0,160] ou desativação [$X^2(1) = 0,647$; $p=0,496$, R^2 Nagelkerke = 0,026].

A regressão logística binária dos 24 pacientes que dosaram a presença de complemento C3, mostrou que o modelo contendo o resultado normal (RV 0,9-1,4 U/ml) foi preditivo de melhora perfusional no SISCOM [$X^2(1) = 7,279$; $p=0,021$, R^2 Nagelkerke = 0,303; OR = 8.889; IC 95% = 1.397 - 56.575], mas não foi preditivo de piora [$X^2(1) = -1,833$; $p=0,125$, R^2 Nagelkerke = 0,172], ativação [$X^2(1) = 1,371$; $p=0,114$, R^2 Nagelkerke = 0,139] ou desativação [$X^2(1) = 1,022$; $p=0,253$, R^2 Nagelkerke = 0,076]. O complemento C4 normal não foi um preditor significativo de qualquer achado do SISCOM.

Tabela 9 – Dados demográficos, laboratoriais e evolução entre os pacientes através do SISCOM

Características dos pacientes	Total (n=26)	Melhora (n=15, 57,69%)	Ativação (n=12, 46,15%)*	Desativação (n=8, 30,77%)	Piora (n=6, 23,07%)	Regressão logística binária	Regressão logística binária		Teste de Mann-Whiney
							Melhora e Ativação	Desativação e Piora	
Sexo, feminino/masculino, n (%)	19(73.07)/7(26.93)	10(66.67)/05(33.33)	08(66.70)/04(33.33)*	05(62.50)/03(37.50)	04(66.67)/02(33.33)**	*[X ² (1) = 5,804; p=0,041, R ² Nagelkerke = 0,267] **[X ² (1) = 9,781; p=0,008, R ² Nagelkerke = 0,475]	NS	[X ² (1) = 5,804; p=0,041, R ² Nagelkerke = 0,282]	-
Idade (anos), média	43.19	44.13	40.91	43.48	43.03	NS	NS	NS	-
Raça/etnicidade n(%) (Branco/Não-branco)	17(65.38)/09(34.62)	09(60.00)/06(40.00)	08(66.67)/04(33.33)	04(50.00)/04(50.00)	04(66.67)/02(33.33)*	[X ² (1) = 7,279; p=0,020, R ² Nagelkerke = 0,387]*	NS	NS	-
Idade nos primeiros sintomas LES (média, anos)	26.05	28.13	26.33	27.00	20.67	-	-	-	NS
Idade nos primeiros sintomas LESNP (média, anos)	42.29	46.83	42.08	43.25	47.83	-	-	-	NS
Intervalo entre LES e LESNP (média, anos)	05.57	4.8	7.25	7.12	2.67	-	-	-	NS
SLEDAI (média)	31.69	33.80	29.83	29.00	35.00	-	-	-	NS
SLICC/ACR-DI (média)	06.96	06.73	06.67	6.25	7.83	-	-	-	NS
Quantidade de Pulsoterapia (média)	09.23	08.80	09.92	09.50	08.33	-	-	-	NS
Manifestação NP n(%) ***									
Psicose	17 (65.38)	08 (53.33)	10 (83.33)	06 (75.00)	03 (50.00)	NS	NS	NS	-
Desordem Bipolar	01 (3.84)	02 (13.33)	00 (00.00)	01 (12.50)	01 (16.67)	NS	NS	NS	-
Depressão	07 (26.92)	03 (20.00)	05 (41.67)	03 (37.50)	01 (16.67)	NS	NS	NS	-
Vasculite	02 (7.69)	02 (13.33)	00 (00.00)	00 (00.00)	02 (33.33)	NS	NS	NS	-
Convulsão	09 (34.61)	05 (33.33)	03 (25.55)	02 (25.00)	03 (50.00)	NS	NS	NS	-
Ansiedade	06 (23.07)	03 (20.00)	03(25.00)	02 (25.00)	02 (33.33)	NS	NS	NS	-
Cefaléia	02 (7.69)	01(06.67)	01(08.33)	01 (12.50)	01 (16.67)	NS	NS	NS	-
AVC	01 (3.84)	01(06.67)	00 (00.00)	00 (00.00)	01 (16.67)	NS	NS	NS	-
Autoanticorpos - n(%)									
anti-DNA Nativo reagente/não reagente	13/13 (50.00/50.00)	06(40.00)/09(60.00)	08(66.67)/04(33.33)	04(50.00)/04(50.00)	02(33.33)/04(66.67)	NS	NS	NS	-
ANA reagente/não reagente	19/07 (73.07/26.93)	10(66.67)/05(33.33)	10(83.33)/02(16.67)	06(75.00)/02(25.00)	03(50.00)/03(50.00)	NS	NS	NS	-
ACA IgG positivo/negativo (RV >10 GPL/ml)	09/13 (30.76/69.24)	06(37.50)/07(46.67)	04(33.33)/06(50.00)	03(37.50)/03(37.50)	02(33.33)/03(50.00)	NS	NS	NS	-
ACA IgG NR	04(15.38)	02(13.33)	02(16.67)	02(25.00)	01(16.67)	-	-	-	-
ACA IgM positivo/negativo (RV >7 MPL/ml)	13/09 (50.09/40.91)	09(60.00)/04(26.67)	06(50.00)/03(25.00)	02(25.00)/04(50.00)	02(33.33)/03(50.00)	NS	NS	NS	-
ACA IgM NR	04(15.38)	02(13.33)	03(25.00)	02(25.00)	01(16.67)	-	-	-	-
β2GPI IgG positivo/negativo (RV >5 GPL/ml)	05/11 (31.25/68.75)	04(26.67)/06(40.00)	02(16.67)/08(66.67)	02(25.00)/03(37.50)	01(16.67)/04(66.67)	NS	NS	NS	-
β2GPI IgG NR	10(38.46)	05(33.33)	02(16.67)	03(37.50)	01(16.67)	-	-	-	-
β2GPI IgM positivo/negativo (RV >5 MPL/ml)	07/09 (43.75/56.25)	06(40.00)/04(26.67)	04(33.33)/06(50.00)	01(12.50)/03(37.50)	01(16.67) / 04(66.67)	NS	NS	NS	-
β2GPI IgM NR	10(38.46)	05(33.33)	02(16.67)	04(50.00)	01(16.67)	-	-	-	-
SS-B (LA) positivo/negativo (RV >20 U/ml)	01/06 (14.29/85.71)	01(06.67)/06(40.00)	00(00.00)/05(41.67)	00(00.00)/05(50.00)	01(16.67)/01(16.67)	NS	NS	NS	-
SS-B (LA) NR	19(73.08)	08(53.33)	07(58.33)	07(87.50)	04(66.67)	-	-	-	-
SS-A (RO) positivo/negativo (RV >80 U/ml)	03/07 (11.54/26.93)	02(13.33)/08(53.33)	00(00.00)/06(50.00)	01(12.50)/04(50.00)	00(00.00)/02(33.33)	NS	NS	NS	-
SS-A (RO) NR	16(61.53)	05(33.33)	06(50.00)	03(37.50)	04(66.67)	-	-	-	-
Complemento - n(%)									
C3 normal (RV 0.9-1.4 U/ml)	13(50.00)	09(60.00)*	07(58.33)	02(25.00)	06(100.00)	[X ² (1) = 7,279; p=0,021, R ² Nagelkerke = 0,303]*	NS	NS	-
C3 alterado / NR	11(42.31)/02(07.69)	04 (26.67) / 02(13.33)	05(41.67)/00(00.00)	06(75.00)/00(00.00)	00(00.00)/00(00.00)	-	-	-	-
C4 normal (RV 0.1-0.4 U/ml)	16 (61.54)	10 (66.67)	07 (58.33)	06(75.00)	04(66.67)	NS	NS	NS	-
C4 alterado/ NR	08(30.77)/02 (07.69)	04(26.67)/01(06.67)	05(41.67)/00(00.00)	02(25.00)/00(00.00)	02(33.33)	-	-	-	-

Abreviações: NS, Não Significativo; NR, Não Realizou; LES, Lúpus Eritematoso Sistêmico; LESNP, Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico; SLEDAI, *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; SLICC/ACR-DI, *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*; *** Vale ressaltar que um mesmo paciente pode ter mais de uma manifestação NP.

5 DISCUSSÃO

5.1 Casuística

O LES afeta os seres humanos em qualquer idade, mas preferencialmente mulheres em idade fértil, proporção 9 vezes maior em relação aos homens (GINZLER, 2014 e FALASINNU et al., 2018). Em nosso estudo também houve uma predominância de mulheres (86,70%) em relação aos homens (13,30%). É provável que múltiplos fatores genéticos e ambientais desempenham um papel relevante na patogênese do LES relacionada ao gênero (RENAU; ISENBURG, 2012; GINZLER, 2014 e TAN et al., 2018).

Essa predominância feminina é menos marcante nas populações juvenis e idosas, pela falta do hormônio feminino (estrogênio), exceto em jovens com menarca e menopausa precoces, uma evidência a mais sobre o efeito dos hormônios sexuais femininos sobre o funcionamento do sistema imunológico (O'NEILL; CERVERA, 2010).

As pacientes femininas do estudo possuíam em média 42 anos, sendo a mais jovem com 18 anos. Não relatamos casos com menarca e menopausa precoces em LESNP, mas apresentamos 4 casos de abortos. Estas pacientes não estavam liberadas pelos médicos para engravidarem, os quadros de LESNP estavam apresentando crises agudas e as pacientes em tratamento com imunossupressores. Assim, nenhuma delas conseguiu manter a gestação (BULLA et al., 2004).

Estes abortos evidenciam que a gravidez em uma mulher com LES ainda continua sendo uma situação de alto risco, com elevadas mortalidade e morbidade materna e fetal (LATEEF; PETRI, 2013). O prognóstico para mãe e filho é melhor quando o LES estiver inativo por pelo menos seis meses antes da gravidez (KNIGHT; NELSON-PIERCY, 2017).

Além disso, o encaminhamento precoce para cuidados hospitalares é extremamente importante. O envolvimento de obstetras e reumatologistas além de outros especialistas é necessário para um plano de manejo individual, com revisões clínicas regulares e o reconhecimento precoce de crises e complicações. Essas mulheres grávidas apresentam risco de ativação do LES, com piora do comprometimento renal, início ou agravamento da hipertensão, pré-eclâmpsia e/ou tromboembolismo venoso, aborto espontâneo, restrição do crescimento intra-uterino, parto prematuro e/ou síndrome lúpica neonatal aos bebês (LATEEF; PETRI, 2013 e KNIGHT; NELSON-PIERCY, 2017).

Alguns estudos apontam evidências de envolvimento do anti- β 2-GPI em resultados adversos da gravidez, provavelmente associados à falha no implante da fertilização in vitro, bem como ao aborto espontâneo (CHAMLEY et al., 1998 e SAILER et al., 2006). O anti-ACA positivo também tem sido relacionado a complicação gestacional e perda fetal (RANZOLIN et al., 2004).

Das 4 pacientes que sofreram abortos em nosso estudo, duas foram positivas para anti- β 2-GPI e anti-ACA (pacientes #15 e #46), mas apenas a paciente #15 apresentou resultados superiores do que o padrão de análise. A paciente #31 apresentou apenas ACA IgM positivo e a paciente #34 não realizou os testes. Rees et al. (2017) identificaram 13,33% de mulheres com LES que apresentaram sangramentos e dores no útero, com três casos de aborto, e esta predisposição para eventos tromboembólicos foi associado a anticorpos antifosfolípides.

Entre os 60 pacientes do nosso estudo, duas (3,33%) mulheres chegaram ao óbito. No Brasil, as regiões sul e sudeste apresentam a menor taxa de óbito por LES, provavelmente por melhores condições médicas, padrões socioeconômicos e ambientais (COSTI et al., 2017). Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE (2009), as regiões Norte e Nordeste apresentaram o maior índice de mortalidade pela doença em decorrência das deficiências na rede de serviços disponíveis para a população. Em um estudo de 2002 a 2011 identificaram 4,76 óbitos/100.000 habitantes, sendo 90,7% feminino e a maioria na cor branca (49,2%), seguido de 33,30% de cor mestiça, 9,3% preta (COSTI et al., 2017).

A incidência e prevalência do LES atualmente tem sido consistentemente maior em pacientes com ascendência africana (O'NEILL; CERVERA, 2010; LISNEVSKAIA; MURPHY; ISENBERG, 2014 e BARBER; CLARKE, 2017). Dos nossos dois óbitos, uma paciente era branca e outra parda e ambas da região sudeste.

Estudos genéticos apontam que a ancestralidade determinada geneticamente e fatores ambientais são responsáveis por esses processos biológicos ligados às etnias (HAYUNGA; PINN, 2002 e LEWIS; JAWAD, 2017). Mais recentemente, estudos têm mostrado um aumento considerável das taxas de LES em não brancos, o que poderá aumentar os desafios diagnósticos e terapêuticos (PHUTI et al., 2019).

Em outros países, a taxa de LES em pretos vem aumentando consideravelmente. Segundo (PHUTI et al., 2019), a pobreza é um importante preditor de resultados ruins para diversas doenças e os pacientes com LES que vivem na África, predominantemente pretos, apresentam baixa renda, taxa de sobrevivência menor comparado a países de alta. Esses fatores contribuem para o diagnóstico tardio, aumento da mortalidade e morbidade do LES associados aos problemas socioeconômicos, que afetam os ambientes físico e mental.

5.2 Dados descritivos das covariáveis escalares

Acerca do início das manifestações do LES, a idade média relatada dos pacientes tem sido de 29,5 +/- 14,44 anos, similar à idade dos nossos pacientes com LESNP (28,65 +/- 1,83 anos). Já a duração aproximada em anos para o desenvolvimento de LESNP foi de 4 anos, bem próximo aos nossos pacientes (5,57 anos) (TAN et al., 2018). Outros autores descrevem um intervalo maior, de até 20 anos, entre o início do LES e o do LESNP (TOLEDANO et al., 2013). Ademais, outros autores afirmam que a ocorrência de LESNP não depende de uma condição pregressa de LES, uma vez que descrevem 25,00% dos pacientes já iniciando o quadro como LESNP (TAN et al., 2018).

Alguns pesquisadores acreditam que a inflamação durante o LES tende a reduzir com a história da doença, visto que pacientes com história inferior a 2 anos apresentaram maior morbidade para LESNP (CERVERA et al., 2003). Similarmente, 35 (58.33%) pacientes nossos, com curso inferior a 2 anos, apresentaram maior morbidade ao LESNP, incluindo manifestações clínicas agudas como psicose, convulsões, ansiedade, depressão e vasculite.

O índice SLICC/ACR-DI (versão mais nova) foi em média de 06.96 pontos (*scores*) na casuística do estudo. Alguns autores mostraram que o *score* apresentou sensibilidade e especificidade superior quando analisado apenas com os critérios do ACR (versão mais antiga) (OSAKU et al., 2018). Para os pacientes com LES, o *score* do SLICC/ACR-DI foi em média 06.30 pontos. Estes autores afirmam também que os critérios de classificação devem ser usados com cautela e reforçam que um paciente pode ser diagnosticado com LESNP mesmo que não cumpra os requisitos do índice. Também descrevem que quanto menor a idade do paciente, maior é a taxa de dano da doença (SLICC/ACR-DI).

Quanto maior a atividade da doença (SLEDAI), maior o número de pulsoterapias de ciclofosfamida necessárias para o tratamento. Em 1995, Neuwelt e colaboradores mostraram que o sucesso do tratamento da nefrite lúpica com administração intravenosa da ciclofosfamida levou o uso desta terapia para outras manifestações graves do LES, em casos refratários a corticosteróides e outros agentes imunossupressores (NEUWELT et al., 1995). Os pulsos foram em média de 09.23 sessões por paciente, variando de 02 a 20 sessões. Em outro estudo, os pacientes receberam 12 pulsos, 4 pulsos/mês por cada trimestre e demonstrou redução do SLEDAI (KLUMB et al., 2015).

5.3 Avaliação qualitativa do SPECT e RM cerebrais no LESNP

O LESNP continua sendo um diagnóstico de exclusão por ter um quadro muito heterogêneo e o julgamento clínico ainda é a principal abordagem para o diagnóstico correto. Este contexto complexo envolve mecanismos autoimunes, medicamentos, efeitos colaterais ou infecções. A RM tem um papel importante no diagnóstico do LESNP, mostrando o envolvimento do sistema nervoso e excluindo outras causas, além de ajudar na avaliação das lesões e no monitoramento da evolução clínica (CASTELLINO et al., 2011; POSTAL et al., 2017 e SARBU et al., 2018).

A RM pode mostrar alterações focais e difusas, além de sugerir mecanismos patogênicos que não são completamente elucidados, tais como, atrofia cortical (15% a 20% dos casos) e lesões na substância branca (30% a 75%), embora os achados descritos sejam bastante inespecíficos e presentes em outras doenças (CASTELLINO et al., 2011; POSTAL et al., 2017 e SARBU et al., 2018) observaram anormalidades na RM em 19 a 70% dos pacientes com LES, sugerindo uma significância clínica incerta para o diagnóstico do LESNP. (SILVAGNI et al., 2020) mostraram que os dados semiquantitativos de atrofia na RM no LES e LESNP foram semelhantes.

O estudo de (PAPADAKI et al., 2018) revelou RM normal em 15 pacientes com LESNP primário, e 12 de LESNP secundário, de uma amostra total de 53 pacientes avaliados. Em nosso estudo, foi possível observar RM inespecíficas em 8 (13,33%) pacientes e RM anormais em 14 (23,33%). Essa baixa positividade da RM no LESNP gera a necessidade de investigar novas técnicas de neuroimagem como um biomarcador de monitoramento da doença (SARBU et al., 2018 e SILVAGNI et al., 2020). Postal et al. (2017) alertam que mesmo sendo o método mais acurado de neuroimagem estrutural, 40% das RM podem ser normais. Nesta casuística, 38 (63,33%) dos pacientes com LESNP tiveram RM anormais. Ainda que as anormalidades sejam heterogêneas, elas não possuem um padrão específico para o LESNP.

A manifestação clínica mais encontrada entre os pacientes foi a psicose (n=41, 68,33%). Conforme o *The Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology – Damage Index (SLICC/ACR-DI)* e para (HANLY et al., 2019), a principal área afetada para esta manifestação é o lobo temporal, principal região de hipoperfusão encontrada nos nossos casos (n=10; 43,47%). (LONG et al., 2018) descreveram um déficit de perfusão de 46,00 a 57,00% no lobo temporal em pacientes com LESNP. O LT

possui relevância para o aspecto comportamental humano e polissensorial (BOGOUSLAVSKY; CUMMINGS, 2000). O LT, particularmente a amígdala, faz parte do sistema límbico e é implicado em vários aspectos emocionais e sociais. Lesões no LT podem prejudicar os domínios seletivos de afeto e cognição, todos relacionados à avaliação do significado emocional e social de eventos sensoriais (ENGLLOT; MORGAN; CHANG, 2020).

Entre estes 41 pacientes com psicose, 05 (12.19%) apresentaram as RMs com alterações, dentre eles, 03 (07.31%) apresentaram áreas de alteração de sinal no lobo temporal na RM e coincidiram com as áreas de hipoperfusão do SPECT e os outros dois (04.88%) apresentaram estenose de artéria e vasculite, o que também é muito relacionado com o LESNP (SARBU et al., 2018).

Para o “The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes” (1999) as epilepsias e convulsões estão entre as quatro manifestações mais características do LESNP, sendo a segunda manifestação mais frequente entre os pacientes deste estudo. Segundo (AMORIM et al., 2019), o SPECT cerebral em pacientes com epilepsia e convulsões não exibe um padrão típico, porém, a maioria apresenta hipoperfusão em lobo temporal, seguido do lobo frontal e parietal. Os achados de RM são mais específicos em pacientes com LESNP e convulsões, incluindo AVC, microangiopatia ou infecção e vasculite na RM, achados também encontrados em nossa casuística. Os achados de RM são menos específicos para pacientes com psicose (GONZÁLEZ-DUARTE et al., 2008).

Embora a RM seja considerada a modalidade de imagem de escolha para a imagem cerebral, ela apresenta algumas limitações, incluindo baixa especificidade e dificuldade em diferenciar doenças ativas e inativas. O SPECT mostrou-se um excelente aliado na pesquisa do LESNP e convulsões, principalmente em crises epiléticas (AMORIM et al., 2019 e MVAMBO; BHIGJEE; MODY, 2019).

A neuroinflamação é um processo complexo que contribui para a patogênese do LESNP, através de mecanismos isquêmicos e inflamatórios, associado a ruptura da barreira hematoencefálica e produção de citocinas pró-inflamatórias (HANLY et al., 2019). Embora 11 pacientes tiveram diagnóstico específico de vasculite em nosso estudo, vários outros apresentaram RM com características de neuroinflamação, microangiopatia, infarto arterial, isquemia e irregularidades em contornos de vasos e artérias vasculares.

Ranzolin et al. (2004) afirmam que o exame de anti- β 2-GPI positivo, sugere anticorpos que comprometem a coagulação sanguínea, resultando na formação de trombos e oclusão vascular. Além disso, o anti- β 2-GPI parece inativar o complexo ativador da protrombina ao interagir com fosfolipídios de carga negativa, possivelmente na superfície

plaquetária. A agregação plaquetária e a conversão da protrombina em trombina são também bloqueados na presença de anti- β 2-GPI.

A presença de anticorpos, por sua vez, predispõe a complicações trombóticas, AVC e trombocitopenia (SAILER et al., 2006). Gómez-Pacheco et al. (1999) avaliaram anticorpos anti- β 2-GPI e ACA antes, durante e depois do episódio trombótico em pacientes com LES. Todos os casos de LES com trombose foram positivos para anti- β 2-GPI.

A neuroinflamação consequente ao dano da barreira hematoencefálica, produção local e sistêmica de autoanticorpos, determina lesão neuronal e apoptose, levando a eventos cerebrais difusos como disfunção cognitiva, distúrbio psicótico e quadro convulsivo (KOTHUR et al., 2016 e BĂRBULESCU et al., 2019).

A neuroinflamação no LT está envolvida com a disfunção comportamental e do sistema límbico, implicando em alterações do comportamento emocional e social, como nas psicoses (BOGOUSSLAVSKY; CUMMINGS, 2000). A neuroinflamação no LP pode afetar a função somatossensorial, estímulos para coordenação de movimentos e habilidades motoras finas (KANDRATAVICIUS; HALLAK; LEITE, 2007). Além disso, a área do tálamo afetada, envolvida no comportamento emocional, cognição e sensibilidade, é apontada por (CALIL; GUERRA, 2004) como uma das áreas afetadas em quadros depressivos.

5.4 Avaliação do SPECT cerebral pelo SPM na fase aguda do LESNP.

Neste estudo, os padrões perfusionais cerebrais em pacientes com LESNP foram analisados pela técnica do SPM, para perscrutar áreas funcionalmente acometidas no parênquima cerebral, e não visualizadas pela análise qualitativa dos médicos nucleares.

Foram comparados os SPECTs da fase aguda do LESNP dos 60 pacientes com banco de SPECTs normais, e todos os *voxels* contidos nas varreduras foram utilizados para o resultado. Os dados estatísticos foram montados em uma imagem e a comparação foi através da diferença estatística entre elas.

Para as áreas de hiperperfusão e hipoperfusão, 26% e 28%, respectivamente, não concordaram com a análise visual. Choi et al., 2007 apresentaram um paciente com afasia grave, no qual o SPECT apresentou discreta hipoperfusão na análise visual. Ao processar os dados usando o SPM, observaram que a área de hipoperfusão no lobo parietal direito se sobressaiu, demonstrando maior extensão quando comparado à análise visual. Isto ocorreu em

41,67% (25 exames) dos pacientes desta pesquisa, onde o SPM adicionou novas áreas alteradas, ou mudou a extensão das alterações já observadas na análise visual.

As imagens de SPECT cerebral em pacientes com LESNP costumam ser heterogêneas, e devido a alterações da microvasculatura, podem passar imperceptíveis à análise visual. Daí a contribuição do SPM. Para Barba et al. (2009) em pacientes com epilepsia, o SPM apresentou superioridade diagnóstica, discordando em 38,33% dos laudos visuais, quanto às zonas cerebrais de início da crise epiléptica. Knowlton et al. (2004) afirmam que a identificação da localização do início da crise convulsiva pelo SPECT nos pacientes epilépticos é um desafio, somente com a análise visual. Concluem que métodos de análise estatística de SPECT ictal, como o SPM, são muito superiores à análise visual.

Em casos de traumatismo craniano, o SPM revelou anormalidades perfusionais, facilitando a análise da distribuição espacial dessas, tanto para a análise de casos individuais como em comparações entre grupos (STAMATAKIS et al., 2002). Para Stamatakis et al. (2002), investigaram os achados no SPECT cerebral em pacientes com traumatismo craniano focal e difuso, que apresentasse mais objetividade que a inspeção visual. A técnica SPM permitiu a identificação e definição de anormalidades que se tornaram valiosos laudo da imagem. No estado atual de conhecimento das relações entre lesão cerebral e deficiência cognitiva em traumatismo craniano, este método permitiu a apreciação de toda a faixa de frequência de fluxo sanguíneo anormal e, conseqüentemente, destacou pontos heterogêneos, em uma imagem comparada com indivíduos controle.

Por último, Dougall; Nobili; Ebmeier (2004) avaliaram a contribuição do SPM com imagens de SPECT cerebral usando [^{99m}Tc]HMPAO na doença de Alzheimer. Entre a avaliação visual e o SPM, notaram uma melhora na especificidade da imagem na interpretação com SPM. O estudo observou uma sensibilidade aproximada de 60% e especificidade de 75% com base na avaliação visual, mas com o uso do SPM, a especificidade aumentou para 85% e a sensibilidade permaneceu inalterada. Os autores concluíram que o SPM foi muito útil no diagnóstico da doença de Alzheimer.

Em nosso estudo, evidenciamos que o SPM oferece um incremento no diagnóstico para a interpretação visual do SPECT cerebral em pacientes com LESNP.

5.5 Achados do SISCOM no LESNP

A importância da ferramenta SISCOM foi demonstrada inicialmente para a investigação da epilepsia, subtraindo os SPECTs ictal e interictal. Alguns autores recentemente ponderam que se deve prestar atenção ao SISCOM além do estudo da epilepsia (AUPY et al., 2018). E isto faz sentido considerando que até o momento, o único artigo publicado sobre SISCOM em LES foi um relato de caso de nossa autoria (TREVISAN et al., 2019). Em nosso estudo sobre o SISCOM em LESNP foi possível observar quantitativamente áreas de hiper e hipoperfusão que não foram observadas nas análises qualitativas visuais pelos médicos nucleares. Ainda mais, estas áreas se relacionaram com as manifestações clínicas dos pacientes.

Os resultados do SISCOM revelaram diferentes estados funcionais (ativação, desativação) ou patológicos (melhora, piora) em diferentes regiões do cérebro. Houve uma tendência de associação entre menor pontuação no SLEDAI com melhora perfusional e maior SLEDAI com piora perfusional no SISCOM. Também houve uma tendência de associação entre menor pontuação no SLICC-ACR/DI com melhora perfusional, e maior pontuação na escala SLICC-ACR/DI com piora perfusional no SISCOM.

Raças não brancas, em nosso estudo, foram preditivas de piora perfusional no SISCOM em comparação com as brancas. Os estudos genéticos apontam a ancestralidade geneticamente determinada e os fatores ambientais como responsáveis por esses processos biológicos relacionados à etnia (HAYUNGA; PINN, 2002 e LEWIS; JAWAD, 2017). Particularmente, a incidência e prevalência de LES são maiores em raças não brancas (africanas, afro-americanas e hispânicas) do que na raça branca (O'NEILL; CERVERA, 2010; LISNEVSKAIA; MURPHY; ISENBERG, 2014 e BARBER; CLARKE, 2017). Recentemente, houve um aumento considerável nas taxas de LES em não brancos, o que pode aumentar os desafios diagnósticos e terapêuticos (LEWIS; JAWAD, 2017 e PHUTI et al., 2019). Quanto ao gênero, o sexo feminino foi preditivo de ativação e piora, isoladamente, e de desativação e piora perfusionais quando analisados em conjunto.

O complemento C3 normal foi um preditor de melhora no SISCOM após o tratamento. A deficiência de C3 está associada ao comprometimento das atividades relacionadas aos macrófagos e à fagocitose, causando maior suscetibilidade a infecções e estando relacionada ao agravamento do LESNP (UTIYAMA et al., 2004 e SANTOS; DOS SANTOS; WIETHÖLTER, 2021). Assim, a dosagem normal de C3 favorece a melhora do processo

inflamatório nestes pacientes (UTIYAMA et al., 2004). Em nosso estudo, o C3 normal foi associado com a melhora perfusional no SISCOM, confirmando o seu papel na resolução da neuroinflamação no LESNP.

Conforme pode ser observado na figura 5, o paciente #10 apresentava LESNP com quadro clínico de alucinações e alucinações visuais, cefaléia e quadros de esquecimentos críticos, além de episódios recentes. O exame de RM cerebral apresentou vasculite do SNC em várias áreas que justificaram os sintomas clínicos e o primeiro SPECT cerebral apresentou hipoperfusão em LT, LP e LO concordando com a RM. O LT desempenha um papel crítico na formação da memória (VAZ et al., 2019), mas a recuperação de memória bem-sucedida também envolve a recuperação de representações neurais que estavam presentes no córtex quando as memórias foram vivenciadas pela primeira vez (JANG et al., 2017). Isso leva à hipótese de que o LT pode recuperar a memória episódica por meio de um diálogo com o córtex que recupera essas representações neurais, embora não se saiba como isso ocorra.

Neste paciente, após a pulsoterapia, o segundo SPECT cerebral demonstrou as mesmas áreas de hipoperfusão e uma hiperperfusão em GCP. O SISCOM revelou hiperperfusão no LT e LO (reperfusão) e melhora do quadro de alucinações e memória da paciente. O lobo occipital (LO), responsável pela área visual, corresponde também pelas alucinações visuais (LILLY et al., 2018) e um aumento de perfusão nesta área, justificou a melhora da paciente no quadro (LAROCQUE; WAGNER, 2015). O SISCOM foi determinante em mostrar essa reperfusão, já que a análise visual não havia discriminado esse fenômeno. Embora as teorias da psicose se concentrem principalmente nas estruturas límbicas, houve diminuição perfusional no LF bilateral e alguns autores afirmam que outras áreas do cérebro não podem ser ignoradas para essas manifestações clínicas (BUTLER et al., 2012). Dazzan e seus colaboradores (2012) argumentam que a esquizofrenia está associada a anormalidades estruturais e funcionais dos lobos frontais, particularmente do córtex pré-frontal. É importante ressaltar que a patologia pré-frontal demonstrou preceder e ser necessária para o desenvolvimento da psicose esquizofrênica, sugerindo que os déficits nas funções inibitórias da região são o que permitem o surgimento de sintomas psicóticos.

Um outro caso, muito agressivo, é o da paciente #14, que apresentava LESNP com alucinações agudas e ansiedade extrema, necessitando de internações recorrentes na unidade de psiquiatria. O exame de RM apresentou um infarto cerebral antigo no LP, LT, LO esquerdos, além do cerebelo bilateral. O SPECT cerebral foi concordante com a RM, apresentando hipoperfusão nas áreas do infarto cerebral, além de uma área de hiperperfusão no lobo frontal. Segundo Sellami et al. (2018), os sintomas mais comuns em disfunção dos

lobos frontais e temporais são delírios ou alucinações, com um terço destes pacientes apresentando confirmação neuropatológica. Após 12 ciclos de pulsoterapia, o segundo SPECT e a análise pelo SISCOM confirmou a melhora perfusional no LO e cerebelo, época em que a paciente ficou mais estável de seus quadros psicóticos, redução de suas alucinações visuais, não sendo necessária internação, apresentando-se mais tranquila, aderente ao tratamento e ao convívio com a família. O LO está relacionado com alucinações visuais, e o cerebelo quando alterado traz uma dismetria cognitiva, permitindo um papel paralelo na coordenação do pensamento (BERNARD et al., 2018), o que justifica a aceitação da paciente em dormir sozinha e parando de ter alucinações visuais após a pulsoterapia (MORENO-RIUS, 2018). Baldaçara et al. (2008), apontam que o cerebelo tem conexões com o medo e ansiedade, causando distúrbios de comportamentos como o que a paciente apresentava, a hiperexcitação. Concluem que alterações perfusionais nas áreas mesiais do LT, no LO e cerebelo associou-se com melhora clínica dos pacientes (BALDAÇARA et al., 2008).

A ansiedade também foi o quadro neuropsiquiátrico do paciente #7, usuário abusivo de maconha, além de também apresentar quadros convulsivos. A RM mostrou um padrão inespecífico e difuso, mas o SPECT cerebral apontou áreas de hiperperfusão em LF e giro do cíngulo anterior (GCA) e posterior (GCP), e áreas de hipoperfusão em LP e LO. Conforme a revisão sistemática de (BISHOP, 2007), os autores demonstraram que os indivíduos com ansiedade exibem mais ativação em regiões como a amígdala, córtex pré-frontal medial (mPFC), incluindo o GCA e GCP. Burkhouse et al. (2018) descreveram que os pacientes quando estimulados a desviar sua atenção de pontos ameaçadores que os pudessem vir a deixá-los mais ansiosos, apresentaram uma diminuição na ativação do GCA, causando redução na ansiedade após o tratamento. Após a pulsoterapia, o segundo SPECT do nosso paciente #7 apresentou alterações perfusionais interessantes no SISCOM, com reperfusão em LO e LP direitos, achado similar ao descrito por Klumpp et al. (2017), que também mencionam esta melhora, associada a redução dos sintomas de ansiedade social em seu estudo. Ainda, o SISCOM mostrou diminuição perfusional do LF bilateral e GCA. Klumpp et al. (2017) e Burkhouse et al. (2018), apontam a associação de ativação do GCA com manifestações de conflitos de ordem pessoal, e recaídas no uso de drogas.

A paciente #12 também apresentava LESNP com um quadro de ansiedade e alteração comportamental, psicose secundária, catatonia com negativismo e distonia. Sempre acompanhada pela mãe nas consultas clínicas, pois não respondia às perguntas com respostas verídicas aos médicos. A mãe relatava a filha muito agressiva verbal e fisicamente, alteração de humor, choro fácil, olhar fixo e discurso desconexo. A RM apresentou-se normal e o

primeiro SPECT mostrou hiperperfusão nos LF, LP e GCP. Novamente, o GCP está envolvido, uma vez que está proeminentemente conectado a regiões corticais heteromodais nos LF, LT, LP, justificando as alterações de ansiedade (FOSTER; PARVIZI, 2017; TAKANO et al., 2018 e ROLLS, 2019). Após a pulsoterapia, o segundo SPECT permaneceu visualmente igual, porém o SISCOM revelou hiperperfusão também na região do precuneus dos LP e hipotálamo, justificando a persistência do quadro psicótico do paciente. García-Muñoz et al. (2019) acreditam que o comportamento agressivo em pacientes está relacionado a danos neurológicos ou psiquiátricos e, portanto, deve ser considerado como um “transtorno neuro-agressivo”. Barbosa et al. (2017) descrevem o hipotálamo como uma região complexa anatomicamente, região anteriormente abordada cirurgicamente, na chamada "neurocirurgia sedativa", para o tratamento de pacientes com comportamentos violentos e agressivos (RAMAMURTHI, 1988). Já a região do precuneus do LP é responsável pela fusão pensamento-ação, estando também alterada nos distúrbios sensoriais em um transtorno de pânico e ansiedade, sintomas apresentados pela nossa paciente quando desafiada a uma tarefa nova (LAI, 2018).

A paciente #21 com LESNP apresentava depressão, choro fácil, tristeza, e leve comprometimento cognitivo (dificuldades nos afazeres domésticos, perda de memória, dificuldade de lembrar fatos recentes). A RM mostrou infarto em gânglios da base à direita e o SPECT cerebral hiperperfusão em LF e LP bilaterais e hipoperfusão nos gânglios da base à direita, concordante com a RM. Maiden (2018) explica que a depressão ocorre com frequência em sobreviventes de AVC e tem um impacto significativo sobre reabilitação pós-AVC. Segundo Brzezicka (2013), a depressão é um transtorno caracterizado não apenas por humor negativo persistente, falta de motivação e um estilo "ruminativo" de pensamento, mas também por déficits específicos no funcionamento cognitivo, concordando com o quadro da paciente. Harroud et al. (2017) relatam que danos fronto-parietais apontaram prejuízos na memória e falta de atenção nos pacientes da pesquisa e Russell et al. (2019) apontam que existem diversos estudos de imagem funcional para o envolvimento do lobo parietal bilateral na memória episódica, inclusive seus resultados fornecem evidências importantes de que o córtex parietal está diretamente envolvido nos aspectos da memória episódica, o que correlaciona com o quadro da paciente, além da relação atípica entre a autopercepção de confiança em seu desempenho e seu desempenho real.

Paradiso et al. (2013) relatam que indivíduos com danos nos gânglios da base costumam mostrar mudanças em uma variedade de domínios comportamentais, psicológicos e controle motor. Berton; Nestler (2006) afirmam que a disfunção do sistema límbico, mais

especificamente o "*the limbic-cortico-striatal-pallidal-thalamic (LCSPT) circuit*" contribui para a depressão. Os gânglios da base cobrem a maioria das estruturas subcorticais que constituem o circuito relacionado com a regulação emocional. Há uma alta incidência de depressão após o infarto nos gânglios da base, documentados pela RM (BERTON; NESTLER, 2006). Após os pulsos, o segundo SPECT da paciente #21 evidenciou as mesmas áreas de hiperperfusão no LF e LP, porém o SISCOM revelou um resultado farmacodinâmico eficaz da pulsoterapia, que resultou na melhora perfusional nos gânglios da base à direita, previamente infartados, e associado à melhora clínica dos sintomas depressivos. Por último, embora os gânglios da base estejam relacionados com a depressão, estudos com imagens cerebrais apontam que a hipoperfusão no lado esquerdo está mais associado à depressão do que hipoperfusão no lado direito (PARADISO et al., 2013 e TANG et al., 2018).

6 CONCLUSÕES

6.1 O SPECT cerebral apresentou superioridade diagnóstica em relação à Ressonância Magnética, apresentando maior número de alterações funcionais do que estruturais no parênquima cerebral;

6.2 A análise qualitativa do SPECT cerebral pré tratamento identificou áreas de hiperperfusão e hipoperfusão no parênquima cerebral associadas aos sintomas do LESNP;

6.3 A técnica do SPM auxiliou na distinção entre áreas de hiperperfusão e hipoperfusão cerebral em pacientes com LESNP. O laudo visual dado pelos médicos nucleares quanto a hiperperfusão e hipoperfusão foi concordante com o SPM em pouco mais de 50% dos casos;

6.4 O SPM auxiliou a reinterpretação dos SPECTs cerebrais e resultou na mudança do laudo em 41,67% dos casos;

6.5 Em pacientes com sintomas psiquiátricos e neurológicos, o SISCOM evidenciou as áreas cerebrais que apresentaram hiperperfusão e hipoperfusão após a terapêutica, estando associados à melhora ou não dos sintomas;

7 BIBLIOGRAFIA

ACR AD HOC COMMITTEE ON NEUROPSYCHIATRIC LUPUS NOMENCLATURE. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis & Rheumatism*, v. 42, n. 4, p. 599–608, 1999. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4<599::aid-anr2>3.0.co;2-f](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::aid-anr2>3.0.co;2-f)>.

AMORIM, L. et al. **Linking sleep quality to brain connectivity: a multimodal MRI approach in normative ageing** *Sleep Medicine*, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2019.11.043>>.

ANDRADE, L. E. C. Derramando luz fluorescente no mundo dos anticorpos antinúcleo. *Revista brasileira de reumatologia*, v. 54, n. 1, p. 3–6, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.02.003>>.

APPENZELLER, S. et al. Voxel-Based Morphometry of Brain SPECT Can Detect the Presence of Active Central Nervous System Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology*, v. 46, n. 3, p. 467–472, mar. 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei255>>.

AUPY, J. et al. Subcortical SISCOM Hyperperfusion: Should We Pay More Attention to It? **Seizure: the journal of the British Epilepsy Association**, v. 62, p. 43–48, nov. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.017>>.

BALDAÇARA, L. et al. Cerebellum and Psychiatric Disorders. **Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)**, v. 30, n. 3, p. 281–289, set. 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462008000300016>>.

BARBA, C. et al. Provoked Ictal SPECT in Temporal and Extratemporal Drug-Resistant Epileptic Patients: Comparison of Statistical Parametric Mapping and Qualitative Analysis. **Epilepsy research**, v. 84, n. 1, p. 6–14, mar. 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2008.11.017>>.

BARBER, M. R. W.; CLARKE, A. E. Socioeconomic Consequences of Systemic Lupus Erythematosus. **Current opinion in rheumatology**, v. 29, n. 5, p. 480–485, set. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000416>>.

BARBOSA, D. A. N. et al. The Hypothalamus at the Crossroads of Psychopathology and Neurosurgery. **Neurosurgical focus**, v. 43, n. 3, p. E15, set. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3171/2017.6.FOCUS17256>>.

BĂRBULESCU, A. L. et al. Neuroinflammation in Systemic Lupus Erythematosus - a Review. **Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie**, v. 60, n. 3, p. 781–786, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31912087>>.

BERLINER, L. J.; REUBEN, J. **Biological Magnetic Resonance**. [s.l.] Springer Science & Business Media, 2013.

BERNARD, J. A. et al. The Cerebellum and Learning of Non-Motor Associations in

Individuals at Clinical-High Risk for Psychosis. **NeuroImage. Clinical**, v. 19, p. 137–146, 24 mar. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2018.03.023>>.

BERTON, O.; NESTLER, E. J. New Approaches to Antidepressant Drug Discovery: Beyond Monoamines. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 7, n. 2, p. 137–151, fev. 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrn1846>>.

BISHOP, S. J. Neurocognitive Mechanisms of Anxiety: An Integrative Account. **Trends in cognitive sciences**, v. 11, n. 7, p. 307–316, jul. 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2007.05.008>>.

BOGOUSSLAVSKY, J.; CUMMINGS, J. L. **Behavior and Mood Disorders in Focal Brain Lesions**. [s.l.] Cambridge University Press, 2000.

BROWN, R. W. et al. **Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design**. [s.l.] John Wiley & Sons, 2014.

BRZEZICKA, A. Integrative Deficits in Depression and in Negative Mood States as a Result of Fronto-Parietal Network Dysfunctions. **Acta neurobiologiae experimentalis**, v. 73, n. 3, p. 313–325, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24129481>>.

BULLA, R. et al. Feto-Maternal Immune Interaction at the Placental Level. **Lupus**, v. 13, n. 9, p. 625–629, 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1191/0961203304lu20100a>>.

BURKHOUSE, K. L. et al. Anterior Cingulate Activation to Implicit Threat before and after Treatment for Pediatric Anxiety Disorders. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 84, n. Pt A, p. 250–256, 8 jun. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.013>>.

BUTLER, T. et al. **Neuroimaging of frontal–limbic dysfunction in schizophrenia and epilepsy-related psychosis: Toward a convergent neurobiology** *Epilepsy & Behavior*, 2012. . Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.11.004>>.

BUXTON, R. B. **Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques**. [s.l.] Cambridge University Press, 2009.

CALIL, H. M.; GUERRA, A. B. G. Depressão: uma doença mental. **Ciência Hoje**, v. 34, n. 301, p. 28–37, 2004.

CAMAROSANO, M. A. et al. Trombose de veia jugular em paciente com anticorpo anticardiolipina e lúpus eritematoso sistêmico. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 43, p. 265–266, ago. 2003. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbr/a/XKq5JQj9jdZ6KXhgH3Tj68t/?lang=pt>>. Acesso em: 8 jul. 2021.

CARRILLO-MORA, P.; GONZÁLEZ-VILLALVA, A. [Clinical characteristics and presence of antiphospholipid antibodies (anticardiolipin-beta2GP-1) cerebrospinal fluid and serum of in a series of patients with multiple sclerosis in Mexico]. *Neurologia*, v. 25, n. 2, p. 71–77, mar. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20487705>>.

CASTELLINO, G. et al. Repeated Brain Conventional MRI and SPECT Evaluation in Systemic Lupus Erythematosus Patients with and without Neuropsychiatric Involvement: A Follow up Study. **Lupus**, v. 20, n. 13, p. 1387–1395, nov. 2011. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1177/0961203311415304>>.

CERVERA, R. et al. Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus during a 10-Year Period: A Comparison of Early and Late Manifestations in a Cohort of 1,000 Patients. **Medicine**, v. 82, n. 5, p. 299–308, set. 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000091181.93122.55>>.

CHAMLEY, L. W. et al. Action of Anticardiolipin and Antibodies to beta2-Glycoprotein-I on Trophoblast Proliferation as a Mechanism for Fetal Death. **The Lancet**, v. 352, n. 9133, p. 1037–1038, 26 set. 1998. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)60080-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(05)60080-3)>.

CHOI, J. Y. et al. Subcortical aphasia after striatocapsular infarction: quantitative analysis of brain perfusion SPECT using statistical parametric mapping and a statistical probabilistic **Journal of Nuclear**, 2007. Disponível em: <<https://jnm.snmjournals.org/content/48/2/194.short>>.

CHUMBLEY, J. R. et al. Multinomial Inference on Distributed Responses in SPM. **NeuroImage**, v. 53, n. 1, p. 161–170, 15 out. 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.05.076>>.

COPENHAVER, M.; YU, C.-Y.; HOFFMAN, R. P. Complement Components, C3 and C4, and the Metabolic Syndrome. **Current diabetes reviews**, v. 15, n. 1, p. 44–48, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2174/1573399814666180417122030>>.

COSTEDOAT-CHALUMEAU, N. et al. Anti-SSA/Ro and Anti-SSB/La Antibody-Mediated Congenital Heart Block. **Lupus**, v. 14, n. 9, p. 660–664, 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1191/0961203305lu2195oa>>.

COSTI, L. R. et al. Mortality from Systemic Erythematosus Lupus in Brazil: Evaluation of Causes according to the Government Health Database☆. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 57, p. 574–582, 2017. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbr/a/pxLDNyGHRd8vcMKXnTB5wtG/abstract/?lang=en>>. Acesso em: 8 jul. 2021.

CRIDER, T. et al. Microvascular and Large Vein Abnormalities in Young Patients after Mild Head Trauma and Associated Fatigue: A Brain SPECT Evaluation and Posture Dependence Modeling. **Clinical neurology and neurosurgery**, v. 170, p. 159–164, jul. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.05.019>>.

DAVIS, M. M.; TATO, C. M.; FURMAN, D. Systems Immunology: Just Getting Started. **Nature immunology**, v. 18, n. 7, p. 725–732, 20 jun. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/ni.3768>>.

DAZZAN, P. et al. Volumetric Abnormalities Predating the Onset of Schizophrenia and Affective Psychoses: An MRI Study in Subjects at Ultrahigh Risk of Psychosis. **Schizophrenia bulletin**, v. 38, n. 5, p. 1083–1091, set. 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbr035>>.

DE GROOT, P. G.; URBANUS, R. T. The Significance of Autoantibodies against β 2-Glycoprotein I. **Blood**, v. 120, n. 2, p. 266–274, 12 jul. 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-03-378646>>.

DELLAVANCE, A.; ANDRADE, L. E. C. Como interpretar e valorizar adequadamente o teste de anticorpos antinúcleo. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 3, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s1676-24442007000300004>>.

DOUGALL, N.; NOBILI, F.; EBMEIER, K. P. Predicting the Accuracy of a Diagnosis of Alzheimer's Disease with 99mTc HMPAO Single Photon Emission Computed Tomography. **Psychiatry research**, v. 131, n. 2, p. 157–168, 30 jul. 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychresns.2003.11.001>>.

DUARTE-DELGADO, N. P.; VÁSQUEZ, G.; ORTIZ-REYES, B. L. **Blood-brain barrier disruption and neuroinflammation as pathophysiological mechanisms of the diffuse manifestations of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus** **Autoimmunity Reviews**, 2019. . Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2018.12.004>>.

DURCAN, L.; O'DWYER, T.; PETRI, M. Management Strategies and Future Directions for Systemic Lupus Erythematosus in Adults. **The Lancet**, v. 393, n. 10188, p. 2332–2343, 8 jun. 2019. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30237-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30237-5)>.

ENGLLOT, D. J.; MORGAN, V. L.; CHANG, C. **Impaired vigilance networks in temporal lobe epilepsy: Mechanisms and clinical implications** **Epilepsia**, 2020. . Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/epi.16423>>.

EUSTACE, S.; HUTCHINSON, M.; BRESNIHAN, B. Acute Cerebrovascular Episodes in Systemic Lupus Erythematosus. **The Quarterly journal of medicine**, v. 80, n. 293, p. 739–750, set. 1991. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1754674>>.

FALASINNU, T. et al. The Representation of Gender and Race/Ethnic Groups in Randomized Clinical Trials of Individuals with Systemic Lupus Erythematosus. **Current rheumatology reports**, v. 20, n. 4, p. 20, 17 mar. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11926-018-0728-2>>.

FANOURIAKIS, A. et al. Evolving Concepts in Systemic Lupus Erythematosus. **The Israel Medical Association journal: IMAJ**, v. 18, n. 12, p. 749–753, dez. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28457079>>.

FERNÁNDEZ MATILLA, M. et al. Increased Interferon-1 α , Interleukin-10 and BLYS Concentrations as Clinical Activity Biomarkers in Systemic Lupus Erythematosus. **Medicina clinica**, v. 153, n. 6, p. 225–231, 27 set. 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2018.12.012>>.

FILIPPIDOU, N. et al. **The association between IgG and IgM antibodies against cardiolipin, β 2-glycoprotein I and Domain I of β 2-glycoprotein I with disease profile in patients with multiple sclerosis** **Molecular Immunology**, 2016. . Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2016.05.022>>.

FLANDIN, G.; FRISTON, K. Statistical parametric mapping (SPM) **Scholarpedia**, 2008. . Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4249/scholarpedia.6232>>.

FOSTER, B. L.; PARVIZI, J. Direct Cortical Stimulation of Human Posteromedial Cortex. **Neurology**, v. 88, n. 7, p. 685–691, 14 fev. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000003607>>.

FRANCESCHINI, F.; CAVAZZANA, I. **Anti-Ro/SSA and La/SSB**

antibodiesAutoimmunity, 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/08916930400022954>>.

GARCÍA-MUÑOZ, L. et al. Effect of Unilateral Amygdalotomy and Hypothalamotomy in Patients with Refractory Aggressiveness. **Gaceta medica de Mexico**, v. 155, n. Suppl 1, p. S49–S55, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.24875/GMM.M19000290>>.

GIASUDDIN, A. S. M.; ELMAHDAWI, J. M.; ELHASSADI, F. M. Serum Complement (C3, C4) Levels in Patients with Acute Myocardial Infarction and Angina Pectoris. **Bangladesh Medical Research Council bulletin**, v. 33, n. 3, p. 98–102, dez. 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3329/bmrbc.v33i3.1141>>.

GINZLER, E. M. **Systemic Lupus Erythematosus, An Issue of Rheumatic Disease Clinics**. [s.l.] Elsevier Health Sciences, 2014.

GLADMAN, D. D.; IBÁÑEZ, D.; UROWITZ, M. B. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. **The Journal of rheumatology**, v. 29, n. 2, p. 288–291, fev. 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11838846>>.

GÓMEZ-PACHECO, L. et al. Serum Anti-beta2-Glycoprotein-I and Anticardiolipin Antibodies during Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus Patients. **The American journal of medicine**, v. 106, n. 4, p. 417–423, abr. 1999. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00053-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00053-4)>.

GONZÁLEZ-DUARTE, A. et al. Clinical Description of Seizures in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. **European neurology**, v. 59, n. 6, p. 320–323, 11 abr. 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1159/000121423>>.

GOVONI, M. et al. The Diagnosis and Clinical Management of the Neuropsychiatric Manifestations of Lupus. **Journal of autoimmunity**, v. 74, p. 41–72, nov. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2016.06.013>>.

HANLY, J. G. et al. Review: Nervous System Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Current Status and Future Directions. **Arthritis & rheumatology**, v. 71, n. 1, p. 33–42, jan. 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.40591>>.

HARROUD, A. et al. Precuneal Epilepsy: Clinical Features and Surgical Outcome. **Epilepsy & behavior: E&B**, v. 73, p. 77–82, ago. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.05.018>>.

HAYUNGA, E. G.; PINN, V. W. **NIH Policy on the Inclusion of Women and Minorities as Subjects in Clinical Research**Principles and Practice of Clinical Research, 2002. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/b978-012274065-7/50013-7>>.

HIROHATA, S. **Immunopathology of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus**Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-76496-2_3>.

HOCHBERG, M. C. et al. Reumatologia. [s.l.] **Elsevier Brasil**, 2016.

JAFRI, K.; PATTERSON, S. L.; LANATA, C. **Central Nervous System Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus**Rheumatic Disease Clinics of North America, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2017.06.003>>.

JANG, A. I. et al. Human Cortical Neurons in the Anterior Temporal Lobe Reinstates Spiking Activity during Verbal Memory Retrieval. **Current biology: CB**, v. 27, n. 11, p. 1700–1705.e5, 5 jun. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2017.05.014>>.

JELTSCH-DAVID, H.; MULLER, S. **Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: pathogenesis and biomarkers** *Nature Reviews Neurology*, 2014. . Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrneuro.2014.148>>.

KANDRATAVICIUS, L.; HALLAK, J. E. C.; LEITE, J. P. Psicose e depressão na epilepsia do lobo temporal. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 13, p. 163–167, dez. 2007. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jecn/a/KjFzCYhs6knRDhnnGskXcfN/?format=html&lang=pt>>. Acesso em: 8 jul. 2021.

KLUMB, E. M. et al. Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis, management and treatment of lupus nephritis. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 55, n. 1, p. 1–21, 1 jan. 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2255502114002223>>.

KLUMPP, H. et al. Predicting Cognitive Behavioral Therapy Response in Social Anxiety Disorder with Anterior Cingulate Cortex and Amygdala during Emotion Regulation. **NeuroImage. Clinical**, v. 15, p. 25–34, 12 abr. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2017.04.006>>.

KNIGHT, C. L.; NELSON-PIERCY, C. Management of Systemic Lupus Erythematosus during Pregnancy: Challenges and Solutions. **Open access rheumatology : research and reviews**, v. 9, p. 37–53, 10 mar. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2147/OARRR.S87828>>.

KNOWLTON, R. C. et al. Ictal SPECT Analysis in Epilepsy: Subtraction and Statistical Parametric Mapping Techniques. **Neurology**, v. 63, n. 1, p. 10–15, 13 jul. 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000132885.83350.45>>.

KOTHUR, K. et al. CSF Cytokines/chemokines as Biomarkers in Neuroinflammatory CNS Disorders: A Systematic Review. **Cytokine**, v. 77, p. 227–237, jan. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2015.10.001>>.

KUPERMAN, V. **Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Applications**. [s.l.] Elsevier, 2000.

LAI, C.-H. The Regional Homogeneity of Cingulate-Precuneus Regions: The Putative Biomarker for Depression and Anxiety. **Journal of affective disorders**, v. 229, p. 171–176, 15 mar. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.086>>.

LAROCQUE, K. F.; WAGNER, A. D. **The Medial Temporal Lobe and Episodic Memory** *Brain Mapping*, 2015. . Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-397025-1.00281-5>>.

LATEEF, A.; PETRI, M. Managing Lupus Patients during Pregnancy. **Best practice & research. Clinical rheumatology**, v. 27, n. 3, p. 435–447, jun. 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2013.07.005>>.

LEE, H. J.; EHLERDING, E. B.; CAI, W. Antibody-Based Tracers for PET/SPECT Imaging of Chronic Inflammatory Diseases. *Chembiochem: a European journal of chemical biology*, v. 20, n. 4, p. 422–436, 15 fev. 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/cbic.201800429>>.

LEVY, R. A.; DE CARVALHO, J. F. Lupus and the brain: neuropsychiatric aspects in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, v. 26, n. 5, p. 451–452, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1177/0961203317700487>>.

LEWIS, M. J.; JAWAD, A. S. The Effect of Ethnicity and Genetic Ancestry on the Epidemiology, Clinical Features and Outcome of Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology*, v. 56, n. suppl_1, p. i67–i77, 1 abr. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kew399>>.

LILLY, B. et al. “Capgras” Delusions Involving Belongings, Not People, and Evolving Visual Hallucinations Associated with Occipital Lobe Seizures Case Reports in *Psychiatry*, 2018. . Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2018/1459869>>.

LISNEVSKAIA, L.; MURPHY, G.; ISENBERG, D. Systemic Lupus Erythematosus. *The Lancet*, v. 384, n. 9957, p. 1878–1888, 22 nov. 2014. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60128-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60128-8)>.

LONG, Z. et al. Analysis of Brain SPECT Images Coregistered with MRI in Patients with Epilepsy: Comparison of Three Methods. *Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging*, v. 28, n. 3, p. 307–312, maio 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/jon.12496>>.

LORA, P. S. et al. Padrões de imunofluorescência do fator antinuclear (FAN) em células HEp-2 de soros reagentes para anti-SSA/Ro. *Revista brasileira de reumatologia*, v. 47, n. 1, p. 4–9, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0482-50042007000100003>>.

LUMPKIN, L. R., 3rd et al. Neonatal Lupus Erythematosus. A Report of Three Cases Associated with Anti-Ro/SSA Antibodies. *Archives of dermatology*, v. 121, n. 3, p. 377–381, mar. 1985. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/archderm.121.3.377>>.

MAIDEN, M. **Faculty Opinions recommendation of Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013** Faculty Opinions – Post-Publication Peer Review of the Biomedical Literature, 2018. . Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3410/f.725286838.793544011>>.

MCCUNE, W. J. et al. Clinical and Immunologic Effects of Monthly Administration of Intravenous Cyclophosphamide in Severe Systemic Lupus Erythematosus. *The New England journal of medicine*, v. 318, n. 22, p. 1423–1431, 2 jun. 1988. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198806023182203>>.

MEHRANI, T.; PETRI, M. IgM Anti- β 2 Glycoprotein I Is Protective against Lupus Nephritis and Renal Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of rheumatology*, v. 38, n. 3, p. 450–453, mar. 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.100650>>.

MIGUEL, E. C. et al. **Psychiatric Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Features, Symptoms, and Signs of Central Nervous System Activity in 43**

PatientsMedicine, 1994. . Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/00005792-199407000-00005>>.

MOORE, E.; HUANG, M. W.; PUTTERMAN, C. Advances in the Diagnosis, Pathogenesis and Treatment of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. **Current opinion in rheumatology**, v. 32, n. 2, p. 152–158, mar. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000682>>.

MORENO-RIUS, J. The Cerebellum in Fear and Anxiety-Related Disorders. **Progress in neuro-psycho pharmacology & biological psychiatry**, v. 85, p. 23–32, 13 jul. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.04.002>>.

MVAMBO, N.; BHIGJEE, A. I.; MODY, G. M. Clinical, Neuroimaging and Immunological Phenotype of South African Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus Patients. **Lupus**, v. 28, n. 5, p. 685–694, abr. 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1177/0961203319843351>>.

NETTO, T. M. et al. Neuropsychiatric Lupus: Classification Criteria in Neuroimaging Studies. **The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques**, v. 40, n. 3, p. 284–291, maio 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1017/s0317167100014219>>.

NEUWELT, C. M. et al. Role of Intravenous Cyclophosphamide in the Treatment of Severe Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. **The American journal of medicine**, v. 98, n. 1, p. 32–41, jan. 1995. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80078-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80078-3)>.

NUSBAUM, J. S. et al. Sex Differences in Systemic Lupus Erythematosus: Epidemiology, Clinical Considerations, and Disease Pathogenesis. **Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic**, v. 95, n. 2, p. 384–394, fev. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.09.012>>.

O'NEILL, S.; CERVERA, R. **Systemic lupus erythematosus Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, 2010. . Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2010.10.006>>.

OSAKU, F. M. et al. SLICC Classification Criteria for Juvenile Systemic Lupus Erythematosus: A Cross Sectional Study. **Acta reumatologica portuguesa**, v. 43, n. 4, p. 279–283, out. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30641536>>.

PAPADAKI, E. et al. Neuropsychiatric Lupus or Not? Cerebral Hypoperfusion by Perfusion-Weighted MRI in Normal-Appearing White Matter in Primary Neuropsychiatric Lupus Erythematosus. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 77, n. 3, p. 441–448, mar. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212285>>.

PARADISO, S. et al. Emotional Blunting Following Left Basal Ganglia Stroke: The Role of Depression and Fronto-Limbic Functional Alterations. **Psychiatry research**, v. 211, n. 2, p. 148–159, 28 fev. 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychresns.2012.05.008>>.

PETRI, M. et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis and rheumatism**, v. 64, n. 8, p. 2677–2686, ago. 2012. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1002/art.34473>>.

PHUTI, A. et al. Living with Systemic Lupus Erythematosus in South Africa: A Bitter Pill to Swallow. **Health and quality of life outcomes**, v. 17, n. 1, p. 65, 16 abr. 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12955-019-1132-y>>.

POLLARD, K. M.; FURPHY, L. J.; WEBB, J. Anti-Sm and Anti-DNA Antibodies in Paired Serum and Synovial Fluid Samples from Patients with SLE. *Rheumatology international*, v. 8, n. 5, p. 197–204, 1988. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF00269195>>.

POSTAL, M. et al. Magnetic Resonance Imaging in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current State of the Art and Novel Approaches. **Lupus**, v. 26, n. 5, p. 517–521, abr. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1177/0961203317691373>>.

RAMAMURTHI, B. **Stereotactic Operation in Behaviour Disorders. Amygdalotomy and Hypothalamotomy Personality and Neurosurgery**, 1988. . Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-7091-9005-0_29>.

RANZOLIN, A. et al. Anticorpos contra beta2-glicoproteína I, autoimunidade e aterosclerose. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 44, p. 139–149, abr. 2004. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbr/a/WyNJGbvDjtB66N8SzxQGvkh/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 8 jul. 2021.

REES, F. et al. The Worldwide Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Epidemiological Studies. **Rheumatology** , v. 56, n. 11, p. 1945–1961, 1 nov. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kex260>>.

RENAU, A. I.; ISENBERG, D. A. **Male versus female lupus: a comparison of ethnicity, clinical features, serology and outcome over a 30 year period***Lupus*, 2012. . Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1177/0961203312444771>>.

ROLLS, E. T. The Cingulate Cortex and Limbic Systems for Action, Emotion, and Memory. **Handbook of clinical neurology**, v. 166, p. 23–37, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-64196-0.00002-9>>.

RUSSELL, C. et al. Self-Perspective in Episodic Memory after Parietal Damage and in Healthy Ageing. **Neuropsychologia**, v. 124, p. 171–181, 18 fev. 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.12.013>>.

SAILER, T. et al. Anti-beta2-Glycoprotein I Antibodies Are Associated with Pregnancy Loss in Women with the Lupus Anticoagulant. **Thrombosis and haemostasis**, v. 95, n. 5, p. 796–801, maio 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16676070>>.

SANTOS, V. S. dos; DOS SANTOS, V. S.; WIETHÖLTER, P. **CONTRIBUIÇÕES DA ENGENHARIA GENÉTICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS / CONTRIBUTIONS OF GENETIC ENGINEERING IN THE TREATMENT OF DISEASES***Brazilian Journal of Development*, 2021. . Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.34117/bjdv7n3-711>>.

SARBU, N. et al. Future Perspectives in the Diagnosis of Neuropsychiatric Lupus by Advanced Magnetic Resonance Imaging Techniques. **Current rheumatology reviews**, v. 14, n. 3, p. 213–218, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2174/1573397114666180411093655>>.

SCIASCIA, S.; CUADRADO, M. J.; KARIM, M. Y. Management of Infection in Systemic Lupus Erythematosus. **Best practice & research. Clinical rheumatology**, v. 27, n. 3, p. 377–389, jun. 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2013.07.002>>.

SELLAMI, L. et al. Distinct Neuroanatomical Correlates of Neuropsychiatric Symptoms in the Three Main Forms of Genetic Frontotemporal Dementia in the GENFI Cohort. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, v. 65, n. 1, p. 147–163, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3233/JAD-180053>>.

SHIROTA, Y. et al. **Impact of anti-interleukin-6 receptor blockade on circulating T and B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus** *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013. . Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201310>>.

SILVAGNI, E. et al. Conventional Brain Magnetic Resonance Imaging in the Longitudinal Evaluation of Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus Patients: A Retrospective Analysis from a Single-Centre Cohort. **Lupus**, v. 29, n. 5, p. 499–504, abr. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1177/0961203320909955>>.

SKARE, T. et al. POSITIVIDADE DO ANTICORPO ANTI-SM E SUAS CORRELAÇÕES CLINICAS EM PACIENTES COM LES: ESTUDO RETROSPECTIVO DE 260 CASOS. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 57, p. S187–S188, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2017.07.205>>.

STAUFACKAR-CARLOS, M. Associação entre anormalidades no SPECT e na Ressonância Magnética cerebral em pacientes com LES Neuropsiquiátrico Ativo. **Dissertação de mestrado**. Universidade de São Paulo. 2009.

STAMATAKIS, E. A. et al. SPECT Imaging in Head Injury Interpreted with Statistical Parametric Mapping. **Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine**, v. 43, n. 4, p. 476–483, abr. 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11937590>>.

STOJANOVICH, L. et al. Psychiatric Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus. **Autoimmunity reviews**, v. 6, n. 6, p. 421–426, jun. 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2007.02.007>>.

TAKANO, Y. et al. Posterior Associative and Cingulate Cortex Involvement of Brain Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Imaging in Semantic Dementia with Probable Alzheimer Disease Pathology: A Case Report. **The American journal of case reports**, v. 19, p. 153–157, 12 fev. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.12659/ajcr.907799>>.

TANG, Y. et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Depression after Basal Ganglia Ischaemic Stroke: Protocol for a Multicentre Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Trial. **BMJ open**, v. 8, n. 2, p. e018011, 3 fev. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018011>>.

TAN, Z. et al. Brain Magnetic Resonance Imaging, Cerebrospinal Fluid, and Autoantibody Profile in 118 Patients with Neuropsychiatric Lupus. **Clinical rheumatology**, v. 37, n. 1, p. 227–233, jan. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10067-017-3891-3>>.

TOLEDANO, P. et al. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Magnetic

Resonance Imaging Findings and Correlation with Clinical and Immunological Features. **Autoimmunity reviews**, v. 12, n. 12, p. 1166–1170, out. 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2013.07.004>>.

TREVISAN, A. C. et al. The Reperfusion of Ischemic Vasculitis in a Patient with Neuropsychiatric Lupus: A Serial Single-Photon Emission Computed Tomography Study. **Indian journal of nuclear medicine: IJNM: the official journal of the Society of Nuclear Medicine, India**, v. 34, n. 2, p. 167–168, abr. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4103/ijnm.IJNM_135_18>.

TSOKOS, G. **Systemic Lupus Erythematosus: Basic, Applied and Clinical Aspects**. [s.l.] Academic Press, 2015.

UTIYAMA, S. R. da R. et al. **O sistema complemento nas doenças: genética e patogênia** **Revista Brasileira de Reumatologia**, 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0482-50042004000400006>>.

VAN DAM, A. P. et al. **Psychiatric symptoms before systemic lupus erythematosus is diagnosed** **Rheumatology International**, 1994. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/bf00300248>>.

VAZ, A. P. et al. Coupled Ripple Oscillations between the Medial Temporal Lobe and Neocortex Retrieve Human Memory. **Science**, v. 363, n. 6430, p. 975–978, 1 mar. 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1126/science.aau8956>>.

VERMESS, M. et al. Nuclear magnetic resonance (NMR) imaging of the brain in systemic lupus erythematosus **Magnetic Resonance Imaging**, 1984. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/0730-725x\(84\)90102-4](http://dx.doi.org/10.1016/0730-725x(84)90102-4)>.

VOSS, A. et al. Survival in Systemic Lupus Erythematosus, 1995-2010. A Prospective Study in a Danish Community. **Lupus**, v. 22, n. 11, p. 1185–1191, out. 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1177/0961203313498796>>.

WANG, Y. **Principles of Magnetic Resonance Imaging: Physics Concepts, Pulse Sequences, & Biomedical Applications**. [s.l.] CreateSpace Independent Publishing Platform, 2012.

WEI, C.-Y. et al. The Value of 99mTc ECD SPECT With Statistical Image Analysis on Enhancing the Early Diagnosis of Primary Progressive Aphasia. **Clinical nuclear medicine**, v. 42, n. 2, p. e117–e120, fev. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0000000000001475>>.

ZARDI, E. M. et al. **Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Tools for the diagnosis** **Autoimmunity Reviews**, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.04.002>>.

ZIAN, Z. et al. Immunological and Clinical Characteristics of Systemic Lupus Erythematosus: A Series from Morocco. **BioMed research international**, v. 2018, p. 3139404, 30 set. 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2018/3139404>>.

ANEXOS

ANEXO 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Ribeirão Preto, 11 de maio de 2017.

Ofício nº 1403/2017
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 4518/2017

Prezados Pesquisadores,

O trabalho intitulado **“AVALIAÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA POR SPECT CEREBRAL DAS ALTERAÇÕES FUNCIONAIS ASSOCIADAS AO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO FORMA NEUROPSIQUIÁTRICA (LESNP)” – Projeto de Pesquisa Versão 2 de 05/05/2017**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 449ª Reunião Ordinária realizada em 08/05/2017, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 466/2012 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
ANA CAROLINA TREVISAN
PROF. DR. LAURO WICHERT ANA (Orientador)
Depto. de Clínica Médica

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e
Registro Plataforma Brasil / CONEP nº 5440
(016) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br

ANEXO 2 - Systemic Lupus Erythematosus Disease/Activity Index 2000 (SLEDAI 2K)

Escore	Item
8	Convulsão – início recente Excluir outras causas, tais como distúrbios metabólicos, infecções ou medicamentos.
8	Psicose – distúrbio na percepção da realidade, incluindo alucinações, delírios, incoerências, perda de associações, pensamento não lógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluir outras causas, tais como uremia ou medicações
8	Síndrome cerebral orgânica – alteração da função mental, com prejuízo na orientação, memória ou outras funções intelectuais, com rápido surgimento e flutuações, incapacidade de sustentar a atenção, somado a pelo menos dois dos seguintes achados: distúrbio da percepção, diálogo incoerente, insônia, sonolência e aumento ou diminuição da atividade psicomotora. Excluir outras causas, tais como distúrbios metabólicos, infecções ou medicamentos
8	Visual – alterações no fundo do olho, como corpos citoides, hemorragias retinianas, exsudatos ou hemorragias na coróide ou nervo óptico. Excluir outras causas, tais como hipertensão, infecções ou medicamentos.
8	Nervos cranianos – surgimento de neuropatia sensitiva ou motora dos nervos cranianos.
8	Cefaleia lúpica – persistente e grave, enxaquecosa, com pouca resposta a analgésicos opioides.
8	AVC – evento de início recente e não relacionado com aterosclerose ou hipertensão.
8	Vasculite – ulceração, gangrena, nódulo, infarto periungueal, hemorragias puntiformes, biópsia ou arteriografia compatíveis com vasculite.
4	Artrite – duas articulações ou mais com sinais flogísticos.
4	Miosite – fraqueza ou dor muscular proximal com elevação de creatinofosfoquinase ou aldolase, ou eletroneuromiografia compatível com miosite ou biópsia com infiltrado inflamatório em fibra muscular.
4	Cilindros – hemáticos ou granulosos.
4	Hematuria – mais de 5 hemácias/campo de grande aumento. Excluir cálculos, infecções ou outras causas.
4	Proteinúria – acima de 0,5 g/24h.
4	Piúria – mais de 5 leucócitos/campo de grande aumento. Excluir infecção.
2	<i>Rash</i> malar novo.
2	Alopecia – perda de cabelo anormal, difusa ou localizada.
2	Membranas mucosas – ulcerações nasais ou orais.
2	Pleurite – dor pleurítica com atrito pleural, ou derrame pleural ou espessamento pleural.
2	Pericardite – dor compatível com pericardite somada a pelo um dos seguintes achados: atrito pericárdico, derrame pericárdico, eletrocardiograma ou ecocardiograma compatíveis com pericardite.
2	Baixos complementos – diminuição do CH50, C3 ou C4 abaixo do limite da normalidade, de acordo com os valores de referência do exame.
2	Anti-DNA nativo – aumento acima do valor considerado normal para este exame.
1	Febre (temperatura axilar acima de 38° C). Excluir infecções.
1	Trombocitopenia (menos de 100.000 plaquetas/mm ³). Excluir outras causa, tais como medicamentos.
1	Leucopenia (menos de 3.000 leucócitos/mm ³). Excluir outras causas, tais como medicamentos.

Observação: O resultado dos exames laboratoriais deve ter sido obtido em cerca de 10 dias da avaliação clínica do paciente. As definições de atividade da doença são classificadas da seguinte forma: LES inativo: 0; Atividade leve: 1-5; Atividade moderada: 6-10; Atividade alta: 11-19; e Atividade muito alta: 20 ou mais.

ANEXO 3 - The Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology – Damage Index (SLICC/ACR-DI).

Escore	Definição
Ocular	
1	Catarata em qualquer olho, primária ou secundária à corticoterapia, documentada por oftalmoscopia.
1	Alteração retinal documentada por oftalmoscopia ou
1	Atrofia óptica documentada por exame oftalmoscópico.
Neuropsiquiátrico	
1	Disfunção cognitiva (por exemplo, prejuízo de memória, dificuldade de cálculo, prejuízo da concentração, dificuldade de linguagem falada ou escrita) documentada por exame clínico ou teste neurocognitivo ou
1	Psicose maior definida por distúrbios graves da percepção da realidade caracterizados por delírios, alucinações auditivas ou visuais, incoerência, perda de associação de idéias, empobrecimento de idéias, pensamento ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico.
1	Convulsões caracterizadas por movimentos tônicos e clônicos, requerendo terapia anticonvulsivante por mais de seis meses.
1 (2)	Acidente vascular cerebral que resulte em achados focais como paresia e fraqueza ou ressecção cirúrgica por outras causas, exceto malignidade (escore 2 se mais de um evento).
1	Neuropatia craniana ou periférica, excluindo-se neuropatia óptica, resultando em distúrbio motor ou sensitivo.
1	Mielite transversa (fraqueza de membros inferiores ou perda sensitiva com perda do controle esfinteriano retal e urinário).
Renal	
1	Taxa de filtração glomerular < 50%,
1	Proteinúria \geq 3,5 g/24 horas ou
3	Insuficiência renal terminal (mesmo em diálise ou transplante).
Pulmonar	
1	Hipertensão pulmonar (proeminência de ventrículo direito ou ausculta em foco pulmonar).
1	Fibrose pulmonar (exame físico e radiografia).
1	<i>Shrinking lung syndrome</i> (radiografia).
1	Fibrose pleural (radiografia).
1	Infarto pulmonar (radiografia), ressecção por outra causa que não malignidade.
Cardiovascular	
1	Angina <i>pectoris</i> ou angioplastia.
1 (2)	Infarto agudo do miocárdio documentado por eletrocardiograma e perfil enzimático (escore 2 se mais de um evento).
1	Miocardiopatia (disfunção ventricular documentada clinicamente).
1	Doença valvular (murmúrio diastólico ou sistólico > 3/6).
1	Pericardite por seis meses ou pericardiectomia.
Vascular periférico	
1	Claudicação persistente por seis meses.
1	Perda tecidual menor (perda de polpa tecidual).
1 (2)	Perda tecidual significativa (por exemplo, perda digital ou de membro) (escore 2 se mais de um sítio).
1	Trombose venosa com edema, ulceração ou evidência clínica de estase venosa.
Gastrointestinal	
1 (2)	Infarto ou ressecção intestinal abaixo do duodeno, baço, fígado ou vesícula biliar por qualquer causa (escore 2 se mais de um sítio).

- 1 Insuficiência mesentérica com dor abdominal difusa ao exame clínico.
- 1 Peritonite crônica com dor abdominal persistente e irritação peritoneal.
- 1 Constrição esofágica observada por endoscopia ou cirurgia de trato gastrointestinal superior como correção da constrição, cirurgia de úlcera, etc., ou por história de insuficiência pancreática requerendo reposição enzimática ou por pseudocisto.

Musculoesquelético

- 1 Atrofia muscular ou fraqueza muscular, demonstradas pelo exame físico.
- 1 Artrite deformante ou erosiva (incluindo-se deformidades redutíveis e excluindo-se osteonecrose) no exame físico.
- 1 Osteoporose com fratura ou colapso vertebral (excluindo-se osteonecrose) demonstrada radiograficamente.
- 1 (2) Osteonecrose demonstrada por qualquer técnica de imagem (score 2 se mais de um evento).
- 1 Osteomielite documentada clinicamente e confirmada por cultura ou ruptura tendínea.

Dermatológico

- 1 Alopecia cicatricial crônica documentada clinicamente.
- 1 Cicatriz extensa ou paniculite em localização diferente do couro cabeludo ou polpa tecidual, documentada clinicamente.
- 1 Ulceração cutânea (excluindo-se trombose) por mais de seis meses.

Falência Gonadal Prematura

- 1 Amenorréia secundária antes dos 40 anos de idade.

Diabetes

- 1 Requerendo tratamento e independente deste.

Malignidade

- 1 (2) Documentada por exame patológico, excluindo displasia (score 2 se mais de um sítio).

Observação: Considera-se dano a alteração não reversível e não relacionada com a inflamação ativa ocorrida desde o início do LES. A avaliação é feita por médico e a alteração deve estar presente por pelo menos seis meses. Episódios repetidos devem ocorrer em intervalo de pelo menos seis meses para obterem score 2. A mesma lesão não pode ser considerada duas vezes. O dano global do SLICC/ACR-DI descreve o score total resultante do próprio LES ou de qualquer outro processo patológico como aterosclerose, hipercoagulabilidade, HAS, terapêutica do LES e outras co-morbidades.

ANEXO 4 - Relato de caso publicado em 2019 no Indian Journal of Nuclear Medicine.

Interesting Image

The Reperfusion of Ischemic Vasculitis in a Patient with Neuropsychiatric Lupus: A Serial Single-Photon Emission Computed Tomography Study

Abstract

We report a 44-year-old female patient diagnosed with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and probable ischemia secondary to vasculitis in the speech motor region (Broca's area). After corticosteroid treatment, the patient recovered the speech, presented clinical improvement, and SISCOP showed reperfusion of the ischemic area (luxury perfusion).

Keywords: Aphasia, brain single-photon emission computed tomography, neuropsychiatric systemic lupus erythematosus

We report a female patient diagnosed with systemic lupus erythematosus (SLE). It should be presented with renal impairment, weight loss, and persistent proteinuria. After 2 years of the initial treatment, it should be patient had disease reactivation with neuropsychiatric involvement (neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE)), presenting hemiparesis on the right, acute confusional state, aphasia, and pancytopenia. Magnetic resonance imaging showed findings of cerebral infarctions in multiple territories but suggesting vasculitis in the left frontal inferior gyrus, Broca's area, responsible for the motor control of speech.^[1-3] 99mTc-ethyl cysteinate dimer Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) showed marked perfusion deficit in the Broca's area during the acute phase. After treatment with corticosteroids, the patient recovered the speech, with clinical improvement, and the SPECT showed increased perfusion increase on Broca's area (luxury perfusion), associated to the right cerebellar diaschisis, which was evidence by SISCOP. NPSLE occurs as an autoimmune inflammatory alteration in the central and peripheral nervous system, with some impacts to the patient, mainly psychoses and cognitive dysfunction.^[2,3] In the present patient, there was a probable

ischemia secondary to vasculitis^[4] in the speech motor area resulting in aphasia, and that was reversible after reperfusion of the ischemic cerebral parenchyma [Figure 1].

The patient's brain MRI showing multiple inflammatory lesions: (a, b and d) T1-weighted images with gadolinium showing a breakdown of blood-brain barrier and (c) T2-Fluid-attenuated inversion recovery sequence showing

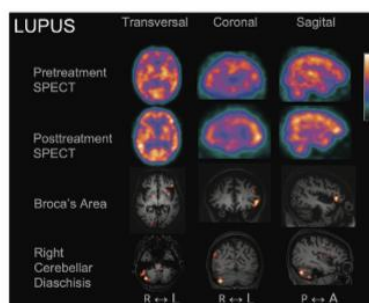


Figure 1: A 44-year-old patient diagnosed with systemic lupus erythematosus. It should be presenting with renal impairment, weight loss and persistent proteinuria. After 2 years of the treatment, the patient had disease reactivation with neuropsychiatric involvement, presenting acute confusional state and aphasia. Magnetic resonance imaging findings cerebral infarctions in multiple territories and vasculitis in the left frontal inferior gyrus. Single photon emission computed tomography showed marked perfusion deficit in the Broca's area. After treatment with corticosteroids, she recovered the speech and increased perfusion on Broca's area evidence by SISCOP

How to cite this article: Trevisan AC, Louzada Jr. P, Pitella FA, Kato M, Santos AC, Wichert-Ana L. The reperfusion of ischemic vasculitis in a patient with neuropsychiatric lupus: A serial single-photon emission computed tomography study. Indian J Nucl Med 2019;34:XX-XX.

Ana Carolina Trevisan¹,
Paulo Louzada Jr.²,
Felipe Arriva Pitella¹,
Mery Kato¹,
Antonio Carlos Santos³,
Lauro Wichert-Ana^{1,4}

¹Section of Nuclear Medicine, Internal Medicine Department and Post-graduation Program, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, ²Section of Magnetic Resonance Imaging, Internal Medicine Department and Post-graduation Program, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, ³Division of Rheumatology, Internal Medicine Department and Post-graduation Program, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, ⁴Medical Clinic Department, Bioengineering Interunits Post-graduation Program, São Carlos School of Engineering (EESC), University of São Paulo, São Carlos, Brazil

Address for correspondence:

Dr. Ana Carolina Trevisan,
Nuclear Medicine Section of
Medical School of Ribeirão
Preto, University of São Paulo,
Ribeirão Preto, SP, Brazil.
E-mail: acstrevisan@yahoo.
com.br

Access this article online

Website: www.ijnm.in

DOI: 10.4103/ijnm.IJNM_135_18

Quick Response Code:



This is an open access journal, and articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 License, which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as appropriate credit is given and the new creations are licensed under the identical terms.

For reprints contact: reprints@medknow.com

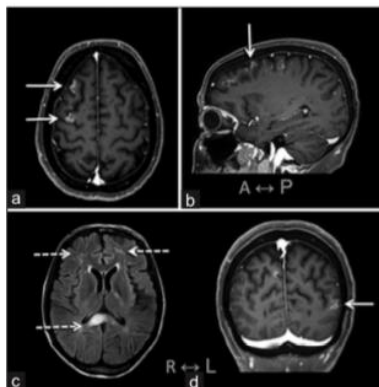


Figure 2: The patient's brain magnetic resonance imaging showing multiple inflammatory lesions: (a, b and d) T1-weighted images with gadolinium showing breakdown of blood–brain barrier and (c) T2-Fluid-attenuated inversion recovery sequence showing increased signal in both anterior frontal lobes and splenium of corpus callosum

increased signal in both anterior frontal lobes and splenium of corpus callosum [Figure 2].

Financial support and sponsorship

Nil.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

1. Al-Obaidi M, Saunders D, Brown S, Ramsden L, Martin N, Moraitis E, *et al.* Evaluation of magnetic resonance imaging abnormalities in juvenile onset neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2016;35:2449-56.
2. Appenzeller S, Reis F, Costallat LTL, Pérez JA, Saldanha CF, Monticelo OA, *et al.* Wernicke's encephalopathy mimicking neuropsychiatric symptoms in patients with systemic lupus erythematosus: A report of three cases and literature review. *Lupus* 2017;26:195-9.
3. Zardi EM, Taccone A, Marigliano B, Margiotta DP, Afeltra A. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Tools for the diagnosis. *Autoimmun Rev* 2014;13:831-9.
4. Mauro L, Manuela M, Valentina M, Sara C, Chondrogiannis S, Maria DF, *et al.* Role of brain perfusion SPECT with ^{99m}Tc HMPAO in the assessment of response to drug therapy in patients with autoimmune vasculitis: A prospective study. *N Am J Med Sci* 2015;7:135-42.

ANEXO 5 - Artigo publicado ao European Journal of Hybrid Imaging

Trevisan et al. *European J Hybrid Imaging* (2021) 5:19
<https://doi.org/10.1186/s41824-021-00112-3>


European Journal of
Hybrid Imaging

ORIGINAL ARTICLE

Open Access



Temporal and spatial changes in cerebral blood flow in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a subtraction brain spect study

Ana Carolina Trevisan^{1,5*} , Leonardo Alexandre-Santos^{1,5}, Rodrigo Luppino Assad³, Emerson Nobuyuki Itikawa⁴, Felipe Arriva Pitella¹, Mery Kato¹, José Henrique Silva¹, Antonio Carlos Santos², Paulo Louzada-Junior³ and Lauro Wichert-Ana^{1,5}

*Correspondence:

acstrevisan@usp.br

¹ Nuclear Medicine and PET/CT Laboratory, Ribeirão Preto Medical School, Post Graduate Program in Internal Medicine, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil
 Full list of author information is available at the end of the article

Abstract

This study was addressed to evaluate the temporal and spatial changes in regional cerebral blood flow (rCBF) of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). Our objective was to correlate the subtracted SPECT coregistered to MRI features (SISCOM) with demographic, clinical and laboratory findings to shed light upon the pathophysiological evolution of the NPSLE. Twenty-six NPSLE patients with MRI and pre- and post-treatment brain SPECT with [99mTc]Tc-ECD. SISCOM features were categorized as improvement, worsening, activation and/or deactivation of rCBF findings. Patients mean age of 43.19 years and 65.38% white were evaluated. The patients mean age at onset of SLE was 26.05 and 42.29 for NPSLE. The mean time between the onset of SLE and first NPSLE symptoms was 05.57 years. The disease has already been initiated as NPSLE in 4 patients. The SLEDAI average score was 31.69 and the SLICC/ACR-DI score was 06.96. The patients underwent an average of 09.23 cyclophosphamide. The SISCOM findings showed functional and pathological states on different brain regions. The rCBF changes were not associated with index scores. There was, however, a trend towards an association between lower SLEDAI scores with improvement and higher SLEDAI with worsening in SISCOM, Also a trend of association between lower SLICC score with improvement, and higher SLICC with worsening. The female gender was predictive of activation and worsening, separately, and deactivation and worsening in a set. Non-white patients were predictive of worsening. The seizure was predictive of deactivation separately, and deactivation and worsening in a set. Finally, normal C3 was a predictor of improvement. The present study showed dynamic brain changes in NPSLE patients. SISCOM technique showed improved rCBF in some brain areas, and worsening, activation and deactivation in others. There were associations between rCBF changes and gender, skin colour and complement C3 and association trends with SLEDAI and SLICC scores.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, Neuropsychiatric form, Brain SPECT, SISCOM



© The Author(s), 2021. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.