

SIMONE FARGETTI

**Avaliação da neuropatia periférica no lúpus
eritematoso sistêmico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Ortopedia e Traumatologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto

São Paulo

2018

SIMONE FARGETTI

**Avaliação da neuropatia periférica no lúpus
eritematoso sistêmico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Ortopedia e Traumatologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Fargetti, Simone

Avaliação da neuropatia periférica no lúpus eritematoso sistêmico / Simone Fargetti. -- São Paulo, 2018.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ortopedia e Traumatologia.

Orientador: Eduardo Ferreira Borba Neto.

Descritores: 1.Lúpus eritematoso sistêmico
2.Eletromiografia 3.Polineuropatias 4.Terapêutica
5.Prognóstico 6.Imunossupressores

USP/FM/DBD-324/18

Responsável: Eidi Raquel Franco Abdalla - CRB-8/4901

Aos meus pais, pela dedicação e apoio ao longo de toda minha vida e formação.

Aos pacientes, que são a motivação dos nossos estudos.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Eduardo Borba, pelos ensinamentos, correções, paciência e confiança depositada.

À Prof^a. Dr^a. Eloisa Bonfá, pela oportunidade e por suas contribuições essenciais na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Samuel Shinjo, por todas as idéias e colaboração desde o início até a finalização deste projeto.

Aos assistentes dos ambulatórios de Lúpus e Síndrome Antifosfolípide, por compartilharem seu conhecimento ao longo deste tempo de convivência, especialmente Dr^a. Sandra Pasoto e Dr^a. Luciana Seguro pela participação e sugestões na banca de qualificação.

Ao Dr. Arquimedes de Moura Ramos, por seu auxílio na revisão da neurofisiologia.

Às colegas pós-graduandas dos ambulatórios de Lúpus e Síndrome Antifosfolípide, pela cooperação e amizade.

Às secretárias da Reumato USP, da pós-graduação da Ortopedia e à equipe de atendimento do ambulatório, por sua ajuda e disponibilidade para resolver as dúvidas que surgiram pelo caminho.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana,
Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo:
Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Neuropatia periférica.....	3
1.2 LES e o envolvimento do sistema nervoso periférico	5
2 OBJETIVOS.....	8
3 MÉTODOS	10
3.1 Base de dados	11
3.1.1 Critérios de inclusão	11
3.1.2 Critérios de exclusão	12
3.1.3 População estudada	12
3.2 Avaliação neurológica	12
3.3 Avaliação da resposta ao tratamento.....	13
3.4 Avaliação de características clínicas e laboratoriais	13
3.5 Análise estatística	15
4 RESULTADOS	16
4.1 Comparação entre pacientes LES com NP e LES sem NP	17

4.2 Características neurológicas dos pacientes LES com NP	19
4.3 Tratamento e evolução dos pacientes com NP associada ao LES	22
4.4 Análise multivariada	24
5 DISCUSSÃO	25
6 CONCLUSÕES	30
7 ANEXOS	32
8 REFERÊNCIAS	35
APÊNDICES	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	-	<i>American College of Rheumatology</i>
ANCA	-	Anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos
Anti-dsDNA	-	anti-DNA de dupla fita
CAPPesq	-	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
ELISA	-	Ensaio de imunoadsorção enzimática
ENMG	-	Eletroneuromiografia
EULAR	-	<i>European League Against Rheumatism</i>
FAN	-	Fator antinúcleo
HIV	-	Vírus da imunodeficiência humana
IC95%	-	Intervalo de confiança de 95%
IV	-	Intravenoso
IVIg	-	Imunoglobulina intravenosa
LES	-	Lúpus eritematoso sistêmico
MMF	-	Micofenolato mofetil
NP	-	Neuropatia periférica
OR	-	<i>Odds Ratio</i>
SLEDAI	-	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>
SLICC ACR/DI	-	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology – Damage Index</i>
SNC	-	Sistema nervoso central

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Características demográficas, atividade de doença e escore de dano em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) com e sem neuropatia periférica (NP) no momento da inclusão	17
Tabela 2:	Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), com e sem neuropatia periférica (NP)	18
Tabela 3:	Duração e atividade de doença no início da neuropatia periférica (NP) relacionada ao lúpus eritematoso sistêmico (LES) em 38 pacientes	20
Tabela 4:	Manifestações neurológicas em 38 pacientes com neuropatia periférica (NP) relacionada ao lúpus eritematoso sistêmico (LES)	21
Tabela 5:	Tratamento, atividade e dano da doença no início e após um ano, em 38 pacientes com neuropatia periférica (NP) relacionada ao lúpus eritematoso sistêmico (LES)	23
Tabela 6:	Análise multivariada de fatores associados à neuropatia periférica (NP) relacionada ao lúpus eritematoso sistêmico (LES)	24

RESUMO

Fargetti S. *Avaliação da neuropatia periférica no lúpus eritematoso sistêmico* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: Há poucos dados na literatura sobre a neuropatia periférica (NP) associada ao lúpus eritematoso sistêmico (LES). Objetivo: Descrever a NP atribuída exclusivamente ao LES e avaliar suas características clínicas, laboratoriais, tratamento e evolução a curto e longo prazo. Métodos: Pacientes com LES segundo critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) de 1997, que tiveram NP sintomática comprovada por eletroneuromiografia foram identificados através de revisão do prontuário eletrônico. A NP foi classificada de acordo com a nomenclatura do ACR para síndromes neuropsiquiátricas do LES de 1999. Os critérios de exclusão foram qualquer outra condição clínica associada à ocorrência de NP: comorbidades, deficiência de vitamina B12, uso de drogas (álcool, talidomida, leflunomida, estatinas), infecções e outras doenças autoimunes. Controles com LES sem NP, pareados por idade e sexo, com duração de doença semelhante, foram selecionados. Resultados: NP devido exclusivamente ao LES foi identificada em 38 de 2074 pacientes (1,8%), sendo dois terços nos primeiros cinco anos da doença (63,2%). O tipo mais comum de NP foi a polineuropatia (71,1%), de padrão sensitivo-motor (68,4%). Pacientes com NP relacionada ao LES apresentaram maiores frequências de vasculite cutânea (50% vs. 21,1%, $p=0,002$), linfopenia (60,5% vs. 36,8%, $p=0,027$), anti-Sm (52,6% vs. 27,6%, $p=0,013$) e maiores escores de *Systemic*

Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) ($11,5 \pm 10,5$ vs. $4,9 \pm 6,7$; $p < 0,0001$) comparados aos controles. Os escores de SLEDAI foram ainda mais altos em pacientes com início precoce da NP, com menos de um ano de diagnóstico da doença, comparados a pacientes com NP entre um e cinco anos e após cinco anos do início do LES ($21,3 \pm 9,1$ vs. $8,2 \pm 6,6$ vs. $3,9 \pm 5,3$; $p < 0,001$). Todos os pacientes com NP atribuída ao LES foram tratados com corticóides e 97,4% com terapia imunossupressora: ciclofosfamida intravenosa em 50% e azatioprina em 42,1% dos pacientes. Após um ano de acompanhamento, 92,1% dos pacientes apresentaram uma evolução favorável, com remissão total (36,8%) ou parcial (55,2%) do quadro neuropático, associada a redução da dose de prednisona ($48,3 \pm 17,9$ vs. $15,3 \pm 13,4$ mg/dia; $p < 0,0001$), da terapêutica sintomática (57,9% vs. 29,7%; $p = 0,02$) e do escore SLEDAI ($11,5 \pm 10,5$ vs. $1,7 \pm 3,7$; $p < 0,0001$). O grupo com início precoce da NP teve melhor resposta ao tratamento do que o grupo com início tardio (remissão completa após um ano: 61,5% vs. 25%, $p = 0,039$). Após cinco anos de seguimento, 89,3% mantiveram remissão completa/parcial do quadro. Na análise multivariada, foi confirmada a associação significativa entre NP e vasculite cutânea (OR 3,91; IC95% 1,59–9,54; $p = 0,003$), anti-Sm (OR 2,77; IC95% 1,16–6,61; $p = 0,022$) e linfopenia (OR 2,48; IC95% 1,05–5,89; $p = 0,039$). Conclusão: a NP associada exclusivamente ao LES é uma manifestação incomum, caracterizada por um padrão bimodal, com um grupo de início precoce, associado a alta atividade de doença e maior taxa de remissão completa e um grupo de início mais tardio, com resposta parcial ao tratamento imunossupressor. Há um prognóstico geral favorável após um ano de tratamento, sem alterações significativas após cinco anos de seguimento.

Descritores: lúpus eritematoso sistêmico; eletromiografia; polineuropatias; terapêutica; prognóstico; imunossupressores.

ABSTRACT

Fargetti S. *Evaluation of peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Introduction: There are few information in the literature regarding peripheral neuropathy (PN) associated to systemic lupus erythematosus (SLE). Objective: To describe PN attributed exclusively to SLE and evaluate its clinical, laboratorial characteristics, treatment, short and long-term outcome. Methods: SLE patients according to 1997 American College of Rheumatology (ACR) criteria were identified using an electronic medical record database. PN diagnosis was defined by neurological abnormalities associated with an altered electroneuromyography and classified according to 1999 ACR nomenclature for neuropsychiatric SLE syndromes. Clinical and laboratory data were evaluated at PN onset and after one and five years. Exclusion criteria were other conditions associated with PN: comorbidities, vitamin B12 deficiency, drugs (alcohol, thalidomide, leflunomide, statin), infections, and other autoimmune diseases. Age- sex- and disease duration-matched SLE patients without PN were selected as controls. Results: Lupus PN was identified in 38 of 2,074 patients (1.8%) and almost two-thirds had PN onset in the first five years of disease (63.2%). The most common type was polyneuropathy (71.1%) with sensory-motor pattern (68.4%). PN SLE had higher frequencies of cutaneous vasculitis (50% vs. 21.1%, $p=0.002$), lymphopenia (60.5% vs.

36.8%, $p=0.027$), anti-Sm (52.6% vs. 27.6%, $p=0.013$) and higher Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) scores (11.5 ± 10.5 vs. 4.9 ± 6.7 , $p<0.0001$) compared to controls. SLEDAI scores were higher in patients who had PN with less than one year of disease diagnosis, compared to those with PN onset between one and five years or more than five years of SLE (21.3 ± 9.1 vs. 8.2 ± 6.6 vs. 3.9 ± 5.3 ; $p<0.001$). At PN diagnosis, all patients received glucocorticoids and 97.4% started immunosuppressive therapy (50% intravenous cyclophosphamide, 42.1% azathioprine). After one-year follow-up, 92.1% had a favorable outcome with complete (36.8%) or partial remission (55.2%), in parallel with a decrease in prednisone dose (48.3 ± 17.9 vs. 15.3 ± 13.4 mg/d, $p<0.0001$), symptomatic therapy (57.9% vs. 29.7%, $p=0.02$), and SLEDAI scores (11.5 ± 10.5 vs. 1.7 ± 3.7 , $p<0.001$). Early PN onset group had a better response to treatment compared to late PN onset (complete remission at one-year follow-up 61.5% vs. 25%, $p=0.039$). At five-year, 89.3% remained with complete/partial remission. In multivariate analysis, PN was associated to cutaneous vasculitis (OR 3.91; 95%CI 1.59–9.54; $p=0.003$), anti-Sm (OR 2.77; 95%CI 1.16–6.61; $p=0.022$), and lymphopenia (OR 2.48; 95%CI 1.05–5.89; $p=0.039$). Conclusion: PN attributed to SLE itself is a rare manifestation with a bimodal pattern, characterized by an early onset group associated with high disease activity and a higher rate of complete remission, and a late onset group with low disease activity and a partial therapy response. This study reveals a favorable outcome after one year of immunosuppressive therapy in most PN SLE patients, without significant changes at five years of follow-up.

Descriptors: lupus erythematosus, systemic; electromyography;
polyneuropathies; therapeutics; prognosis; immunosuppressive agents.

1 INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença crônica autoimune multissistêmica, caracterizada pela interação entre fatores genéticos, hormonais e ambientais.¹ Sua etiologia não é totalmente esclarecida e sua incidência é maior entre mulheres jovens, com prevalência entre 20 a 70/100.000 habitantes.^{2,3} Sua apresentação e curso são amplamente variáveis, havendo períodos de atividade e de remissão, com manifestações clínicas polimórficas, como lesões cutâneas, artrite, serosite, envolvimento hematológico e neuropsiquiátrico, além de alterações laboratoriais típicas da doença.²

Atualmente, para o diagnóstico do LES, são utilizados os critérios classificatórios propostos pelo *American College of Rheumatology* (ACR) em 1982 e atualizados em 1997.^{4,5} Em 2012, uma nova proposta de critérios classificatórios foi elaborada, com a inclusão de novos parâmetros imunológicos e manifestações clínicas específicas.⁶ Foram incluídos novos eventos neurológicos como neuropatia periférica, neuropatia craniana e mononeurite múltipla como possíveis critérios clínicos que poderiam contribuir para o diagnóstico da doença.⁶

O tratamento do LES costuma ser desafiador devido à sua heterogeneidade e gravidade, mas teve muitos avanços nos últimos anos com as terapias imunossupressoras, levando a uma queda da mortalidade.^{3,7} No entanto, junto com uma maior sobrevivência, os pacientes com LES podem apresentar sequelas a longo prazo, decorrentes da própria doença ou de seu tratamento.^{3,8} Para a quantificação da morbidade associada à doença, é

utilizado um índice de dano relacionado ao LES, que conta com 12 sistemas ou órgãos-alvo que podem ser afetados de maneira irreversível.⁸ Entre eles, o envolvimento neuropsiquiátrico tem destaque, influenciando de maneira importante o prognóstico dos pacientes, como já demonstrado na população brasileira com LES.^{9,10} Entre os itens avaliados no sistema neurológico, encontram-se as alterações motoras ou sensitivas permanentes relacionadas à neuropatia periférica ou craniana,⁸ que se presentes, podem se associar a um aumento de morbidade e a uma redução da qualidade de vida.^{11,12}

1.1 Neuropatia periférica

A neuropatia periférica (NP) é uma condição comum na prática clínica diária e pode estar associada a diferentes comorbidades e etiologias.^{13,14} É um termo geral que indica qualquer distúrbio do sistema nervoso periférico, consistindo em um grupo de doenças diversas com prevalência na população geral de 2,4%.^{13,15,16} Na população acima de 55 anos, há aumento de sua prevalência, com até 8% dos indivíduos possuindo critérios para possível polineuropatia.^{13,17}

Existem mais de 100 etiologias relacionadas à ocorrência de NP,¹⁸ sendo as mais comuns o diabetes mellitus^{13,15,17} e as neuropatias compressivas.¹⁵ Outras causas importantes associadas às NP são uso de álcool, drogas como agentes quimioterápicos, deficiências nutricionais ou metabólicas, doenças imunomediadas neurológicas primárias ou doenças sistêmicas autoimunes, hereditárias e as polineuropatias idiopáticas.¹⁸

Os sintomas do sistema nervoso periférico são variáveis, envolvendo alterações sensitivas, dor, fraqueza muscular, atrofia muscular ou sintomas autonômicos. O quadro pode ser insidioso ou de rápida instalação, como na polirradiculoneurite desmielinizante aguda (Síndrome de Guillain-Barré), que pode cursar com fraqueza de musculatura ascendente e insuficiência respiratória em poucas horas. O diagnóstico se baseia nos sintomas, sinais clínicos e estudos neurofisiológicos, como a eletroneuromiografia (ENMG).¹⁶ Estes são úteis para estabelecer o padrão da neuropatia, o tipo (predominantemente desmielinizante ou axonal), a duração (aguda ou crônica) e a distribuição (mononeuropatia, mononeurite múltipla, plexopatia, polineuropatia), sugerindo, em associação com a história clínica e exames laboratoriais, sua possível causa e opções de tratamento.¹⁶

Todos os pacientes com diagnóstico de NP devem ter uma investigação etiológica com hemograma, provas inflamatórias (proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação), glicose, função renal, hepática, função tireoidiana, vitamina B12, sorologias e eletroforese de proteínas.^{14,19} Na suspeita de causa neoplásica, infecciosa ou imunomediada, como a Síndrome de Guillain-Barré, a análise de líquido cefalorraquidiano deve ser realizada. Na suspeita de doenças inflamatórias sistêmicas ou vasculites, como o LES, recomenda-se a realização de exames laboratoriais como o fator antinúcleo (FAN) e auto-anticorpos específicos, anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), fator reumatóide e crioglobulinas.¹⁹ A biópsia de nervo sural deve ser reservada a pacientes que não obtêm diagnóstico etiológico por outros meios, mais comumente com suspeita de vasculite, doenças inflamatórias ou de

acúmulo, e realizada em centros que possuam laboratórios especializados e microscopia eletrônica.²⁰

O tratamento da NP pode ser geral, visando alívio de sintomas, ou específico para cada etiologia. Neuropatias de causa conhecida devem ser tratadas de maneira específica se possível, considerando a eficácia do tratamento, eventos adversos e comorbidades. No entanto, não há tratamento específico para muitas das neuropatias crônicas, como as idiopáticas ou hereditárias.¹⁶

O tratamento sintomático inclui terapias preventivas e paliativas como a terapêutica da dor com medicamentos (drogas anticonvulsivantes, antidepressivos, lidocaína tópica e opióides), controle do peso, orientações de cuidados com a pele e com os pés, além de calçados adequados, órteses e dispositivos auxiliares de marcha para os pacientes com sequelas motoras ou sensitivas.^{16,21,22}

1.2 LES e o envolvimento do sistema nervoso periférico

As manifestações neurológicas no LES são frequentes e apresentam uma ampla variação na prevalência: entre 14 e 91% dos pacientes podem apresentar envolvimento neuropsiquiátrico, disparidade que pode ser explicada pelas diferenças na seleção dos pacientes, definições utilizadas e nos métodos diagnósticos aplicados em cada estudo.^{11,12,23} Tanto o sistema nervoso central (SNC) quanto o periférico podem ser afetados pela doença, porém poucos estudos abordaram as neuropatias periféricas de maneira exclusiva.

A patogênese da NP associada ao LES é pouco conhecida, tendo possíveis papéis a inflamação neurogênica por citocinas, os autoanticorpos e a vasculite, assim como em outras neuropatias autoimunes.^{21,24} A frequência de NP reportada no LES varia de 1,5% a 32% somente com dados clínicos,^{25,26} porém até 56% de exames de condução nervosa podem se encontrar alterados, mesmo sem manifestações clínicas.²⁷

Em 1999, o ACR publicou uma nomenclatura para padronização de dezenove síndromes neuropsiquiátricas que podem ocorrer no LES, incluindo sete manifestações referentes ao sistema nervoso periférico: polirradiculoneurite desmielinizante aguda, transtorno autonômico, mononeurite simples ou múltipla, miastenia gravis, plexopatia, neuropatia craniana e polineuropatia, destacando a descrição limitada destas manifestações no LES e recomendando a realização de ENMG para sua confirmação.²⁸ Em 2010, a *European League Against Rheumatism* (EULAR) desenvolveu recomendações para o tratamento das manifestações neuropsiquiátricas do LES, também sugerindo investigação dos quadros periféricos com testes de neurocondução.²⁹

A maioria dos estudos exclusivos sobre NP relacionada ao LES não confirma todos os casos de NP com ENMG, prejudicando suas conclusões.^{12,26,30,31} Além disso, a exclusão de fatores confundidores não é uniforme, particularmente em relação a neuropatias compressivas, infecção, drogas e comorbidades, dificultando uma atribuição da NP associada exclusivamente ao LES.^{26,30-33} Quanto à evolução após tratamento, os dados são ainda mais pobres, com alguma evidência de melhora após a última visita ambulatorial reportada, em intervalos de tempos variáveis.^{12,31} No entanto,

para avaliação de resposta ao tratamento com impacto clínico, é necessário saber se esta melhora ocorre de maneira precoce e se é sustentada.

A partir dos dados apresentados, percebe-se que apesar de sua importância, ainda existe uma escassez de dados a respeito de associações clínicas, tratamento e prognóstico do envolvimento do sistema nervoso periférico devido ao LES.

2 OBJETIVOS

- a. Descrever a neuropatia periférica atribuída exclusivamente ao lúpus eritematoso sistêmico e confirmada por eletroneuromiografia em uma grande coorte de pacientes;

- b. Determinar suas possíveis associações clínicas, laboratoriais, tratamento e a evolução a curto e longo prazo dos pacientes acometidos.

3 MÉTODOS

3.1 Base de dados

Os dados foram obtidos através da análise do prontuário eletrônico de 2074 pacientes acompanhados no ambulatório de LES da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil, entre 2000 e 2016. O prontuário eletrônico padronizado no ambulatório desde o ano 2000 consiste em uma extensa avaliação clínica e laboratorial de cada indivíduo em intervalos variáveis, incluindo os dados relevantes para o estudo. O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (CAPPesq) sob o número 15191.

Todos os pacientes apresentavam diagnóstico confirmado de LES, preenchendo quatro ou mais critérios classificatórios revisados do ACR para LES.⁵ O padrão da neuropatia foi avaliado de acordo com a nomenclatura do ACR para síndromes neuropsiquiátricas do LES de 1999.²⁸

3.1.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram idade maior que 18 anos no início da doença e a presença de um diagnóstico definitivo de NP atribuída ao LES, com quadro clínico associado à ENMG confirmatória alterada.

3.1.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram todas as condições associadas à ocorrência de NP, como comorbidades (diabetes mellitus, tireoidopatias, insuficiência renal ou hepática, neoplasias, gamopatia monoclonal), deficiência de vitamina B12, etilismo, uso de drogas associadas a neuropatia como efeito adverso (estatinas, talidomida, leflunomida, isoniazida), infecções virais (hepatites crônicas, vírus da imunodeficiência humana (HIV), herpes zoster), doenças autoimunes associadas (síndrome antifosfolípide, síndrome de Sjögren, artrite reumatóide, vasculites sistêmicas), além de neuropatias compressivas.

3.1.3 População estudada

De acordo com estes critérios, foram identificados 38 pacientes com NP atribuída exclusivamente ao LES em um total de 257 casos de NP.

Pacientes com LES, sem NP, com tempo de doença similar e sem exposição aos critérios de exclusão, foram pareados por idade e sexo como grupo controle. A terapêutica no momento da inclusão também foi registrada para ambos os grupos.

3.2 Avaliação neurológica

Sintomas neurológicos nos pacientes com LES e NP foram classificados em dor, parestesia, fraqueza ou alteração da marcha. Sinais no exame

nerológico foram reportados como anormalidades sensitivas, fraqueza objetiva, hipotrofia muscular e ausência de reflexos tendíneos. Parâmetros eletroneuromiográficos avaliados foram o padrão da NP de acordo com a nomenclatura do ACR (polirradiculoneurite desmielinizante aguda, transtorno autonômico, mononeurite simples ou múltipla, miastenia gravis, plexopatia, neuropatia craniana e polineuropatia),²⁸ envolvimento sensitivo ou motor, axonal ou desmielinizante e localização das alterações (membros superiores, inferiores ou ambos).

3.3 Avaliação da resposta ao tratamento

Os parâmetros da evolução da NP nos pacientes com LES foram avaliados após extensa revisão do prontuário. A presença dos sintomas neurológicos descritos anteriormente e o tratamento (incluindo corticosteroides, imunossuppressores, antimaláricos e drogas sintomáticas neurológicas) foram avaliados no início, após um e cinco anos. A resposta ao tratamento foi considerada como remissão completa após uma recuperação total dos sinais e sintomas neurológicos motores e sensitivos, remissão parcial se ainda houvesse sintomas detectados ou piora, no caso de recorrência ou agravamento de sintomas durante o tempo de acompanhamento.

3.4 Avaliação de características clínicas e laboratoriais

O início e duração do LES foram definidos em relação à época do diagnóstico da doença. Cada parâmetro clínico e sorológico foi estabelecido

como presente ou ausente em qualquer momento no curso da doença. As manifestações do LES foram consideradas de acordo com os critérios de 1997: rash malar, lúpus discóide, fotossensibilidade, úlceras orais, artrite não erosiva, serosite (pleurite e pericardite), renal (proteinúria maior que 500 mg/24 horas, presença de cilindros), sistema nervoso central (psicose e convulsões), envolvimento hematológico (anemia hemolítica, leucopenia com contagem de leucócitos menor que 4000/mm³, linfopenia com contagem de linfócitos menor que 1500/mm³ em mais de duas ocasiões, plaquetopenia menor que 100000/mm³).⁵ As descrições de fenômeno de Raynaud e de vasculite cutânea também foram consideradas.

A atividade da doença foi avaliada pelo *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)*³⁴ e o dano relacionado ao LES através do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology - Damage Index (SLICC ACR/DI)*,⁸ no momento do diagnóstico da NP ou no mesmo período de duração da doença para os controles. Os mesmos parâmetros foram reavaliados no período de um ano de seguimento.

Exames laboratoriais rotineiramente realizados no acompanhamento dos pacientes com lúpus foram avaliados, incluindo o perfil de autoanticorpos. Os parâmetros imunológicos analisados foram: anti-DNA de dupla fita (anti-dsDNA), detectado por imunofluorescência indireta em *Crithidia lucillae*; anti-ENA (anti-Sm e anti-RNP), avaliado por ensaio de hemaglutinação; anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B, identificados por contraímunoelctroforese; anti-P ribossomal, detectado por *Western blot*; anticardiolipina IgG e IgM, avaliados por ELISA; e anticoagulante lúpico, analisado conforme recomendações da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia. Os anticorpos também

foram considerados presentes ou ausentes em qualquer momento durante a doença.

3.5 Análise estatística

Para variáveis contínuas, os resultados foram expressos em média \pm desvio padrão. A comparação entre as variáveis foi realizada utilizando-se o teste t de Student quando os dados mostraram distribuição normal. O teste U de Mann-Whitney foi efetuado quando a distribuição encontrada não seguiu a distribuição normal. A homogeneidade de variâncias foi avaliada pelo teste de Levene e a análise de variância de um fator (*one-way ANOVA*) com teste *post-hoc* de Tukey-Kramer para comparações múltiplas foi realizada para comparação de escore SLEDAI entre três grupos.

Para variáveis categóricas, os resultados foram expressos em frequência através de porcentagem, e o teste exato de Fisher foi utilizado para comparação.

A análise multivariada foi efetuada através de regressão logística binária para avaliar a associação entre NP e covariáveis que se mostraram estatisticamente significantes na análise univariada. Foram calculados a razão de chances (*Odds ratio*) e intervalo de confiança de 95% para esta finalidade.

Foi utilizado o software SPSS versão 22.0. Valores de p menores do que 0,05 foram considerados estatisticamente significantes.

4 RESULTADOS

4.1 Comparação entre pacientes LES com NP e LES sem NP

Foram identificados 38 pacientes com NP atribuída exclusivamente ao LES em um total de 2074 pacientes (1,8%). As características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes selecionados com e sem NP estão expostas nas Tabelas 1 e 2. Ambos os grupos apresentavam idade média e tempo de doença similares, assim como frequências de sexo feminino e de raça branca.

Na avaliação inicial, os pacientes com e sem NP apresentavam idade e duração de doença similar (Tabela 1). O primeiro grupo tinha um escore SLEDAI mais elevado em comparação com pacientes sem manifestação neurológica periférica ($11,5 \pm 10,5$ vs. $4,9 \pm 6,7$, $p < 0,001$). Os escores SLICC ACR/DI foram semelhantes em ambos os grupos (Tabela 1).

Tabela 1: Características demográficas, atividade de doença e escore de dano em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) com e sem neuropatia periférica (NP) no momento da inclusão.

Variáveis	Neuropatia periférica		p
	Sim (n=38)	Não (n=76)	
Idade no início da NP (anos)	$38,1 \pm 11,0$	$39,7 \pm 11,4$	0,47
Sexo feminino, n (%)	31 (81,6)	62 (81,6)	1,00
Etnia caucasiana, n (%)	25 (65,8)	56 (73,6)	0,39
Duração da doença (anos)	$4,7 \pm 5,7$	$6,5 \pm 6,8$	0,15
SLEDAI, média \pm DP	$11,5 \pm 10,5$	$4,9 \pm 6,7$	<0,001
SLICC ACR/DI, média \pm DP	$0,3 \pm 0,7$	$0,4 \pm 0,7$	0,22

Valores expressos em média \pm desvio padrão ou porcentagem.

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLICC ACR/DI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology - Damage Index.

De fato, a NP ocorreu de maneira concomitante com outras manifestações na maioria dos pacientes (86,8%), predominantemente envolvimento cutâneo (47,4%) e linfopenia (36,8%). Pacientes com e sem NP tinham frequências similares de uso de prednisona (57,9% vs. 50%, $p=0,55$), antimaláricos (57,9% vs. 51,3%, $p=0,55$) e imunossupressores (39,6% vs. 46%, $p=0,31$) ao início da neuropatia ou no período de doença equivalente.

A avaliação das manifestações clínicas cumulativas revelou frequências mais altas de vasculite cutânea (50% vs. 21,1%, $p=0,002$) e linfopenia (60,5% vs. 36,8%, $p=0,027$) no grupo com NP (Tabela 2). Estes pacientes também apresentaram uma frequência significativamente maior de anticorpos anti-Sm (52.6% vs. 27.6%, $p=0.013$), porém não de outros autoanticorpos.

Tabela 2: Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), com e sem neuropatia periférica (NP).

Variáveis	Neuropatia periférica		p
	Sim (n=38)	Não (n=76)	
Idade de início do LES (anos)	33,6 ± 10,5	33,2 ± 9,1	0,37
Tempo de doença (anos)	12,7 ± 7,6	13,0 ± 10,7	0,71
Manifestações clínicas cumulativas			
<u>Envolvimento mucocutâneo, n (%)</u>	36 (94,7)	61 (80,3)	0,051
Rash malar, n (%)	28 (73,7)	44 (57,9)	0,15
Lesão discóide, n (%)	3 (7,9)	8 (10,5)	0,75
Fotossensibilidade, n (%)	26 (68,4)	48 (63,2)	0,68
Úlceras orais, n (%)	11 (28,9)	19 (25,0)	0,66
Vasculite cutânea, n (%)	19 (50)	16 (21,1)	0,002
Fenômeno de Raynaud, n (%)	13 (34,2)	20 (26,3)	0,39
<u>Artrite, n (%)</u>	37 (97,4)	69 (90,8)	0,27
<u>Sistema nervoso central, n (%)</u>	4 (10,5)	6 (7,9)	0,73

continua

Psicose, n (%)	0	1 (1,3)	-
Convulsões, n (%)	4 (10,5)	5 (6,6)	0,48
<u>Serosite, n (%)</u>	15 (39,5)	24 (31,6)	0,41
Pleurite, n (%)	10 (26,3)	18 (23,7)	0,82
Pericardite, n (%)	11 (28,9)	10 (13,2)	0,07
<u>Envolvimento hematológico, n (%)</u>	26 (68,4)	39 (51,3)	0,11
Anemia hemolítica, n (%)	3 (7,9)	9 (11,8)	0,75
Leucopenia, n (%)	14 (36,8)	18 (23,7)	0,18
Linfopenia, n (%)	23 (60,5)	28 (36,8)	0,027
Plaquetopenia, n (%)	8 (21,1)	14 (18,4)	0,80
<u>Envolvimento renal, n (%)</u>	19 (50)	36 (47,4)	0,84
Perfil de autoanticorpos			
Anti-dsDNA, n (%)	24 (63,2)	38 (50,0)	0,23
Anti-Sm, n (%)	20 (52,6)	21 (27,6)	0,013
Anti-ENA, n (%)	24 (63,2)	35 (46,1)	0,11
Anti-Ro/SS-A, n (%)	18 (47,4)	32 (42,1)	0,69
Anti-La/SS-B, n (%)	6 (15,8)	10 (13,2)	0,78
Anti-P ribossomal, n (%)	13 (34,2)	21 (27,6)	0,52
Anticardiolipina IgG/IgM, n (%)	3 (7,9)	7 (9,2)	1,00
Anticoagulante lúpico, n (%)	1 (2,6)	3 (3,9)	1,00

Valores expressos em média \pm desvio padrão ou percentagem.

4.2 Características neurológicas dos pacientes LES com NP

O intervalo médio entre o diagnóstico do LES e o início da neuropatia foi cerca de $4,7 \pm 5,7$ anos (Tabela 1). Curiosamente, quase dois terços destes pacientes apresentaram manifestações de NP durante os primeiros cinco anos após o início da doença. Foi detectado um grupo de 36,8% de pacientes com início precoce da NP (no primeiro ano de diagnóstico do LES), e outro grupo de 36,8% que teve a NP iniciada tardiamente (após mais de cinco anos de diagnóstico do LES) (Tabela 3). Além disso, foi observado um escore SLEDAI significativamente mais elevado no grupo de pacientes com início mais precoce

da NP (com menos de um ano de doença), em comparação a pacientes com NP entre um e cinco anos e após cinco anos do início do LES (escore SLEDAI $21,3 \pm 9,1$ vs. $8,2 \pm 6,6$ vs. $3,9 \pm 5,3$; $p < 0,001$).

Tabela 3: Duração e atividade de doença no início da neuropatia periférica (NP) relacionada ao lúpus eritematoso sistêmico (LES) em 38 pacientes.

Variáveis	Duração do LES no início da NP			p
	< 1 ano	1-5 anos	> 5 anos	
Pacientes com LES e NP, n (%)	14 (36,8)	10 (26,4)	14 (36,8)	-
SLEDAI no início da NP	$21,3 \pm 9,1$	$8,2 \pm 6,6$	$3,9 \pm 5,3$	<0,001

Valores expressos em média \pm desvio padrão ou porcentagem.
SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

Parestesia, além de dor e fraqueza, foram os sintomas mais frequentemente observados nestes pacientes. Todos eles apresentaram envolvimento de membros inferiores e não houve manifestação exclusiva em membros superiores. Sintomas concomitantes em membros superiores e inferiores ocorreram em cerca de um terço dos casos (31,5%) (Tabela 4).

De acordo com a nomenclatura do ACR para síndromes neuropsiquiátricas do LES,²⁸ o tipo mais comum de NP encontrado foi polineuropatia (71,1%), seguida por mononeuropatia (23,7%) e polirradiculoneurite (5,3%) (Tabela 4). A análise por ENMG revelou predominância de envolvimento tanto sensitivo quanto motor em 68,4% dos casos e dois terços com padrão axonal. Uma paciente com mononeurite múltipla apresentou neuropatia craniana do quinto par concomitante, detectada

por ENMG. Não houve casos de transtornos autonômicos, miastenia gravis ou plexopatias confirmados por testes neurodiagnósticos (Tabela 4).

Tabela 4: Manifestações neurológicas em 38 pacientes com neuropatia periférica (NP) relacionada ao lúpus eritematoso sistêmico (LES).

Características	(n=38)
Sintomas neurológicos	
Parestesia, n (%)	31 (81,6)
Dor, n (%)	22 (57,9)
Fraqueza, n (%)	20 (52,6)
Alteração da marcha, n (%)	16 (42,1)
Sinais neurológicos	
Alteração sensitiva, n (%)	35 (92,1)
Fraqueza, n (%)	29 (76,3)
Reflexos tendíneos ausentes, n (%)	17 (44,7)
Hipotrofia muscular, n (%)	4 (10,5)
Achados neurofisiológicos	
<u>Síndrome neurológica (classificação do ACR, 1999)</u>	
Polineuropatia, n (%)	27 (71,1)
Mononeuropatia, n (%)	9 (23,7)
Polirradiculoneurite, n (%)	2 (5,3)
Neuropatia craniana, n (%)	1 (2,6)
<u>Envolvimento neurológico</u>	
Sensitivo-motor, n (%)	26 (68,4)
Sensitivo, n (%)	9 (23,7)
Motor, n (%)	3 (7,9)
<u>Padrão da neuropatia</u>	
Axonal, n (%)	23 (60,6)
Mista axonal e desmielinizante, n (%)	11 (28,9)
Desmielinizante, n (%)	4 (10,5)
Localização	
Membros inferiores, n (%)	38 (100)
Membros superiores e inferiores, n (%)	12 (31,5)

ACR: American College of Rheumatology
Valores expressos em porcentagem.

4.3 Tratamento e evolução dos pacientes com NP associada ao LES

Todos os pacientes com diagnóstico de NP devido ao LES foram tratados com corticosteroides. Um aumento na dose diária de prednisona foi identificado em 76,3% dos pacientes e pulsoterapia com metilprednisolona foi realizada em 55,2%. Com exceção de um paciente, todos iniciaram ou aumentaram terapia imunossupressora: ciclofosfamida intravenosa (IV) em 50% (dose cumulativa em um ano de 4,9 g/m²) e azatioprina em 42,1% (dose média diária de 125mg) (Tabela 5). Mais de 80% dos pacientes estavam em uso de antimalárico e medicamentos para sintomas neuropáticos foram usados por 57,9% dos indivíduos (Tabela 5).

Após um ano de tratamento, um terço dos pacientes apresentaram remissão completa da NP (36,8%) e 55,2% apresentaram remissão parcial. A taxa de remissão foi semelhante em ambos os grupos de tratamento: 94,4% no grupo ciclofosfamida IV e 93,8% no grupo que utilizou azatioprina como terapia de indução ($p=1,0$). A evolução neurológica favorável observada foi ainda reforçada por uma redução significativa na dose diária de corticosteroide ($48,3\pm 17,9$ vs. $15,3\pm 13,4$ mg/dia; $p < 0,001$), do escore SLEDAI ($11,5\pm 10,5$ vs. $1,7\pm 3,7$; $p < 0,001$) e pela retirada da terapêutica sintomática (57,9% vs. 29,7%; $p=0,02$) (Tabela 5). O grupo com início mais precoce da NP teve uma resposta melhor ao tratamento, com remissão completa em um ano de acompanhamento significativamente maior, comparado ao grupo de início mais tardio (61,5% vs. 25%, $p=0,039$).

Tabela 5: Tratamento, atividade e dano da doença no início e após um ano, em 38 pacientes com neuropatia periférica (NP) relacionada ao lúpus eritematoso sistêmico (LES).

	Início (n=38)	Um ano (n=37)	p
Corticosteroides, n (%)	38 (100)	28 (73,6)	0,001
Dose média diária de prednisona (mg)	48,3 ± 17,9	15,3 ± 13,4	<0,001
Droga imunossupressora, n (%)	37 (97,3)	32 (86,4)	0,11
Ciclofosfamida IV, n (%)	19 (50,0)	4 (10,8)	<0,001
Azatioprina, n (%)	16 (42,1)	21 (56,7)	0,25
MMF, n (%)	2 (5,2)	7 (18,9)	0,08
IVIg, n (%)	1 (2,6)	0	1,00
Sem imunossupressor, n (%)	1 (2,6)	5 (13,2)	0,11
Antimalárico, n (%)	30 (78,9)	26 (70,3)	0,43
Droga sintomática, n (%)	22 (57,9)	11 (29,7)	0,02
Amitriptilina, n (%)	12 (31,5)	6 (16,2)	0,18
Gabapentina, n (%)	14 (36,8)	5 (13,5)	0,03
Carbamazepina, n (%)	4 (10,5)	3 (7,9)	1,00
SLEDAI, média ± DP	11,5 ± 10,5	1,7 ± 3,7	<0,0001
SLICC ACR/DI, média ± DP	0,3 ± 0,7	1,0 ± 0,8	<0,0001

IV: intravenoso; MMF: micofenolato mofetil; IVIg: imunoglobulina intravenosa; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLICC ACR/DI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology - Damage Index
Valores expressos em média ± desvio padrão ou porcentagem.

Vinte e oito pacientes com NP relacionada ao LES foram avaliados após cinco anos do início da NP: 35,7% mantiveram remissão completa e 53,6% mantiveram remissão parcial. Três pacientes apresentaram piora ou recorrência dos sintomas durante este período (10,7%) e houve um óbito por sepse.

4.4 Análise multivariada

Na análise multivariada, a ocorrência de NP foi associada de maneira significativa à presença de vasculite cutânea (*Odds ratio* (OR) 3,91; intervalo de confiança 95% (IC95%) 1,59 – 9,54, $p=0,003$), anticorpos anti-Sm (OR 2,77; IC95% 1,16 – 6,06, $p=0,022$) e linfopenia (OR 2,48; IC95% 1,05 – 5,89, $p=0,039$), como ilustrado na Tabela 6.

Tabela 6: Análise multivariada de fatores associados à neuropatia periférica (NP) relacionada ao lúpus eritematoso sistêmico (LES)

Variáveis	OR	IC 95%	p
Vasculite cutânea	3,91	1,59 – 9,54	0,003
Anti-Sm	2,77	1,16 – 6,06	0,022
Linfopenia	2,48	1,05 – 5,89	0,039

OR: *Odds ratio*; IC 95%: intervalo de confiança 95%

5 DISCUSSÃO

O presente estudo foi o primeiro a identificar uma boa evolução a curto e longo prazo em pacientes com diagnóstico definitivo de NP relacionada unicamente ao LES.

Uma vantagem importante do trabalho foi a presença de rigorosos critérios de exclusão, que permitiram abordar qualquer fator de confusão associado etiologicamente à NP nos pacientes com LES. Na realidade, é fato conhecido que os pacientes com LES apresentam uma alta taxa de exposição a drogas, comorbidades e infecções, as quais poderiam induzir esta manifestação neurológica, porém com características e tratamento diferentes da NP causada pela doença em si.^{11,12} A avaliação padronizada a curto e longo prazo dos pacientes com LES e NP também foi essencial para definir a resposta ao tratamento de maneira mais acurada, já que o período de observação muito variável em estudos anteriores (5,2 - 198,5 meses) dificultou uma análise definitiva sobre suas conclusões.^{12,26,31} A seleção de pacientes com LES em um extenso banco de dados eletrônico, com um protocolo padronizado contendo todos os parâmetros avaliados no estudo minimizou a limitação do trabalho com desenho retrospectivo.

Além disso, a exigência de uma ENMG alterada permitiu a seleção de uma população com NP mais uniforme e também possibilitou uma caracterização mais precisa desta condição em pacientes com LES. Com estes critérios rigorosos, foi identificada uma prevalência muito baixa de NP associada exclusivamente ao LES (1,8%), contrastando com as prevalências de aproximadamente 10% em estudos anteriores, alguns dos quais não

exigiram exames neurofisiológicos para o diagnóstico de NP em toda a amostra, nem a exclusão de determinadas condições associadas (1,5 – 15,3%).^{12,26,30-33} Neste trabalho, foi confirmada polineuropatia como o padrão mais comum de NP associada ao LES^{12,25,26,30} e foi identificada a predominância dos padrões sensitivo-motor e axonal com envolvimento de membros inferiores.^{30,31,33,35,36}

No atual estudo, a NP devido ao LES foi observada como uma complicação precoce da doença na maioria dos pacientes, contrastando com outros achados de que esta seria uma manifestação mais tardia.^{12,26} De maneira interessante, um padrão bimodal de NP associado com a atividade da doença foi descrito neste trabalho: foi observado um grupo com início precoce da NP e associação forte com atividade inflamatória sistêmica, e outro grupo distinto com eventos isolados, em pacientes com NP de início mais tardio. Este achado pode explicar os dados discrepantes sobre NP e atividade da doença em outras populações com LES.^{12,26,30-33}

Uma associação entre NP e atividade de SNC foi descrita em dois estudos prévios,^{12,26} porém não foi observada no presente estudo. Uma possível explicação para esta diferença pode ser a exclusão de pacientes com síndrome antifosfolípide nesta amostra. A associação entre linfopenia e vasculite cutânea com NP no LES foi confirmada, assim como em relatos anteriores,^{27,37,38} porém não foram confirmadas associações com pleurite e fenômeno de Raynaud.^{33,39} Uma relação clara entre NP e a presença de anticorpos anti-Sm, concordando com estudos prévios em população oriental, também foi encontrada.^{26,36}

Dados detalhados a respeito do manejo e evolução da NP no LES não são encontrados em estudos prévios.^{12,26,29-31} Há descrição do uso de corticoides,^{12,29-31} ciclofosfamida IV^{12,30,40,41} e medicação para dor neuropática, sendo a última baseada em consensos para NP em geral.^{21,31} A combinação de drogas imunossupressoras associadas a corticosteroides utilizada no presente estudo foi altamente eficaz, resultando em melhora significativa dos sintomas, do escore SLEDAI, na redução de dose de prednisona e de terapia sintomática.

Tanto o tratamento com ciclofosfamida IV quanto com azatioprina apresentaram altas taxas similares de resposta (remissão parcial e completa) após um e cinco anos de seguimento dos pacientes com NP associada ao LES. Este dado contrasta com uma menor taxa de resposta que é observada no tratamento de NP associada a outras etiologias: por exemplo, no diabetes, há relato de melhora significativa em um ano de apenas 30% dos pacientes, mesmo com tratamento sintomático em serviço terciário;⁴² neuropatias associadas a vasculites são reportadas com bom prognóstico em 72% dos casos após tratamento imunossupressor⁴³ e as neuropatias induzidas por drogas quimioterápicas persistem com até 30% de sintomas incapacitantes, mesmo após dois anos de suspensão do tratamento.⁴⁴

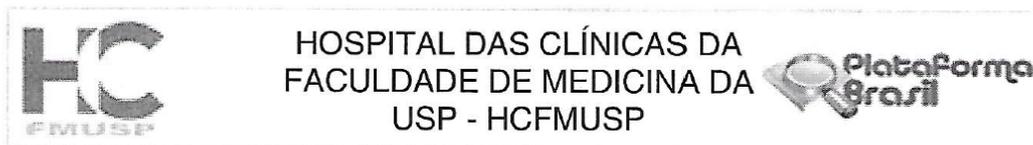
É importante salientar que ambas as terapias utilizadas em nosso serviço - ciclofosfamida IV e azatioprina - foram sugeridas nas orientações da EULAR para o manejo das manifestações neuropsiquiátricas associadas ao LES publicado em 2010.²⁹

Estudos adicionais são necessários para determinar os mecanismos patológicos do dano aos nervos periféricos no LES e dados prospectivos serão válidos para suportar a boa evolução a longo prazo dos pacientes acometidos.

6 CONCLUSÕES

A NP associada exclusivamente ao LES é uma manifestação incomum da doença e conta com um padrão bimodal, caracterizado por um grupo de início precoce com alta atividade de doença e maior taxa de remissão completa, e um grupo de início mais tardio, com resposta parcial ao tratamento. Esta manifestação está associada a vasculite cutânea, linfopenia e anticorpos anti-Sm.

O presente estudo sugere fortemente uma evolução favorável na maioria dos pacientes com NP associada unicamente ao LES após terapia imunossupressora, após um e cinco anos de seguimento, particularmente no grupo de início precoce.

Anexo A – Aprovação da CAPPesq**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação da neuropatia periférica no lúpus eritematoso sistêmico

Pesquisador: EDUARDO FERREIRA BORBA NETO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 57375716.2.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.651.526

Apresentação do Projeto:

Este é um projeto sobre neuropatia periférica em pacientes acometidos de lupus eritematoso

Objetivo da Pesquisa:

Visa averiguar sintomas de neuropatia numa coorte de 16 anos

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos- estudo retrospectivo

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está corretamente elaborado e referenciado. Poderá trazer contribuições científicas importantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Dispensa-se o TCLE

Recomendações:

Não há

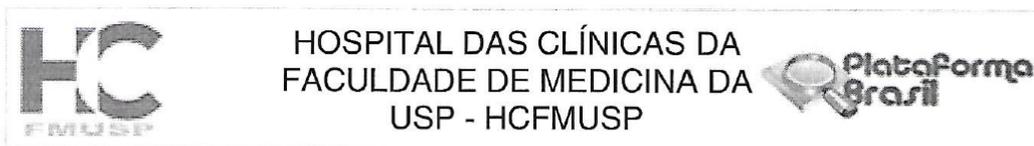
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 1.651.526

conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_736479.pdf	27/06/2016 12:03:43		Aceito
Outros	15191_CPP.pdf	27/06/2016 12:01:08	simone fargetti	Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta_confidencialidade_conep.pdf	27/06/2016 11:56:26	simone fargetti	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_les_neuropatia_pb.docx	27/06/2016 11:47:08	simone fargetti	Aceito
Folha de Rosto	15191_Folha_de_Rosto.pdf	27/06/2016 11:46:25	simone fargetti	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 28 de Julho de 2016

Assinado por:

ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5ª andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br

8 REFERÊNCIAS

1. Klumb EM, Silva CA, Lanna CC, Sato EI, Borba EF, Brenol JC et al
Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis,
management and treatment of lupus nephritis *Rev Bras Reumatol.*
2015;55(1):1-21.
2. Borba EF, Latorre LC, Brenol JC, Kayser C, Silva NA, Zimmermann AF
et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico *Rev Bras Reumatol.*
2008;48(4):196-207.
3. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS.
Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus
erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(4):257-68.
4. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et
al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus
erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-7.
5. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised
criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter].
Arthritis Rheum. 1997;40:1725.
6. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR et al.
Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating
Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus *Arthritis
Rheum.* 2012;64(8):2677–2686.
7. Gordon C, Amisshah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D,
et al The British Society for Rheumatology guideline for the management

-
- of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):e1-e45.
8. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39:363-9.
 9. Bezerra MC, Silva Júnior FS, Borba EF, Bonfá E. Contribuição da doença e sua terapêutica no índice de dano SLICC/ACR na fase precoce do lúpus eritematoso sistêmico. *Rev. Bras. Reumatol*. 2004;44(2):123-128.
 10. Guarize J, Appenzeller S, Costallat LTL. Avaliação do índice de danos permanentes através do SLICC/ACR-DI em pacientes brasileiros com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev. Bras. Reumatol*. 2004;44(2):109-114.
 11. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Sanchez-Guerrero J, Bae SC, Gordon C, et al. Short-term outcome of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus upon enrollment into an international inception cohort study. *Arthritis Rheum*. 2008;59(5):721-9.
 12. Florica B, Aghdassi E, Su J, Gladman DD, Urowitz MB, Fortin PR. Peripheral Neuropathy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(2):203-11.
 13. Martyn CN, Hughes RA. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(4):310-8.

-
14. Watson JC, Dyck PJ. Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(7):940-51.
 15. Bharucha NE, Bharucha AE, Bharucha EP. Prevalence of peripheral neuropathy in the Parsi community of Bombay. *Neurology.* 1991;41(8):1315-7.
 16. England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. *Lancet.* 2004 Jun 26; 363(9427):2151-61.
 17. Beghi E, Monticelli ML. Chronic symmetric symptomatic polyneuropathy in the elderly: a field screening investigation of risk factors for polyneuropathy in two Italian communities. Italian General Practitioner Study Group (IGPST). *J Clin Epidemiol.* 1998;51(8):697-702.
 18. Hanewinkel R, van Oijen M, Ikram MA, van Doorn PA. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy *Eur J Epidemiol.* 2016;31(1):5-20.
 19. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, et al. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). *Muscle Nerve.* 2009;39(1):116-125.
 20. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA et al. Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve

-
- biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). *Muscle Nerve*. 2009;39:106–115
21. Bortoluzzi A, Silvagni E, Furini F, Piga M, Govoni M. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of the evidence. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Epub 2018 May 24.
22. Veves A, Backonja M, Malik RA. Painful Diabetic Neuropathy: Epidemiology, Natural History, Early Diagnosis, and Treatment Options. *Pain Med*. 2008;9:660-674.
23. Ainiola H, Hietaharju A, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Metsänoja R, Auvinen A. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation *Arthritis Rheum*. 2001;45(5):419-23
24. McCombe PA, McLeod JG, Pollard JD, Guo YP, Ingall TJ. Peripheral sensorimotor and autonomic neuropathy associated with systemic lupus erythematosus. Clinical, pathological and immunological features. *Brain*. 1987;110:533-49.
25. Brey RL, Holiday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology*. 2002;58:1214-20.
26. Xianbin W, Mingyu W, Dong X, Huiying L, Yan X, Fengchun Z, Xiaofeng Z. Peripheral neuropathies due to systemic lupus erythematosus in China. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e625.
27. McNicholl JM, Glynn D, Mongey AB, Hutchinson M, Bresnihan B. A prospective study of neurophysiologic, neurologic and immunologic

-
- abnormalities in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1994;21(6):1061-6.
28. ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42:599-608.
29. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(11):2074-82.
30. Oomatia A, Fang H, Petri M, Birnbaum J. Peripheral neuropathies in systemic lupus erythematosus (SLE): Clinical features, disease associations, and immunological characteristics evaluated over a 25-year study period. *Arthritis Rheum.* 2014;66(4):1000-9
31. Toledano P, Orueta R, Rodríguez-Pintó I, Valls-Solé J, Cervera R, Espinosa G. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Prevalence, clinical and immunological characteristics, treatment and outcome of a large cohort from a single centre. *Autoimmun Rev.* 2017;16(7):750-755.
32. Jasmin R, Sockalingam S, Ramanaidu LP, Goh KJ. Clinical and electrophysiological characteristics of symmetric polyneuropathy in a cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2015;24(3):248-55.

-
33. Saigal R, Bhargav R, Goyal L, Agrawal A, Mital P, Wadhvani D. Peripheral Neuropathy in Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and Electrophysiological Properties and their Association with Disease Activity Parameters. *J Assoc Physicians India*. 2015;63(12):15-19.
34. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang DH, and the Committee on Prognosis Studies in SLE. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum*. 1992;35:630-40.
35. Omdal R, Henriksen OA, Mellgren SI, Husby G. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus *Neurology*. 1991;41(6):808-11
36. Huynh C, Ho SL, Fong KY, Cheung RT, Mok CC, Lau CS. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus. *J Clin Neurophysiol*. 1999; 16:164–8.
37. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001;28(4):766-71.
38. Tseng MT, Hsieh SC, Shun CT, Lee KL, Pan CL, Lin WM, Lin YH, Yu CL, Hsieh ST. Skin denervation and cutaneous vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Brain*. 2006;129(Pt 4):977-85. Epub 2006 Jan 16.
39. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov NS, Vujasinovic, Stupar NZ, Marcetic DR, Sefik-Bukilica MN, Petrovic RR. Is there a difference in systemic lupus erythematosus with and without Raynaud's phenomenon? *Rheumatol Int*. 2013;33(4):859-65.
40. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguin-Ortega L, Jara LJ, Fraga-Mouret A, Miranda-Limon JM, et al. Controlled clinical trial of IV

- cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:620–5.
41. Stojanovich L, Stojanovich R, Kostich V, Dzijolich E. Neuropsychiatric lupus favourable response to low dose i.v. cyclophosphamide and prednisolone (pilot study). *Lupus.* 2003;12(1):3-7.
42. Mai L, Clark A, Gordon A, Lynch M, Morley-Forster P, Nathan H, Smyth C, Stitt LW, Toth C, Ware MA, Moulin DE. Long-Term Outcomes in the Management of Painful Diabetic Neuropathy. *Can J Neurol Sci.* 2017; 44(4):337-342.
43. Mathew L, Talbot K, Love S, Puvanarajah S, Donaghy M. Treatment of vasculitic peripheral neuropathy: a retrospective analysis of outcome. *Q J Med.* 2007;100(1):41-51
44. Kerckhove N, Collin A, Condé S, Chaletteix C, Pezet D, Balayssac D. Long-Term Effects, Pathophysiological Mechanisms, and Risk Factors of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathies: A Comprehensive Literature Review. *Front Pharmacol.* 2017;8:86.

APÊNDICES

Apêndice A – Artigo submetido para publicação na revista *Lupus*

21/10/2018

ScholarOne Manuscripts

Lupus

Preview (LUP-18-496)**From:** editorial@lupusjournal.co.uk**To:** simone.fargetti@usp.br, simonefargetti@gmail.com, michelleugolini@gmail.com, sandrapasoto@yahoo.com.br, lucianapc@gmail.com, samuel.shinjo@gmail.com, eloisa.bonfa@hc.fm.usp.br, eduardo.borba@hc.fm.usp.br**CC:****Subject:** Lupus - Manuscript ID LUP-18-496**Body:** 21-Oct-2018

Dear Dr. Fargetti:

Your manuscript entitled "Short and long-term outcome of systemic lupus erythematosus peripheral neuropathy: bimodal pattern of onset and treatment response" has been successfully submitted online and is being considered for processing.

Your manuscript ID is LUP-18-496.

Please quote the above manuscript ID in all future correspondence. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <https://mc.manuscriptcentral.com/lupus> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/lupus>.

As part of our commitment to ensuring an ethical, transparent and fair peer review process SAGE is a supporting member of ORCID, the Open Researcher and Contributor ID (<https://orcid.org/>). We encourage all authors and co-authors to use ORCID IDs during the peer review process. If you already have an ORCID ID you can link this to your account in ScholarOne just by logging in and editing your account information. If you do not already have an ORCID ID you may login to your ScholarOne account to create your unique identifier and automatically add it to your profile.

Thank you very much for submitting your manuscript to Lupus.

Kind regards.

Yours sincerely

Denzil Fletcher
Lupus Editorial Office

Date Sent: 21-Oct-2018 Close Window