

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular

FLÁVIA PATRÍCIA SENA TEIXEIRA SANTOS

DISTÚRPIO COGNITIVO E IMAGENS NEUROFUNCIONAIS
NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO DE INÍCIO NA INFÂNCIA

Belo Horizonte
2020

FLÁVIA PATRÍCIA SENA TEIXEIRA SANTOS

**DISTÚRBIO COGNITIVO E IMAGENS NEUROFUNCIONAIS
NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO DE INÍCIO NA INFÂNCIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Molecular, da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Medicina Molecular.

Orientador: Prof. Dr. Humberto Correa Filho

Coorientador: Prof.^a Dra. Gilda Aparecida Ferreira

Belo Horizonte
2020

Santos, Flávia Patrícia Sena Teixeira.
SA237d Distúrbio Cognitivo e Imagens Neurofuncionais no Lúpus Eritematoso Sistêmico de início na infância [manuscrito]. / Flávia Patrícia Sena Teixeira Santos. - - Belo Horizonte: 2020.

101f.

Orientador (a): Humberto Correa Filho.

Coorientador (a): Gilda Aparecida Ferreira.

Área de concentração: Medicina Molecular.

Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Lúpus Eritematoso Sistêmico. 2. Idade de Início. 3. Adulto Jovem. 4. Criança. 5. Disfunção Cognitiva. 6. Qualidade de Vida. 7. Tomografia por Emissão de Pósitrons. 8. Dissertação Acadêmica. I. Correa Filho, Humberto. II. Ferreira, Gilda Aparecida. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WM 204



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
COLEGIADO DO CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA MOLECULAR

FOLHA DE APROVAÇÃO

"DISTÚRPIO COGNITIVO E IMAGENS NEUROFUNCIONAIS NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO DE INÍCIO NA INFÂNCIA"

FLAVIA PATRICIA SENA TEIXEIRA SANTOS

Tese de Doutorado defendida e aprovada, no dia **onze de novembro de 2020**, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós- Graduação Medicina Molecular da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores:

ALEXANDRE DE AGUIAR FERREIRA
FCMMG

JONAS JARDIM DE PAULA
FCMMG

RODRIGO NICOLATO
UFMG

DÉBORA CERQUEIRA CALDERARO
UFMG

GILDA APARECIDA FERREIRA
UFMG

ADRIANA MARIA KAKEHASI
UFMG

CARLOS MALAMUT
CDTN

HUMBERTO CORREA DA SILVA FILHO-ORIENTADOR
UFMG

Belo Horizonte, 11 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Alexandre de Aguiar Ferreira**, Usuário Externo, em 17/12/2020, às 19:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto](#)



[nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.](#)



Documento assinado eletronicamente por **Humberto Correa da Silva Filho, Presidente de comissão**, em 18/12/2020, às 10:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.](#)



Documento assinado eletronicamente por **Jonas Jardim de Paula, Usuário Externo**, em 22/12/2020, às 15:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.](#)



Documento assinado eletronicamente por **Debora Cerqueira Calderaro, Professora do Magistério Superior**, em 22/12/2020, às 21:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.](#)



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Malamut, Usuário Externo**, em 23/12/2020, às 17:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.](#)



Documento assinado eletronicamente por **Gilda Aparecida Ferreira, Professora do Magistério Superior**, em 06/01/2021, às 15:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.](#)



Documento assinado eletronicamente por **Adriana Maria Kakehasi, Membro de comissão**, em 07/01/2021, às 10:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.](#)



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Nicolato, Presidente de comissão**, em 11/01/2021, às 11:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.](#)



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

[https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)

[acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0481075** e o código CRC **905A3943**.

À Ana Cecília e ao Leopoldo.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, especialmente minha mãe pelo estímulo e apoio constantes.

À Ana Cecília. Minha filha, minha amiga. Meu amor primeiro.

Ao Leopoldo, companheiro de todas as horas, muito obrigada pela paciência, ajuda e compreensão diárias. E por seu amor.

Ao orientador, Dr. Humberto Correa, pela ajuda no desenho e desenvolvimento deste projeto.

À coorientadora, Dra. Gilda, pela sua enorme generosidade e dedicação à Reumatologia e à Ciência. Pela sua amizade e parceria.

A todos os membros da Banca Avaliadora pela disponibilidade e dedicação

Aos meus pacientes, que cederam seu tempo, sua energia e sua história. Sem eles este trabalho não seria possível.

Aos inúmeros “mestres” que vêm me guiando na profissão médica e como reumatologista, em especial: Dr. Marco Antônio Carvalho e Dr. Caio Moreira.

Aos colaboradores deste trabalho: Sandro Luiz Silva, Kalline Cristina Prata, Marcelo Mamede, Alexei Manso pela inestimável ajuda.

Aos amigos Carlos e Majô. A ajuda de vocês foi fundamental!!!

Aos colegas e amigos do Serviço de Reumatologia do HC-UFMG / EBSERH.

À gerente da Unidade de Referência Secundária Centro-Sul, Simone Veloso pelo estímulo, compreensão e apoio.

Ao Dito, pelo suporte na informática.

Às secretárias: da Pós-Graduação em Medicina Molecular, Caroline Alves, e do Serviço de Reumatologia do HC/UFMG - Neuza Beata de Almeida Nunes, seu inestimável auxílio.

MEU MUITO OBRIGADA!!!

“O correr da vida embrulha tudo, a vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem. O que Deus quer é ver a gente aprendendo a ser capaz de ficar alegre a mais, no meio da alegria, e inda mais alegre no meio da tristeza. Só assim, de repente, na horinha em que se quer, de propósito — por coragem. será? Era o que às vezes achava. Ao clarear do dia.”

Grande Sertão: Veredas
João Guimarães Rosa

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença auto-imune multissistêmica com manifestações clínicas altamente heterogêneas. Denomina-se LES juvenil (LESJ) a doença iniciada antes dos 18 anos de idade, que tende a manifestar-se de forma mais agressiva clinicamente. Entre as manifestações neuropsiquiátricas associadas ao LES e ao LESJ, uma das mais comuns é o déficit cognitivo (DC), que pode impactar negativamente a qualidade de vida dos pacientes (QV). No entanto, estudos sobre o tema ainda são escassos na Literatura, especialmente quando se trata de pacientes com o diagnóstico de LESJ. O diagnóstico das manifestações neuropsiquiátricas do LES (LESNP) é desafiador. Recentemente, imagens moleculares, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT), têm sido apontadas como uma ferramenta útil neste propósito. O objetivo deste estudo foi avaliar a frequência de comprometimento cognitivo em jovens adultos com diagnóstico de LESJ e correlacioná-lo à sua percepção da qualidade de vida e aos achados do PET-CT realizado com Fluorodesoxiglicose([18F]FDG). Até onde temos conhecimento, este é o primeiro estudo a correlacionar todas estas variáveis neste grupo tão particular de pacientes. Trinta e nove pacientes de mais de 18 anos e diagnóstico de LESJ foram submetidos a estudo cognitivo, abrangendo os domínios função executiva, memória, atenção, velocidade psicomotora, resolução de problemas, linguagem e processamento visuo-espacial. Considerou-se com comprometimento cognitivo aqueles que apresentaram, *scores* $\geq 2,0$ desvios-padrão comparados aos dados normativos, em cada teste. A QV foi avaliada de pelo WHOQOL-BREF e pelo SLEQOL e o grau de independência para atividades de vida diária, pela Escala Geral de Atividades de Vida Diária (GALD). A condição socioeconômica (CSE) foi mensurada por meio do Critério Brasil. Todos os prontuários foram revisados, a dose acumulada de prednisona calculada e os pacientes classificados com relação à atividade de doença no momento da entrevista pelo SLEDAI 2K e dano acumulado relacionado à doença, pelo SLICC – ACR. Os primeiros 21 pacientes foram submetidos ao PET-CT com [18F]FDG. Os resultados das imagens foram correlacionados com os dados cognitivos. Comprometimento de pelo menos um domínio cognitivo foi encontrado em 87,2% dos pacientes. Os domínios mais comprometidos foram atenção (64,1%), memória (46,2%) e funções executivas (38,5%). Aqueles com comprometimento cognitivo eram mais velhos, com mais dano acumulado e piores CSE. O comprometimento da memória foi correlacionada à pior percepção das condições ambientais e dos aspectos relacionados ao tratamento. Pior percepção das condições associadas ao tratamento também foi relevante em pacientes mais velhos à entrevista e em piores condições socioeconômicas. Aqueles com comprometimento das funções executivas mostravam maior dano acumulado associado à doença. À análise inicial do PET-CT foram identificadas áreas de hipocaptção no cerebelo e áreas dos lobos occipital, parietal, límbico e frontal, principalmente na substância cinzenta, à esquerda, em concordância com o previamente descrito na Literatura, sugerindo hipofunção destas áreas. Foram encontradas áreas de hipercaptção, sugestivas de aumento do metabolismo local, atividade neuronal atividade inflamatória ou ainda desinibição de neurônios após dano de áreas remotas, mas interconectadas em região sublobar, lobos temporal, frontal e límbico. O comprometimento da memória associou-se a área de hipercaptção no lobo frontal e o comprometimento da atenção a área de hipercaptção em região sublobar. Os *scores* dos testes das funções executivas correlacionaram-se com áreas de hipocaptção no lobo parietal. Os *scores* dos testes para avaliação da velocidade psicomotora correlacionaram-se com área de hipercaptção em lobo frontal. Os *scores* dos testes para avaliação da linguagem correlacionaram-se com área hipocaptção em lobo occipital e na área de Brocca, Os *scores*

dos testes para avaliação da resolução de problemas correlacionaram-se com áreas de hipocaptção no lobo parietal e os escores dos testes para avaliação do processamento visuo-espacial correlacionaram-se com área de hipercaptção no lobo frontal. Neste estudo a frequência encontrada de DC foi muito alta, mas foi identificado pequeno impacto associado à qualidade de vida. A CSE e questões relacionadas ao ambiente, temas intimamente relacionados, têm grande peso na percepção da qualidade de vida neste grupo de pacientes, assim como o fardo representado pelo tratamento de uma doença crônica, que pode estar relacionado à transição da fase pediátrica para a vida adulta. Cada uma das funções cognitivas estudadas correlacionou-se com áreas cerebrais bem delimitadas, na maioria das vezes a áreas tradicionalmente associadas às funções estudadas, indicando que o PET-CT pode ser um biomarcador do comprometimento do SNC em pacientes lúpicos com DC, mesmo com o cérebro em repouso. Estudos prospectivos, multicêntricos e com maior número de pacientes são necessários para a avaliação do comprometimento cognitivo neste grupo particular de pacientes, comparando-os diretamente com pacientes com outras doenças crônicas, inclusive doenças auto-imunes, e com jovens saudáveis, a fim de se estabelecer a real prevalência e incidência da manifestação, a fim de otimizar o delineamento do manejo.

Palavras chave:

Lúpus eritematoso sistêmico

Idade de início

Adultos jovens

Crianças

Déficit cognitivo

Qualidade de vida relacionada à saúde

PET-CT

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystemic autoimmune disease with highly heterogeneous clinical manifestations. Juvenile SLE (JSLE) is called the disease initiated before 18 years of age. Patients with JSLE tend to have high disease activity at presentation, with an increased rate of organ involvement and long term immunosuppressive treatment during the disease. Among the neuropsychiatric manifestations associated with SLE and JSLE, one of the most frequent is cognitive impairment (CI). Which may negatively impact patients' quality of life (QOL). However, studies on the subject are still scarce in the literature. The diagnosis of neuropsychiatric manifestations of SLE (NPSLE) is challenging, and recently molecular images such as positron emission tomography (PET-CT) have been pointed out as a useful tool for this purpose. This study aimed to evaluate the frequency of cognitive impairment in young adults diagnosed with JSLE and correlate it with their perception of the quality of life, and the findings of PET-CT performed with Fluorodeoxyglucose([18F]FDG). As far as we are aware, this is the first study to correlate all these variables in this particular group of patients. Thirty-nine patients over 18 years of age and previous diagnosis of JSLE underwent extensive cognitive study encompassing the following domains: memory, executive functions, attention, psychomotor speed, problem-solving, language, and visuospatial processing. Patients were considered with cognitive impairment if the score of each test was ≥ 2.0 standard deviation below the normative data. The overall quality of life was assessed by WHOQOL-bref and SLEQOL. The General Scale of Activities of Daily Living (GALD) was used to evaluate the degree of independence for activities of daily living. Criterion Brazil addressed the socioeconomic status (SES) of the patients. All medical records were reviewed, the cumulated dose of prednisone was calculated, and patients classified concerning disease activity at the time of interview by SLEDAI 2K and accumulated damage related to the disease, its complications, or treatment by SLICC - ACR. The first 21 patients underwent PET-CT with [18F]FDG. The results of the images were correlated with cognitive data. The impairment of at least one cognitive domain was found in 87.2% of patients. The most compromised domains were attention (64.1%), memory (46.2%), and executive functions (38.5%). Those with cognitive impairment were older, presented more accumulated damage and worse SES. Memory impairment was correlated with the worst perception of environmental conditions and factors related to treatment. The issue of treatment was also relevant in the older patients and in those with worse SES. The initial analysis of PET-CT identified areas of hypometabolism in the cerebellum and areas of the occipital, parietal, limbic, and frontal lobe, in agreement with the previously described in the literature, suggesting hypofunction of these areas. Areas of hypermetabolism, suggestive of increased local metabolism, neuronal activity, inflammatory activity, or disinhibition of neurons after the damage of remote but interconnected regions, in the sublobar region, and temporal, frontal and limbic lobe. Memory impairment was associated with the area of hypercatation in the frontal lobe and the impairment of attention to an area of hyperuptake in the sublobar region. The scores of the tests of the executive functions correlated with areas of hypouptake in the parietal lobe. The scores of the tests for evaluation of psychomotor speed correlated with frontal lobe hypercatpation area. The scores of the tests for language evaluation correlated with hypouptake area in occipital lobe and in Brocca area. The scores of the tests for evaluation of problem solving correlated with area of hypouptake in the parietal lobe and the scores of the tests for evaluation of the visuo-spatial processing correlated with hyperuptake area in the frontal lobe. In this study, the frequency of CI was very high, but only a small impact associated with quality of life was identified.

Socioeconomic status and environmental issues, closely related topics, have great weight in the perception of the quality of life in this group of patients, as well as the burden represented by the treatment of chronic disease, a fact that may be related to issues of the transition from pediatric to adult rheumatologic care. Each of the cognitive functions studied correlated with well-delimited brain areas, most often areas traditionally associated with the functions studied, indicating that PET-CT may be a biomarker of CNS involvement in lupus patients with CD, even with the brain in a resting state. Prospective, multicenter studies with a larger number of patients are necessary for the evaluation of cognitive impairment and its relationship with molecular functional images in this particular group of patients, comparing them directly with patients with other chronic diseases, including autoimmune diseases, and with healthy young people, in order to establish the real prevalence and incidence of the manifestation, in order to optimize the management design.

Keywords:

Lupus Erythematosus, Systemic

Age of onset

Young Adult

Child

Cognitive dysfunction

Quality of Life

PET-CT

LISTA DE QUADROS

Quadro 1:	Descrição da função cognitiva em domínios - chave e classificação da extensão do comprometimento em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico de Início Juvenil (n = 39).....	50
-----------	---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Sumário dos mecanismos que contribuem para a gênese do lúpus neuropsiquiátrico.....	28
Figura 2:	Mecanismo de produção de fótons.	32
Figura 3:	Mecanismo de Formação de imagem no PET-CT.....	33
Figura 4:	Fluxograma de seleção e avaliação dos pacientes da pesquisa.....	38
Figura 5:	Imagens de PET-CT obtidas durante o estudo. Em azul, áreas de hipocaptação. Em vermelho, áreas de hipercaptação.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Classificações para as manifestações neuropsiquiátricas do Lúpus Eritematoso Sistêmico.....	22
Tabela 2:	Técnicas de neuroimagem úteis para o estudo de pacientes com lúpus neuropsiquiátrico.....	30
Tabela 3:	Pontos de corte do Critério Brasil.....	43
Tabela 4:	Dados Sócio-Demográficos e Clínicos dos 39 pacientes avaliados.....	47
Tabela 5:	Características Sócio-demográficas e Clínicas dos Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico de Início Juvenil: Comparação entre os pacientes submetidos ao PET-CT e aos que não realizaram o exame (N=39).....	48
Tabela 6:	Frequência do comprometimento cognitivo nos domínios avaliados no grupo total e nos subgrupos com e sem realização do PET-CT.....	49
Tabela 7:	Análise comparativa das variáveis demográficas, clínicas e de qualidade de vida relacionada à saúde entre os pacientes com e sem comprometimento cognitivo (n=39).....	52
Tabela 8:	Análise comparativa da qualidade de vida, aspectos clínicos, condição socioeconômica e comprometimento cognitivo em domínios específicos em pacientes com diagnóstico de Lúpus Juvenil (n=39).....	53
Tabela 9:	Correlações entre escores de qualidade de vida associada à saúde e características clínicas e demográficas. (N=39).....	55
Tabela 10:	Descrição das áreas de hiper captação cerebral ao [18F]FDG PET-CT em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico de início juvenil (n = 21).*.....	56
Tabela 11:	Descrição das áreas de hiper captação cerebral ao [18F]FDG PET-CT em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico de início juvenil (N=21)*.....	57
Tabela 12:	Resumo das correlações dos comprometimentos cognitivos nos diversos domínios e áreas cerebrais ao PET-CT (N=21)*.....	59
Tabela 13:	Associação entre comprometimento cognitivo nos domínios atenção e memória e captação em áreas cerebrais ao PET-CT (n = 21)*.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

[18F]FDG PET-CT	Tomografia com Emissão de Pósitrons com Fluorodesoxiglicose
AB	Área de Brodmann
ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
ACR	American College of Rheumatology
anti-NMDAR	Anti-N-metil-D-aspartato
AVD	Atividade de vida diária
BHE	Barreira hematoencefálica
BSLCR	Barreira sangue líquido cefalorraquidiano
CCEB	Critério de Classificação Econômica Brasil
CSE	Condições socioeconômicas
CT	Tomografia computadorizada
D	Direito (a)
DC	Déficit cognitivo
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DTI	Imagem de tensor de difusão
DWI	Imagem ponderada em difusão
E	Esquerdo (a)
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
EULAR	European League Against Rheumatism
FAB	Bateria de Avaliação Frontal
FDG	Fluorodesoxiglicose
FE	Funções executivas
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
INCT-MM	Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Medicina Molecular
IDL	Interactive Data Language

IgG	Imunoglobulina G
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
LESJ	Lúpus eritematoso sistêmico juvenil
LESNP	Lúpus eritematoso sistêmico neuropsiquiátrico
MTI	Imagem de transferência de magnetização
MTR	Taxa de transferência de magnetização
OMS	Organização Mundial da Saúde
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PET-CT	Tomografia computadorizada com emissão de pósitrons
QI	Quociente de Inteligência
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RAVLT	Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey
RM	Ressonância magnética
RMf	Ressonância magnética funcional
SB	Substância Branca
SLEQUOL	<i>Systemic Lupus Erythematosus Quality of Life Questionnaire</i>
SLEDAI	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000</i>
SLICC/ACR-DI	<i>Systemic Lupus International Colaborating Clinics/American College of Rheumatology – Damage Index</i>
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
SPECT	Tomografia computadorizada com emissão de fóton único
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TC	Tomografia computadorizada
TRI	Teoria de Resposta ao Item
TN_LIN	Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas

WB	WHOQOL-bref
WHO	World Health Organization
WHOQOL-100	World Health Organization Quality of Life Instrument
WHOQOL-bref	World Health Organization Quality of Life instrument - short version

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	20
	2.1 <i>Lúpus Eritematosos Sistêmico</i>	20
	2.2 <i>Lúpus Neuropsiquiátrico</i>	21
	2.2.1 Etiopatogenia do Lúpus Neuropsiquiátrico.....	26
	2.2.2 Imagens no lúpus neuropsiquiátrico.....	28
	2.2.2.1 A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT).....	32
	2.3 <i>Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico</i>	34
3	OBJETIVOS.....	35
	3.1 <i>Objetivos principais</i>	35
	3.2 <i>Objetivos secundários</i>	35
4	JUSTIFICATIVA.....	36
5	PACIENTES E MÉTODOS.....	37
	5.1 <i>Desenho do estudo</i>	37
	5.2 <i>População do estudo</i>	37
	5.3 <i>Critérios de inclusão</i>	37
	5.4 <i>Critérios de exclusão</i>	37
	5.5 <i>Cálculo amostral</i>	38
	5.6 <i>Grupo Controle</i>	38
	5.7 <i>Métodos</i>	39
	5.8 <i>Análises dos dados</i>	45
6	RESULTADOS.....	47
	6.1 <i>Avaliação sócio-demográfica</i>	47
	6.2 <i>Comprometimento cognitivo</i>	49
	6.2.1 <i>Avaliação da associação do diagnóstico de déficit cognitivo com variáveis clínicas e de qualidade de vida relacionada à saúde</i>	51
	6.3 <i>PET-CT</i>	56
	6.3.1 <i>Avaliação geral</i>	56
	6.3.2 <i>Avaliação dos resultados do [18F]FDG PET-CT e inter-relação com o estudo da cognição</i>	58
7	DISCUSSÃO.....	60
	7.1 <i>Distúrbio Cognitivo e Qualidade de Vida</i>	60
	7.2 <i>Distúrbio Cognitivo e [18F]FDG PET-CT</i>	64
8	CONCLUSÕES.....	68
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	70

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP).....	81
ANEXO B - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2K.....	82
ANEXO C - Mini International Neuropsychiatric Interview.....	83
ANEXO D - User agreement for WHOQOL – 100 and or WHOQO-BREF.....	85
ANEXO E - WHOQOL-bref.....	88
ANEXO F-Questionário de Qualidade de Vida em Lúpus Eritematoso Sistêmico (SLEQOL).....	89
ANEXO G - Índice de dano no lúpus eritematoso sistêmico.....	91
APÊNDICE 1–Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	93
APÊNDICE 2 –Protocolo de Pesquisa.....	95
APÊNDICE 3 - Regiões com hipocaptção do 18 F FDG ao PET-CT Cerebral.....	97
APÊNDICE 4- Regiões com hiperaptação do 18 F FDG ao PET-CT Cerebral.....	99

1 INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença auto-imune multissistêmica com manifestações clínicas altamente heterogêneas, que podem comprometer pele, mucosas, sistemas hematopoiético, osteomuscular, cardiopulmonar, renal e nervoso, marcadas por inflamação e disfunção vascular^(1, 2). Denomina-se LES juvenil (LESJ) a doença iniciada antes dos 18 anos de idade⁽³⁾, que compreende 10 a 20 % de todos os casos de LES⁽⁴⁾. O LESJ tende a manifestar-se de forma mais agressiva clinicamente, com episódios de reatização (*flares*) mais frequentes e maior dano acumulado^(5, 6).

Estima-se que as manifestações do lúpus neuropsiquiátrico (LESNP) ocorram em 30 a 95% dos pacientes pediátricos e 21 a 70% dos pacientes adultos. Tanto o sistema nervoso central (SNC) quanto o sistema nervoso periférico (SNP) podem ser acometidos, resultando em eventos isquêmicos, distúrbios psiquiátricos e comprometimento cognitivo, manifestados a qualquer momento da evolução da doença⁽⁷⁾. O déficit cognitivo (DC) é uma manifestação comum do LESNP. Tem sido descrito em 35 a 50% dos pacientes com LES e está associado à redução da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) destes pacientes⁽⁸⁻¹⁰⁾. Na população de pacientes com LESJ a frequência de DC teve ampla variação (14,8 a 100%), nos poucos estudos metodologicamente muito distintos encontrados em revisão sistemática publicada pelo nosso grupo⁽¹¹⁾.

O diagnóstico do DC no LES requer documentação pela realização de testes neurocognitivos⁽¹²⁾. As discrepantes taxas de prevalência da manifestação refletem não só as diferenças nas definições de DC ou a dificuldade de atribuição à mecanismos associados ao LES, mas a variabilidade e imprecisão dos testes neurocognitivos disponíveis. Há, portanto uma grande necessidade de medidas reprodutíveis para avaliação e atribuição do DC ao LES, úteis como biomarcadores diagnósticos e prognósticos. A tomografia com emissão de pósitrons (PET-CT) com fluorodesoxiglicose ([18F]FDG) fornece avaliações funcionais não invasivas do metabolismo cerebral regional que podem ser correlacionadas aos testes neurocognitivos objetivando a identificação de condições especificamente relacionadas ao LES⁽¹³⁾. O objetivo deste estudo é avaliar a cognição de pacientes adultos jovens com diagnóstico de LESJ, correlacionando o DC identificado a partir de extenso estudo neurocognitivo, com imagens moleculares obtidas por [18F]FDG PET-CT, visando colaborar no estabelecimento de um biomarcador diagnóstico nestes pacientes. Paralelamente avaliou-se o impacto do DC na qualidade de vida destes indivíduos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Lúpus Eritematosos Sistêmico

O LES é uma doença crônica que em que ocorrem períodos de remissão intercalados com períodos de atividade, caracterizados pela ruptura da tolerância imunológica e inflamação sistêmica, resultante da hiperativação de células B e T periféricas, tendo como consequência altos níveis de auto-anticorpos patogênicos, deposição tissular de imunocomplexos e, conseqüentemente, múltiplos danos orgânicos. Sua etiologia não é muito bem compreendida, mas parece ser multigênica e influenciada por fatores hormonais e ambientais, como a exposição à luz UV, dieta, fumo, infecções, poluentes, estresse⁽¹⁴⁾.

A incidência e a prevalência do LES, em diferentes locais do mundo, variam conforme o sexo, a idade e a origem étnica. As mais altas são descritas na América do Norte [23,2/100.000 pessoas/ano (95% CI: 23,4-24,0) e 241/100.000 indivíduos (95% CI: 130-352), respectivamente], as incidências mais baixas são reportadas na África e na Ucrânia (0,3/100.000 pessoas/ano). Com relação à etnia, a prevalência mundial é maior em negros, seguidos por asiáticos e brancos. A prevalência é, em qualquer idade, sempre maior entre as mulheres, variando de 1,2: 1 a 15:1⁽¹⁵⁾. No Brasil estudos em adultos, mostraram a incidência com variação de 4,8 a 8,7 por 100.000 habitantes por ano^(16, 17).

Cerca de 10-20% de todos os casos de LES têm início antes dos 18 anos de idade⁽⁴⁾, no entanto, a despeito das particularidades da doença, não há critérios classificatórios específicos para o LESJ, e as classificações do *American College of Rheumatology* (ACR) são utilizadas amplamente⁽¹⁸⁾.

O LESJ tem a incidência reportada em 0,3 – 0,9 por 100.000 crianças/ano e a prevalência de 3,3 – 24 por 100.000 crianças⁽¹⁹⁾. A relação entre indivíduos do sexo feminino e masculino descrita é de 4,5-5:1^(3, 20). Em média, 60% dos acometidos desenvolve o LES depois dos 10 anos, 35% entre 5 – 10 e apenas 5% antes dos cinco anos⁽²¹⁾.

O LESJ e o LES do adulto são doenças clínica e sorologicamente diferentes⁽⁴⁾, com o primeiro grupo evoluindo de forma mais agressiva clinicamente, com episódios de reatutização (*flares*) mais frequentes. No LESJ é descrito maior índice de dano acumulado e maior morbidade associada ao tratamento, quando comparado aos pacientes com doença iniciada na vida adulta. A aterosclerose prematura com risco muito aumentado de infarto

miocárdico entre as terceira e quarta décadas de vida, osteopenia, osteoporose, fraturas de fragilidade, necrose avascular do quadril e de outras articulações além de infecções recorrentes secundárias ao uso de imunossupressores, ocorrem com alta frequência nesta população^(22, 23). Relatam-se diferentes frequências de acometimento dos órgãos e sistemas. No LESJ há maior incidência de alterações hematológicas, vasculites, *rash* malar, úlceras orais, febre, fadiga e linfadenomegalia generalizada, comprometimentos renal e ocular, em comparação ao lúpus de início na vida adulta. Há frequência semelhante na incidência de comprometimento do trato gastrointestinal, cardiovascular, psicose, serosites, artrites e lesões discoides, enquanto os adultos apresentam maior frequência de comprometimento pulmonar, fenômeno de Raynaud e serosites⁽⁶⁾.

2.2 Lúpus Neuropsiquiátrico

O comprometimento do sistema nervoso em pacientes lúpicos, também denominado lúpus neuropsiquiátrico (LESNP), foi descrito inicialmente em 1875 por Hebra e Kaposi⁽²⁴⁾, e abrange ampla gama de manifestações, tanto no SNC, no SNP e no sistema nervoso autonômico. Estas manifestações podem ser causadas diretamente pela atividade do LES ou serem secundárias a comorbidades como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), *diabetes mellitus*, uremia ou infecção. Por definição, para ser considerada como uma manifestação no LES estas outras possíveis causas devem ser cuidadosamente excluídas⁽²⁵⁾.

O LESNP é descrito em 17% a 95 % de todos os pacientes lúpicos^(26, 27). Esta ampla variabilidade traduz diferentes metodologias dos diversos estudos publicados, além da baixa especificidade e falta de consenso entre as classificações disponíveis para a condição⁽²⁸⁾. Pode ocorrer em qualquer momento da evolução da doença, inclusive sendo a sua primeira manifestação, mas quando adequadamente tratada, tende a ter evolução satisfatória^(29, 30). É potencialmente grave e desafiador, especialmente pela dificuldade de diagnóstico, já que não existem disponíveis testes laboratoriais ou de imagem definitivos^(31, 32).

Os critérios de classificação do LES do ACR, publicados em 1971, 1982 e revistos em 1997 incluíram apenas crises convulsivas e psicose na ausência de drogas ou distúrbios metabólicos e/ou distúrbios hidroeletrólíticos^(33, 34). Os publicados em 2012⁽²⁵⁾ incluíram crises convulsivas, psicose, mononeurite múltipla, mielites, neuropatia craniana ou periférica e estado confusional agudo, com necessidade de exclusão de outras causas como infecções, vasculites primárias, diabetes, alterações tóxico-metabólicas, drogas e uremia⁽²⁵⁾. Já os critérios classificatórios publicados pelo *European League Against Rheumatism* (EULAR) e o

ACR em 2019 incluíram o *delirium*, psicose e crises convulsivas(35). As classificações até 2012 são também aplicáveis à população pediátrica^(36, 37).

Em virtude da ampla gama de manifestações neuropsiquiátricas apresentadas pelos pacientes lúpicos, diversos autores vêm, ao longo dos anos, tentando estabelecer uma definição de casos e nomenclatura mais adequada para melhor comunicação entre pesquisadores e profissionais de saúde. Kassan⁽³⁸⁾, Singer⁽³⁹⁾ e Hanly⁽⁴⁰⁾ publicaram classificações, mas falharam em não definir com clareza os sinais / sintomas descritos. Além disso, seus trabalhos não foram validados.

Em 1999 o ACR publicou o "*The American College Of Rheumatology Nomenclature And Case Definitions For Neuropsychiatric Lupus Syndromes*", trabalho no qual são definidas e descritas 12 síndromes do SNC e 7 do SNP(41). Em 2001 estes critérios foram validados e modificados, aumentando a especificidade do diagnóstico de 46% para 93%, com a exclusão de cefaleia, ansiedade, depressão leve, comprometimento cognitivo leve e polineuropatia sem comprovação eletroneurofisiológica⁽⁴²⁾. (Tabela 1)

Tabela 1: Classificações para as manifestações neuropsiquiátricas do Lúpus Eritematoso Sistêmico

Síndromes Neuropsiquiátricas em pacientes com LES segundo o ACR⁽⁴¹⁾		Síndromes Neuropsiquiátricas em pacientes com LES, modificado⁽⁴²⁾	
Sistema Nervoso Central	Sistema Nervoso Periférico	Sistema Nervoso Central	Sistema Nervoso Periférico
Meningite Asséptica	Desordem autonômica	Meningite Asséptica	Desordem autonômica
Doença Cérebro-vascular	Polirradiculopatia desmielinizante inflamatória aguda	Doença Cérebro-vascular	Polirradiculopatia desmielinizante inflamatória aguda
Síndrome Desmielinizante	Mononeuropatia múltipla ou simples	Síndrome Desmielinizante	Mononeuropatia múltipla ou simples
Desordens do movimento (Coréia)	<i>Miastenia gravis</i>	Desordens do movimento (Coréia)	<i>Miastenia gravis</i>
Mielopatia	Neuropatia craniana	Mielopatia	Neuropatia craniana
Crises convulsivas	Plexopatia	Crises convulsivas	Plexopatia
Estado confusional agudo	Polineuropatia	Estado confusional agudo	Polineuropatia – diagnóstico eletroneuromiográfico
Psicose		Psicose	
Distúrbio cognitivo		Distúrbio cognitivo (moderado – grave)	
Desordens do humor		Depressão grave	
Desordem de ansiedade			
Cefaleia			

ACR: American College of Rheumatology

Vários estudos utilizaram estes critérios para descrever a frequência ou prevalência de manifestações do Sistema Nervoso nos pacientes com LES. Poucos foram os estudos na população pediátrica, entre eles a revisão sistemática com meta-análise publicada pelo nosso grupo⁽¹¹⁾, que identificou 29,2% de manifestações neuropsiquiátricas.

O déficit cognitivo (DC) é manifestação descrita tanto na classificação de 1999 quanto na de 2001 (Tabela 1). O termo cognição vem da raiz latina *cognoscere*, que significa "conhecer". É a habilidade para assimilar e processar as informações que recebemos de diferentes meios (percepção, experiência, crenças) para que sejam convertidas em conhecimento. Inclui diferentes processos ou domínios, como percepção, atenção, memória, linguagem, assim como comportamentos físicos e emocionais^(43, 44).

Segundo a definição do ACR⁽⁴¹⁾, o comprometimento cognitivo no paciente lúpico compreende déficits significantes em pelo menos um dos domínios a seguir descritos, em associação ou não a evidências concomitantes de envolvimento do SNC:

- Atenção simples ou complexa
- Memória
- Processamento visual
- Raciocínio e resolução de problemas
- Funções executivas
- Linguagem / fluência verbal
- Velocidade psicomotora.

Para diagnóstico desses déficits a avaliação neuropsicológica é mandatória. Esta avaliação fornece informações únicas e complementares sobre o paciente, com base nas quais devem ser definidos diagnósticos, tratamentos, aconselhamento ou reabilitação^(12, 41, 45).

- **Atenção** é definida como um sistema complexo que possibilita ao indivíduo filtrar informações relevantes, por um período limitado de tempo. Relaciona-se com diversos processos básicos, como, por exemplo, o alerta, a vigília, a seleção sensorial (filtrar, focar ou mudar a seleção do estímulo de forma automática) e a seleção de respostas (controle supervisor, iniciação e inibição). Diversas funções cognitivas dependem de um bom funcionamento da atenção, principalmente a memória⁽⁴⁶⁾.
- **Memória** é a capacidade de adquirir, armazenar e recuperar informações disponíveis. Envolve processos complexos pelos quais o indivíduo codifica,

armazena e recupera informações. É uma das mais complexas e importantes funções cognitivas⁽⁴⁷⁾.

- **Processamento visual ou visoconstrução** é uma habilidade relacionada ao processo de juntar organizadamente estímulos visuais para a formação de um todo. Qualquer comportamento em que a manipulação de elementos gere um produto final seja no âmbito bidimensional ou tridimensional está ligado a essa habilidade⁽⁴⁸⁾.
- **Raciocínio** pode ser definido como exercício da razão pelo qual se procura alcançar o entendimento de atos e fatos, se formulam ideias, se elaboram juízos, se deduz algo a partir de uma ou mais premissas, ou ainda, a atividade mental que, por meio de instrumentos indutivos ou dedutivos, fundamenta o encadeamento lógico e necessário de um processo argumentativo. Entre os seus sinônimos encontramos "inteligência", por sua vez compreendida atualmente como um sistema organizado de habilidades cognitivas que se relacionam entre si⁽⁴⁹⁾.
- A **motricidade**: os movimentos são o principal meio de expressão do comportamento - dos mais básicos (respirar, deglutir) aos mais elaborados (falar, escrever, dançar)⁽⁵⁰⁾.
- As **funções executivas** (FE) são habilidades integradas que capacitam o indivíduo a tomar decisões, avaliar e adequar seus comportamentos e estratégias em direção à solução de problemas. Desta forma, acabam por orientar e gerenciar funções cognitivas, emocionais e comportamentais. Permitem que o indivíduo responda de modo adaptativo a estímulos, que antecipe eventos futuros e mude de planos no decorrer de um processo. As FE são um conjunto complexo de habilidades distintas que se relacionam para o alcance de uma meta. Diversos modelos já foram propostos para explicar a interação entre cada uma destas habilidades. Entre eles podemos citar o de Barkley⁽⁵¹⁾ no qual o controle inibitório regularia quatro habilidades executivas: memória operacional, fala internalizada, autorregulação e reconstituição. Já Seabra e Dias apontam três componentes executivos: controle inibitório, memória operacional e flexibilidade cognitiva^(46, 52, 53).
- A **linguagem** é definida a partir de aspectos biológicos e sociais, que exprimem seu caráter essencial de favorecer a adaptação do indivíduo ao

ambiente. No contexto da neuropsicologia, a avaliação da linguagem não pode ser dissociada de componentes linguísticos, cognitivos e sociais. O componente cognitivo refere-se à transformação dos múltiplos *inputs* do ambiente em conhecimento, à organização, ao armazenamento, à recuperação e à transformação. O componente linguístico diz respeito aos aspectos fonológicos e sintáticos, organizados segundo regras e aos aspectos semânticos e pragmáticos; diz respeito ao conteúdo léxico e dos discursos. O uso da linguagem é organizado segundo regras sociais que fornecem indicações sobre práticas sociais. O modo como atos de fala são expressos e percebidos são consequências de construtos sociais. A descrição das alterações dos processos de compreensão e produção da linguagem oral e escrita constituiu o eixo central da avaliação deste domínio⁽⁵⁴⁾.

O paciente com LES tem maior risco de desenvolver DC, quando comparado a indivíduos saudáveis (risco relativo de 2,8) ou com diagnóstico de artrite reumatoide (risco relativo 1,8)⁽⁵⁵⁾. O desenvolvimento cognitivo é complexo em indivíduos saudáveis, e em crianças e adolescentes com LESJ há um maior risco de comprometimento deste processo. Apesar de o crescimento cerebral estar quase completo aos cinco anos de idade, a mielinização é um processo longo e lento, que continua ao longo das segunda e terceira décadas de vida. A extensão da mielinização se correlaciona com a maturação de funções cognitivas, que não está completa até o final da adolescência ou início da vida adulta. O processo inflamatório crônico associado ao lúpus pode comprometer o desenvolvimento neuronal fisiológico. Consequentemente, crianças e adolescentes com LESJ têm maior risco de apresentarem retardo em seu desenvolvimento e comprometimento da capacidade cognitiva^(56, 57).

A incidência da DC no LES de início na vida adulta está estimada em 38%, com variação de 3 - 81%(55) e 32,9% (16,1 - 55,7) no LESJ(11). Essa ampla variabilidade deve-se a heterogeneidade dos estudos, que avaliaram populações bem distintas e utilizaram diferentes métricas para determinação do DC. A maior parte dos pacientes apresenta padrão flutuante e evanescente da disfunção cognitiva, apenas a minoria evoluindo com declínio progressivo^(55, 58). Ceccarelli *et al.*⁽⁵⁹⁾ descreveram em uma coorte de pacientes lúpicos com doença iniciada na vida adulta, comprometimento inicial de memória de 20%, do processamento visuo-espacial de 15%, 23% da função executiva, 20% de raciocínio e 10% de atenção. Após 10 anos de seguimento os números foram: 10%, 10%, 12%, 12% e 2%, respectivamente. Em estudo realizado na Argentina, Dorman *et al.*⁽⁶⁰⁾ avaliaram 84 pacientes

com LES de início na vida adulta com relação à velocidade de processamento, memória, fluência verbal e visuoconstrução e encontraram comprometimento de 36%, 42%, 21% e 20 % respectivamente. Estudo anteriormente realizado no Serviço de Reumatologia do HC-UFG/EBSERH com pacientes com diagnóstico de LES na vida adulta, evidenciou uma incidência de 72,2% de DC classificado com leve a moderado, com 20,4% de comprometimento das FE⁽⁶¹⁾.

Trabalho realizado com indivíduos de 10 a 21 anos mostrou 7,3 e 64,3% de comprometimento cognitivo, dependendo do método utilizado e descreveu a maior frequência de comprometimento dos domínios função executiva e velocidade psicomotora⁽⁶²⁾. Frittoli *et al.*⁽⁶³⁾ ao avaliarem pacientes com LESJ no interior do estado de São Paulo, Brasil, identificaram DC em 41,14% deles, com pior desempenho escolar em matemática. O comprometimento cognitivo foi relacionado à precocidade do início da doença, e não relacionado ao índice de atividade de doença. Em trabalho semelhante Zelko *et al.*⁽⁶⁴⁾ também evidenciaram desempenho escolar inferior aos seus pares em pacientes com LESJ, a despeito de avaliações cognitivas semelhantes entre os dois grupos.

2.2.1 Etiopatogenia do Lúpus Neuropsiquiátrico

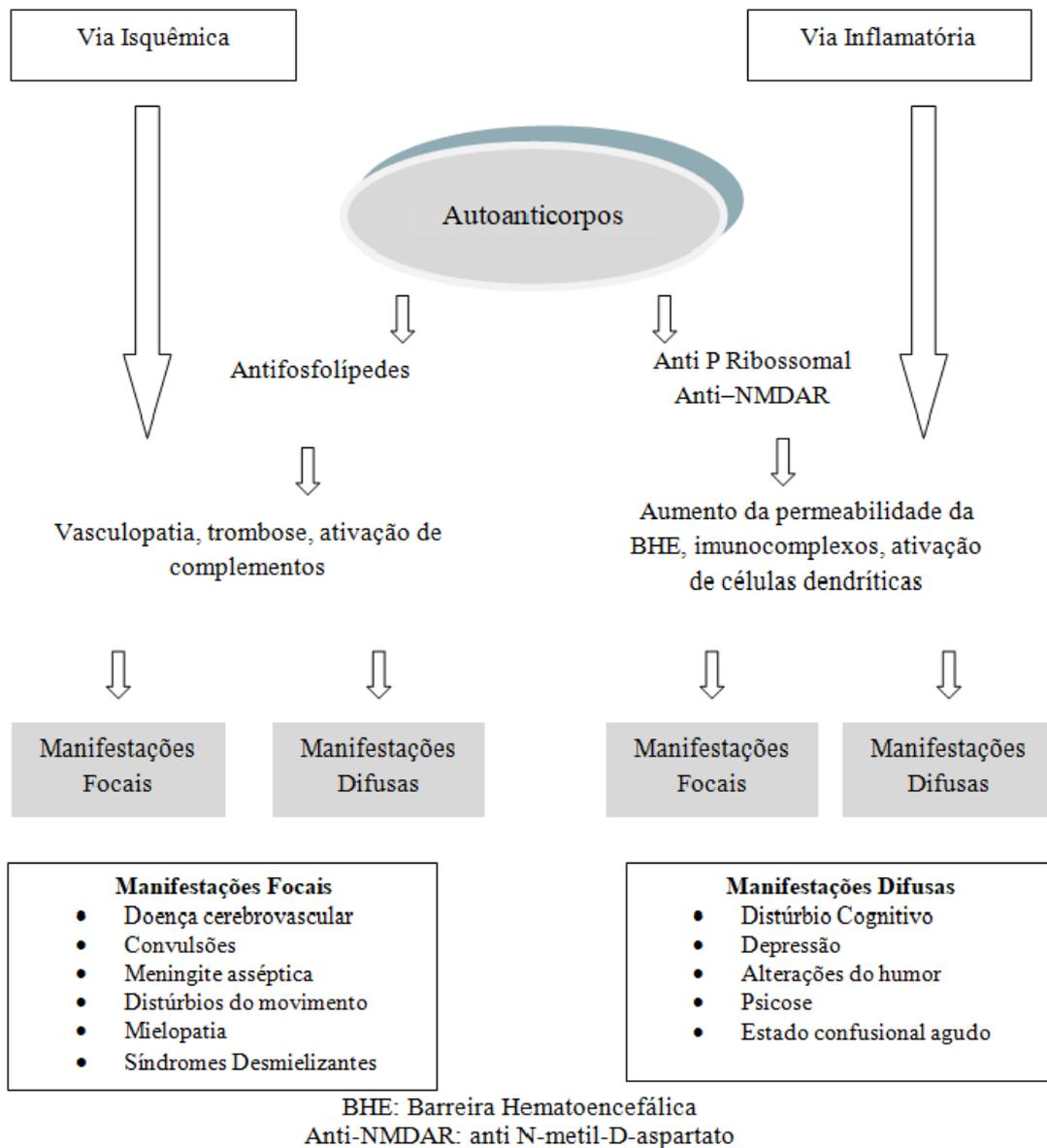
As manifestações clínicas do comprometimento do SNC no LES podem ser divididas em focais (doença cérebro vascular, convulsões meningite asséptica, distúrbios do movimento, mielopatia e síndrome desmielinizante) ou difusas (distúrbio cognitivo, depressão, alterações do humor, psicose, estado confusional agudo). Classicamente, as manifestações focais podem ser detectadas com técnicas de ressonância magnética (RM) e refletem, usualmente, vasculopatia cerebral, trombozes e ativação do complemento, muitas vezes correlacionada com a presença de anticorpos antifosfolípedes^(14, 65). Necropsias cerebrais de pacientes lúpicos corroboram esses achados⁽⁶⁶⁾. Já a origem dos sintomas difusos é mais difícil de ser identificada e parece ser causada por processos inflamatórios secundários a presença de auto-anticorpos intratecais, imunocomplexos, produção de interferon alfa entre outros mediadores inflamatórios⁽⁶⁷⁾.

A patogênese do LESNP continua pobremente compreendida, pela complexidade dos mecanismos envolvidos e pela dificuldade de acesso ao tecido cerebral *in-vivo*. Historicamente a ruptura da barreira hematoencefálica (BHE) foi o primeiro mecanismo patofisiológico descrito para a gênese do LESNP, com a identificação de IgG, albumina e citocinas inflamatórias no líquido não só dos pacientes lúpicos, mas também em modelos

animais^(68, 69) . BHE é um termo utilizado para descrever a propriedades únicas da microvasculatura do SNC. Os vasos do SNC são contínuos e não fenestrados. Apresentam estrutura morfológica que resulta regulação rigorosa do movimento de moléculas, íons e células entre o sangue e o SNC. A manutenção da integridade da BHE é crítica para a manutenção da homeostase cerebral⁽⁷⁰⁻⁷²⁾. Nos últimos anos mais estruturas cerebrais têm sido reconhecidas como barreiras do SNC, incluindo a Barreira Sangue - Líquido cefalorraquidiano (BSLCR), que é considerada a barreira natural entre a circulação e o líquido. Portanto, a presença de mediadores inflamatórios no SNC pode ser também ser explicada por lesão da BSLCR ao invés de uma alteração global da BHE⁽⁷²⁾.

Diversos auto-anticorpos envolvidos com as manifestações clínicas do LESNP foram identificados: os antifosfolípedes (anticardiolipinas, β 2 glicoproteína, anticoagulante lúpico), que acredita-se estejam diretamente implicados com manifestações focais do LESNP via tromboes mediadas por auto-anticorpos; anti - N - metil D aspartato (anti NMDAR) e anti P ribossomal tem como alvo específico estruturas cerebrais parenquimatosas e podem explicar alguns casos de manifestações neuropsiquiátricas difusa em pacientes com LES. A anti aquaporina 4 é associada a desmielinização na neuromielite óptica e pode ser encontrada em pacientes lúpicos sem manifestação do SNC. Há ainda muitas perguntas a serem respondidas, tais como os mecanismos de ação de cada um dos auto-anticorpos, a rota estabelecida por eles para sua penetração no SNC, o papel dos leucócitos, a contribuição das citocinas e na neutotoxicidade e mais importante, a função de cada um destes fatores em cada forma de apresentação do LESNP⁽⁶⁵⁾ (Figura 1).

Figura 1: Sumário dos mecanismos que contribuem para a gênese do lúpus neuropsiquiátrico.



Fonte: Adaptado de Hanly et al.(73).

2.2.2 *Imagens no lúpus neuropsiquiátrico*

A integridade funcional do cérebro pode ser sistematicamente avaliada com os testes neurocognitivos(12, 73), e uma grande variedade de técnicas de imagem, tanto morfológicas quanto funcionais, que vêm sendo utilizadas em tentativas de correlacionar as alterações e superar as dificuldades diagnósticas do comprometimento LESNP^(13, 74-76).

A RM é, na prática clínica, o padrão ouro para exames de imagem em pacientes com LES e manifestações do sistema nervoso. No entanto, alterações à RM são observadas em 19-70% dos pacientes com LES e ocorrem tanto em pacientes com manifestações

neuropsiquiátricas quanto em pacientes assintomáticos. A RM estrutural e suas técnicas avançadas, incluindo a RM funcional, são úteis na diferenciação entre anormalidades funcionais, reversíveis, daquelas alterações estruturais, geralmente irreversíveis⁽⁷⁷⁾. (Tabela 2).

Tabela 2: **Técnicas de neuroimagem úteis para o estudo de pacientes com lúpus neuropsiquiátrico.**

Técnica	Base	O que mede	Achados comuns	Comentários
Tomografia computadorizada (TC)	Raios X	Absorção de raios X pelos diferentes tecidos	Atrofia, infartos, calcificações, hemorragia, edema, abscesso, meningite.	Útil na emergência, mas de baixa especificidade.
Ressonância magnética (RM)	Ondas de radiofrequência emitidas pelo alinhamento dos prótons de hidrogênio quando submetidos ao campo magnético.	Sinal emitido pelo próton de hidrogênio dos tecidos biológicos.	Lesões na substância branca subcortical - pequenos infartos, secundários a alterações vasculares, atrofia cortical, alterações na substância branca periventricular, dilatações ventriculares, infartos.	Mais sensível que a TC, considerado o padrão ouro das imagens anatômicas.
Ressonância magnética funcional (RMf)	Diferenças nas propriedades ferromagnéticas do sangue.	Detecta variações no fluxo sanguíneo em resposta à atividade neural produzindo uma medida indireta de sua atividade para avaliar a função cerebral	Identifica distúrbios das funções motoras. Padrões alterados de ativação cortical das áreas motoras nas regiões frontal, parietal e no sistema visual forma observadas em pacientes lúpicos.	Uso principalmente em pesquisas; Potencial biomarcador de imagem para o envolvimento do SNC no Lúpus.
Imagem de transferência de magnetização (MTI)	Técnica da RM em que um pulso de ressonância é aplicado para saturar parcialmente as macromoléculas antes de formar imagem.	Mede a taxa de transferência de magnetização (MTR), que reflete a quantidade de magnetização transferida entre componentes líquidos e semissólidos do tecido. Esta técnica permite estimar a fração de prótons ligados, a correlação com conteúdo macromolecular e ajuda a estimar a presença de proteínas e lipídios no tecido cerebral.	Anormalidades no parênquima cerebral, atrofia.	Estudos sugerem que a técnica possa distinguir a doença neuropsiquiátrica crônica da aguda e monitorar ensaios clínicos de tratamento. Permite a quantificação do dano estrutural; Difícil padronização da quantificação entre os diversos centros.

Técnica	Base	O que mede	Achados comuns	Comentários
Imagem ponderada em difusão (DWI)	Técnica da RM	Avalia o movimento randômico das moléculas de água em determinado voxel de tecido.	Padrões de difusão anormal têm sido observados na desmielinização em pacientes lúpicos;	Alterações encontradas podem significar dano pré-clínico; Pacientes lúpicos podem apresentar múltiplos infartos devido aos eventos isquêmicos e a DWI é capaz de determinar se é agudo, subagudo ou crônico.
Imagem de tensor de difusão (DTI)	Tipo especial de difusão (DWI) utilizado para mapear a substância branca, baseado na difusão anisotrópica da água que se difunde mais rapidamente na direção alinhada com a microestrutura e mais lentamente à medida que se move perpendicularmente à esta direção.	Difusão da água - Esta técnica permite estimar a magnitude e direção de moléculas de água na microestrutura dos tractos cerebrais e avalia as conexões entre regiões do cérebro.	Informações sobre lesões da substância branca	Pode ser útil na elucidação da doença difusa do SNC do paciente lúpico, especialmente no distúrbio cognitivo
Espectroscopia por RM	Técnica que utiliza os mesmos princípios da RM	Informações sobre o perfil bioquímico do parênquima cerebral	Identifica mielinização e desmielinização, inflamação, gliose.	Mais sensível que a RM convencional na detecção de lesão ou disfunção neuronal no paciente lúpico.
Tomografia computadorizada com emissão de fóton único (SPECT)	Raios Gama	Captação de radiação emitida pelo radiofármaco administrado ao corpo humano.	Áreas disseminadas de hipoperfusão, especialmente em lobos frontal e temporal	Mais sensível que a RM
Tomografia com emissão de pósitrons (PET)	Aniquilação de pósitrons com formação de raios gama.	Relacionado à captação de glicose cerebral quando se utiliza o 18F-FDG como marcador.	Hipometabolismo parieto-occipital, temporais, fronto-parietais e regiões centrais.	Importante em pesquisa. Apresenta custo elevado dificultando, atualmente, seu uso em larga escala. Este cenário vem, no entanto, alterando-se rapidamente.

Fonte: Adaptado de Appenzeller et al.⁽⁷⁸⁾.

2.2.2.1 A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT)

A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) é uma técnica de imagem funcional em medicina nuclear, que fornece in vivo avaliação de processos metabólicos. Baseia-se na detecção, em coincidência de dois fótons de 511 KEV emitidos a $180 \pm 0,5^\circ$ um do outro, consequentes da aniquilação de um pósitron, emitido por um radioisótopo, por um elétron.

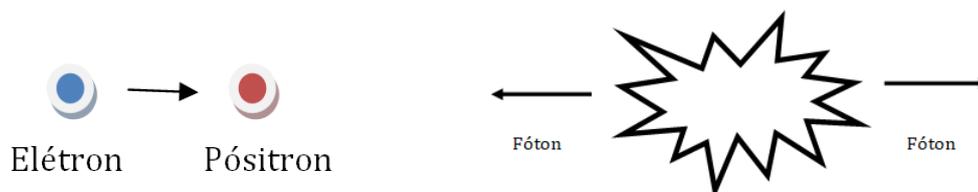


Figura 2: Mecanismo de produção de fótons

Entre os emissores de pósitrons destacam-se flúor-18, o carbono-11, o nitrogênio-13 e o oxigênio-15. Estes radioisótopos podem ser marcados com uma variedade de moléculas cujo objetivo é carregá-las para os locais desejados no corpo humano. Um radioisótopo marcado com uma molécula é chamado radiofármaco. Eles se dividem em duas classes, direcionados para diagnósticos ou terapias. Um exemplo clássico de radiofármaco para terapia é o iodo-131, na forma de iodeto de sódio, utilizado no tratamento da neoplasia de tireoide. Na área diagnóstica, o [18F]FDG, um análogo da glicose, denominado Fluorodesoxiglicose, é a substância mais frequentemente utilizada em todo o mundo.

A [18F]FDG, um radiofármaco com a meia vida de 109,8 minutos (ou seja, a cada 109,8 minutos sua radioatividade cai pela metade) é transportada para o interior da célula pelos transportadores de glicose (GLUT-1 à GLUT-7, GLUT-10 à GLUT-12), de forma análoga à glicose. Após a primeira fase da glicólise o 18F-FDG-6-fosfato que permanece nas células e não é metabolizado, mantendo-se no tecido por várias horas. Desta forma, células com alta ou baixa captação de glicose podem ser diferenciadas das células com atividade metabólica normal. Sua biodistribuição tem particular incidência nos tecidos cerebral, cardíaco pulmonar e hepático. A eliminação do [18F]FDG é renal⁽⁷⁹⁾.

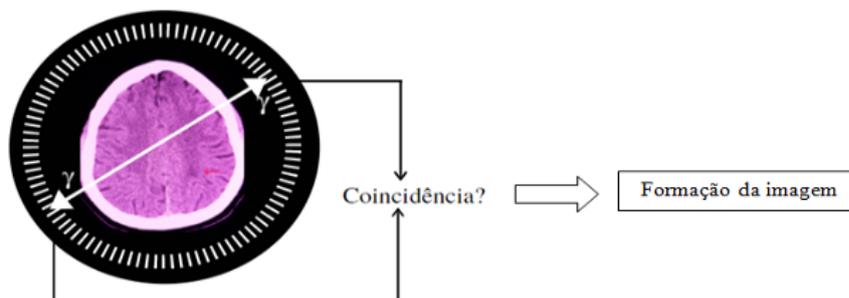


Figura 3: **Mecanismo de Formação de imagem no PET-CT.**

Os detectores do tomógrafo PET são desenhados com o objetivo de captar, em coincidência, a radiação gama produzida pela aniquilação dos pósitrons, que através de um software formam uma imagem. Nos tomógrafos PET-CT esta imagem é fundida com a imagem de CT, gerada por outro conjunto de anéis incorporado ao equipamento. Ou seja, o equipamento PET-CT é formado por dois conjuntos de anéis. Um que captará a radiação gama (PET) e o outro que gerará os raios-x (CT) A fusão do PET com a tomografia computadorizada tem vantagens como: alterações funcionais podem ser localizadas com precisão, uma hipercaptação benigna de um traçador não específico como o [18F]FDG pode ser distinguido de hipercaptação patológica, pela correlação anatômica fornecida pela TC ⁽⁸⁰⁾.

O PET-CT cerebral com [18F] FDG pode ser uma ferramenta útil no diagnóstico do LESNP considerando-se que as alterações bioquímicas usualmente precedem as alterações estruturais na maioria das doenças, inclusive no LES. É a única técnica quantitativa de imagem, capaz de estimar o consumo de glicose em áreas cerebrais, fornecendo evidências da distribuição espacial da deterioração neuronal, graças a variação da captação de [18F]FDG nessas áreas(28). Não diferencia, no entanto, lesões crônicas das lesões ativas^(28, 81, 82).

Os achados mais frequentes ao PET-CT com [18F]FDG em pacientes lúpicos são hipometabolismo nas regiões parietais, temporais, fronto-temporais e regiões centrais^(81, 83, 84). Há descrições, também de áreas de hipercaptação. Ramage et al.⁽⁸⁵⁾ descreveram áreas de hipercaptação em substância branca do lobo frontal, temporal e límbico, enquanto Mackay *et al.*⁽⁸⁶⁾ descreveram hipercaptação no hipocampo, córtex órbito-frontal, putamem posterior e globo pálido. A redução do metabolismo pode ser secundária à atrofia ou infarto cerebral, à redução da densidade neuronal ou ainda à redução da perfusão cerebral, enquanto o aumento do metabolismo pode ser interpretado como inflamação aguda, representar uma resposta compensatória ao dano neuronal, ou ambas⁽⁸⁷⁾.

2.3 Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico

A Organização Mundial da Saúde (OMS), desde 1947, define saúde como o "estado completo de bem estar físico, mental e social e não apenas como a ausência de doença ou enfermidade⁽⁸⁸⁾", e acredita-se que um indivíduo saudável desfrute de qualidade de vida satisfatória. Trata-se de um conceito muito amplo que engloba saúde física, estado psicológico, grau de independência, relacionamento social, crenças, relação com o meio ambiente, ganho financeiro e liberdade. O conceito de qualidade de vida (QV), definido pela OMS como a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto de sua cultura e no sistema de valores em que vivem, em relação a expectativas, padrões e preocupações, tem despertado a atenção de muitos pesquisadores⁽⁸⁹⁾. O termo QV começou a ser utilizado nos Estados Unidos após a Segunda Guerra Mundial, com o intuito de descrever o efeito gerado pela aquisição de bens materiais (tecnologia) na vida das pessoas. Somente alguns anos mais tarde, passou a ser considerado como parâmetro a ser valorizado, com o objetivo de captar avanços nas áreas de educação e saúde. Na literatura médico-social, tem sido relacionado com uma variedade de termos, incluindo satisfação com a vida, autoestima, bem-estar, felicidade, saúde, valor e significado da vida, estado funcional e ajustamento⁽⁹⁰⁾.

Escalas de QV relacionadas à saúde (QVRS) medem alterações na função física, aspectos funcionais, psicológicos e sociais, bem como refletem a percepção pelo paciente de seu estado de saúde. A maioria dos instrumentos para a avaliação da QVRS é formada por um número de itens ou questões, agrupados em domínios ou dimensões. Um domínio se refere à área do comportamento ou da experiência a ser avaliado. Os instrumentos de avaliação de QVRS podem ser genéricos ou específicos para determinada doença⁽⁹⁰⁾. Entre os instrumentos genéricos dispomos do WHOQOL-bref (World Health Organization Quality of Life instrument - short version). Desenvolvido pela OMS, uma versão mais curta e mais facilmente aplicável do WHOQOL-100 (World Health Organization Quality of Life Instrument), é considerado uma avaliação sólida e culturalmente válida da QVRS⁽⁹¹⁾. Dentre as escalas específicas para o LES, dispomos do SLEQUOL (Systemic Lupus Erythematosus Quality of Life Questionnaire). Ambos são instrumentos validados, inclusive para países de língua portuguesa^(92, 93). Não há dados normativos descritos para ambas as escalas.

Diversos autores descrevem o comprometimento da QVRS, tanto dos pacientes com LES⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾ quanto do paciente com LESJ⁽⁹⁷⁻⁹⁹⁾, com relações conflitantes com atividade de doença e dano acumulado.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos principais

- Descrever as alterações neurocognitivas dos pacientes com diagnóstico de LESJ e seu impacto na qualidade de vida dos pacientes
- Avaliar a associação das alterações morfofuncionais encontradas no PET-CT do encéfalo com a avaliação neurocognitiva dos pacientes.

3.2 Objetivos secundários

- Determinar a frequência e o padrão das alterações morfofuncionais advindas do PET-CT.
- Estudar a associação das alterações neurocognitivas com:
 - A avaliação de atividade do LES nos 10 dias anteriores à consulta
 - Com os danos associados à doença
 - Com a dose acumulada de prednisona.
- Avaliar a qualidade de vida em adultos jovens com diagnóstico de LES juvenil.

4 JUSTIFICATIVA

O comprometimento cognitivo é uma manifestação frequente entre os pacientes lúpicos, com comprometimento relatado na QVRS. Estudos na população adulta são facilmente encontrados na Literatura, no entanto, trabalhos realizados com pacientes com LESJ são escassos, apesar de estes dados serem fundamentais para o delineamento desta população, identificação de lacunas do conhecimento sobre o tema e programação das ações necessárias para a boa condução destes indivíduos.

A partir de uma hipótese de que as alterações neurocognitivas no LESJ são relacionadas a alterações morfofuncionais e têm impacto na QVRS destes pacientes, o objetivo deste estudo é avaliar a cognição de pacientes adultos jovens com diagnóstico de LESJ, correlacionando o DC identificado a partir de extenso estudo neurocognitivo, abrangendo todos os domínios cognitivos citados pelo ACR como possivelmente relacionados ao LES, com imagens moleculares obtidas por [18F]FDG PET-CT, visando colaborar no estabelecimento de um biomarcador diagnóstico e prognóstico nestes pacientes. Paralelamente, avaliou-se o impacto do DC na QVRS destes indivíduos.

5 PACIENTES E MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo

Estudo analítico, observacional, transversal.

5.2 População do estudo

Foram convidados para participar do estudo pacientes com diagnóstico de LES, classificados de acordo com os critérios de 1997⁽³⁴⁾ e 2012 - *The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)*⁽²⁵⁾. Os pacientes foram selecionados no período de agosto de 2013 e setembro de 2015, de maneira consecutiva, conforme os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMG (CAAE: 02698712.5.0000.5149) (ANEXO A).

5.3 Critérios de inclusão

- Diagnóstico de LESJ, segundo os critérios de 1997⁽³⁴⁾ e 2012⁽²⁵⁾, em acompanhamento regular no Ambulatório de Reumatologia do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais /Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (HC-UFMG / EBSEH).
- Ter mais de 18 anos de idade à avaliação do estudo.

5.4 Critérios de exclusão

- Incapacidade para responder aos questionários da pesquisa
- Grávidas, com suspeita de gestação ou amamentando
- Histórico de neoplasias
- Infecções agudas do último mês e crônicas dos últimos seis meses
- Diagnóstico de *Diabetes Mellitus*.

5.5 Cálculo amostral

Trata-se de uma amostra de conveniência uma vez que pacientes com diagnóstico de LESJ são incomuns na população. Todos os pacientes do serviço que preenchiam os critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo.

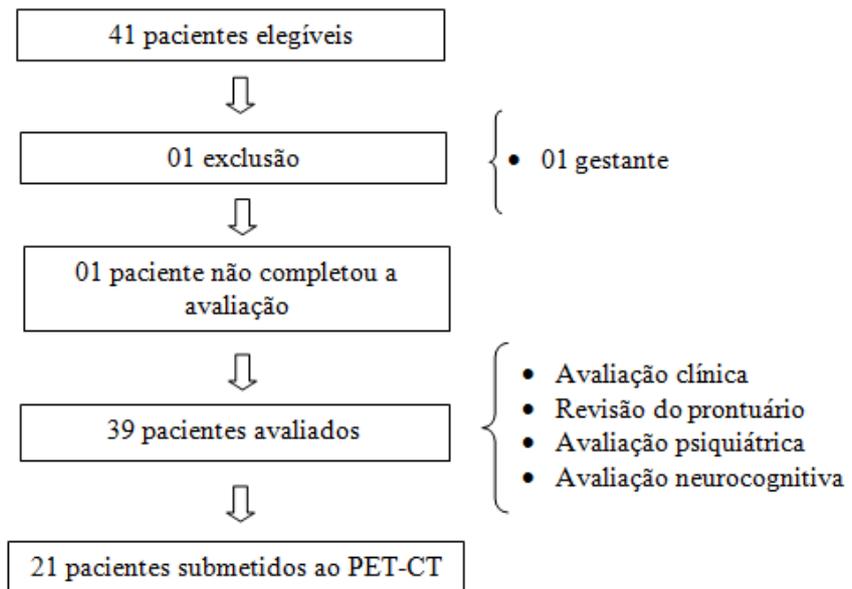


Figura 4: Fluxograma de seleção e avaliação dos pacientes da pesquisa.

5.6 Grupo Controle

O grupo controle dos pacientes submetidos ao PET-CT, necessário para a avaliação pelo *Statistical Parametric Mapping* (SPM8), consistia de 20 mulheres, as mesmas estudadas em pesquisa sobre a atividade da gordura marrom em pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos, realizado na Universidade Federal de Minas Gerais, com aprovação pelo Comitê de Ética desta instituição, Protocolo: 17127713.2.0000.5149⁽¹⁰⁰⁾. Houve pareamento por sexo ($p=0,232$), mas não pareamento por idade. A mediana de idade do grupo controle foi de 34,2 anos (19,8 – 45,0), enquanto a do grupo estudado foi de 21,47 (18,1-35,7) $p=0,000$.

5.7 Métodos

Após a assinatura do termo de consentimento esclarecido (APÊNDICE 1) os 39 pacientes selecionados, avaliados entre agosto de 2013 e setembro de 2015, foram submetidos a:

- Consulta médica com avaliação da atividade da doença pelo:
 1. **SLEDAI 2K** - O Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI 2 K) tem sido utilizado para avaliação de atividade de doença em vários centros, com bons resultados quanto à validade e à reprodutibilidade. Inclui, em sua constituição, parâmetros laboratoriais e clínicos. Avalia a atividade de doença nos 10 dias anteriores à avaliação. Escores superiores a 8 indicam doença ativa^(90, 101, 102) (ANEXO B)
- Avaliação psiquiátrica, com avaliação geral e de QVRS geral, realizada pelo médico psiquiatra SLCS.
 1. **MINI Plus**: O MINI é uma entrevista diagnóstica padronizada breve (15-30 minutos), compatível com os critérios do DSM-III-R/IV e CID-10, que é destinada à utilização na prática clínica, na pesquisa em atenção primária e em psiquiatria. Pode ser utilizada por clínicos após um treinamento rápido (de 1 a 3 horas). A versão Plus do MINI, mais detalhada, gera diagnósticos positivos dos principais transtornos psicóticos e do humor do DSM-IV^(103, 104). (ANEXO C)
 2. **WHOQOL - bref**: O WHOQOL-100 é fruto de um projeto desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde⁽¹⁰⁵⁾ para avaliação da QVRS. Em 1998 foi revisto e criado o WHOQOL-bref, composto por 26 itens⁽¹⁰⁶⁾, que abrangem quatro domínios da QVRS: físico, psicológico, relações sociais e ambiente. A versão reduzida do WHOQOL, o WHOQOL-bref, é uma alternativa válida e factível na prática clínica. O instrumento foi traduzido e validado para o português⁽⁹²⁾. Para análise do WHOQOL-bref, utilizou-se planilha excel, conforme publicado por Pedroso *et al.*⁽¹⁰⁷⁾. Para a avaliação, considera-se que quanto maior a nota, melhor a QVRS percebida pelo avaliado. (ANEXOS D e E)
- Avaliação psicológica, com aplicação de testes neurocognitivos e questionários para classificação socioeconômica e QVRS específica, realizado pela psicóloga KCPS.

1. **Teste dos cinco dígitos:** É um teste utilizado para avaliação do controle atencional por meio do paradigma de interferência que contém números e quantidades. O examinado deve ler os números ou contar a quantidade de asteriscos ou dígitos conforme a parte do teste. É dito para o indivíduo fazer o que se pede do modo mais rápido e acurado possível. Autocorreções são permitidas. O manual da versão brasileira apresenta dados normativos para a população brasileira com base em uma amostra de 1033 participantes com idades entre 6 e 92 anos, divididos em faixas etárias mais específicas. Quanto maior o tempo gasto na execução do teste, pior o desempenho do participante⁽¹⁰⁸⁾. O Teste dos Cinco Dígitos é também utilizado para avaliação das Funções Executivas. Seu objetivo é a avaliação do controle inibitório. Tem importante papel por minimizar os efeitos de classe social e educação, permitindo a exploração do processo mental e controle atencional⁽⁴⁶⁾.
2. **Teste dos nove pinos:** Avaliação da motricidade manual e velocidade de execução de movimentos que exige motricidade manual fina. Para sua aplicação é necessário plataforma-estojo de madeira que consiste de espaço para guardar pinos, também confeccionados de madeira e uma plataforma com nove buracos, folha de registro e cronômetro. O examinado deve inserir os pinos nos espaços da plataforma. Inicialmente são realizados dois ensaios com a mão dominante, seguidos de dois ensaios com a mão não dominante. O examinador deve registrar o tempo gasto em cada ensaio e fazer a média dos tempos de execução para cada mão. E score do teste é dado pelo tempo gasto para a execução da tarefa. Quanto menor o tempo gasto na execução do teste, melhor o desempenho do participante^(109, 110).
3. **Teste de Aprendizagem Auditivo-verbal de Rey (RAVLT)** - É um teste de domínio público e de fácil aplicação que objetiva avaliar a memória recente, a aprendizagem, a inferência a retenção e a memória de reconhecimento. Os participantes são apresentados a uma lista de 15 palavras (Lista A), a qual é repetida cinco vezes e deve ser memorizada, e uma lista de interferência (Lista B) também constituída de 15 palavras, mas apresentada uma única vez. Este teste possui normas para crianças de seis anos até idosos de 89 anos e possui versões traduzidas para diversas línguas: francês, inglês, alemão, holandês, espanhol, hebraico e português. Quanto maior a pontuação do avaliado, melhor seu desempenho^(111, 112).

4. **Bateria de Avaliação Frontal (FAB):** É uma bateria de testes de rasteio com seis provas. Avalia o pensamento abstrato (prova de semelhanças), flexibilidade mental (fluência fonêmica), programação motora (série motora de Lúria), sensibilidade a interferência (instruções antagônicas), controle inibitório (*go-no-go*) e independência do meio (supressão do comportamento de preensão). Cada prova corresponde a uma atividade controlada pelo lobo frontal, adequando-se a FAB, portanto, a detecção de disfunções executivas - déficit das funções cerebrais essenciais para o comportamento dirigido, flexível e adaptativo, especialmente em situações novas. Sua aplicação dura em torno de 10 minutos. O escore total é obtido somando-se a nota em cada um dos subtestes. Quanto maior o escore, melhor o desempenho no teste^(113, 114).
5. **Figura Complexa de Rey:** É um teste que avalia as habilidades visoconstrutivas solicitando-se ao examinado a copiar uma figura complexa, composta por diversas formas geométricas. Abrange também outras funções cognitivas como a capacidade de planejamento e memória episódica. O indivíduo deve realizar a cópia de uma figura geométrica complexa e abstrata da melhor forma possível, mantendo os detalhes e as proporções(48). A pontuação é concedida considerando a posição e o formato dos grafo elementos corretamente localizados e corretamente construídos. O teste pode ser aplicado em indivíduos dos 6 aos 93 anos⁽¹¹⁵⁾.
6. **Teste de Matrizes de Viena (WMT-2 (QI))** - É um instrumento de avaliação da inteligência geral construído segundo o modelo de Rasch (análise pela Teoria de Resposta ao Item - TRI), que traz como benefício a possibilidade de medir a inteligência por tarefas livres de influências culturais, resultando em uma medida do Quociente de Inteligência (QI) em um tempo bastante reduzido, quando comparado aos testes de inteligência multidimensionais. É composto por 18 problemas de raciocínio matricial, cada qual com oito opções de resposta, sendo apenas uma correta. O avaliado deve escolher a resposta que considera mais apropriada em cada problema, atingindo uma pontuação final que informa o seu nível intelectual global. É objetivo, de fácil e rápida aplicação. Não exige habilidades de natureza verbal por parte do sujeito para a resolução de suas tarefas⁽¹¹⁶⁾.
7. **Teste de Nomeação do Laboratório de Investigações Neuropsicológicas (TN_LIN):** Este teste de nomeação consiste-se em um conjunto de imagens

em preto e branco que o paciente deve nomear. Os estímulos em si e a quantidade de itens varia em função da versão adotada. Foi proposto por Malloy-Diniz e colaboradores⁽¹¹⁷⁾ como um teste de nomeação simples e adaptado ao contexto brasileiro, contando com estímulos de alta frequência no português. O teste é particularmente útil na avaliação de pré-escolares, crianças e idosos. O teste é dividido em três etapas, nomeação de substantivos (40 itens), verbos/ações (10 itens) e profissões (15 itens). Para cada resposta correta ou para as alternativas que constam no protocolo de aplicação, o avaliado recebe um ponto. Na etapa de nomeação de verbos/ações, caso o paciente descreva o gesto (ela está passando roupa), as respostas devem ser cotadas como corretas⁽¹¹⁸⁾.

8. **Escala Geral de Atividades de Vida Diária (GADL):** A avaliação das atividades de vida diária, AVDs, é um componente essencial do exame neurocognitivo. As AVDs podem ser definidas como o conjunto de atividades que é esperado que a maioria dos pacientes realize, em uma determinada cultura. São comumente divididas em AVDs básicas (relacionadas ao autocuidado) e AVDs instrumentais (relacionada à manipulação de instrumentos e realização de práticas culturais comuns a determinada época. A Escala Geral de Atividades de Vida Diária - GADL ⁽¹¹⁹⁾ foi desenvolvida com o intuito de reunir as AVDs mais avaliadas no contexto brasileiro, além de estabelecer um critério de pontuação unificado para todas as atividades. Os itens da escala contemplam três conjuntos de atividades de vida diária: autocuidado (AVDs básicas), atividades domésticas (AVDs instrumentais) e atividades complexas (AVDs instrumentais). É um instrumento de aplicação relativamente rápida e simples e permite a coleta de dados úteis na avaliação funcional do paciente. Cada item da escala é pontuado como independente, parcialmente dependente, e dependente para realização das atividades (2,1 e 0, respectivamente): quanto maior a pontuação, maior o grau de independência de indivíduo avaliado⁽¹²⁰⁾.
9. **SLEQOL:** O SLEQOL foi proposto por Leong *et al.*⁽¹²¹⁾, validado inicialmente em língua inglesa e posteriormente em português⁽⁹³⁾. É composto por 40 itens divididos em seis domínios: físico, atividade ocupacional, sintomas, tratamento, humor e autoimagem. Em cada domínio os escores variam de 1 a 7. Quanto mais alto for o escore, que varia de 40 a 280, pior é a avaliação da QV. (ANEXO F)

10. **CRITÉRIO BRASIL:** O Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB) ou simplesmente Critério Brasil é um padrão de classificação socioeconômica, realizada com base nos domicílios. Foi desenvolvido pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) com base no indicador de segmentação econômica, criado pela Associação Brasileira de Anunciantes no final da década de 1960. Desde 2003 já foram lançadas mais de 10 versões do CCEB, que incorporam as mudanças na sociedade, avanços tecnológicos e hábitos de consumo. Leva em conta aspectos como a estrutura física da residência, a escolaridade do chefe da família, a presença de funcionários domésticos e quantifica os bens de consumo. O Critério Brasil possui uma precisão mais apurada para definição de classe social. Os valores de corte para as classes sociais foram ⁽¹²²⁾:

Tabela 3: Pontos de corte do Critério Brasil

CLASSE	PONTUAÇÃO	FAIXA DE RENDA (Salários mínimos)
A1	42-46	>30
A2	35-41	20-30
B1	29-34	15-20
B2	23-28	10-15
C1	18-22	7 - 10
C2	14-17	4 - 7
D	8-13	2-4
E	0-7	<2

SM: R\$350,00 (2008)

- Revisão do prontuário médico:
 1. 1. Preenchimento de protocolo criado para a pesquisa, com avaliação das características clínicas de cada paciente e as manifestações neuropsiquiátricas ocorridas durante o seguimento clínico. (APÊNDICE 2)
 2. Cálculo da dose acumulada de prednisona
 3. **SLICC/ACR DI:** O *Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index* aborda 12 sistemas orgânicos que detectam danos permanentes ocorridos nos pacientes, a despeito de sua causa, decorrentes da atividade da doença, do seu tratamento ou ainda de doenças intercorrentes, como neoplasias ou diabetes. Por definição, dano permanente foi considerado como alteração não relacionada com a inflamação

ativa no momento e sim aquela presente por, no mínimo, seis meses. Os doze órgãos/sistemas são avaliados por escores: ocular (0-2), neuropsiquiátrico (0-6), renal (0-3), pulmonar (0-5), cardiovascular (0-6), vascular periférico (0-5), gastrointestinal (0-6), musculoesquelético (0-7), cutâneo (0-3), endócrino (diabetes melito)(0-1), gonadal (0-1) e malignidades (0-2), no total máximo teórico de 47 pontos⁽¹²³⁻¹²⁶⁾ (ANEXO G). O SLICC/ACR-DI utilizado não contabilizou o comprometimento cognitivo, uma vez que esta avaliação não é realizada como rotina ambulatorial.

Considerou-se com comprometimento cognitivo pacientes com escores, nos testes cognitivos, comparados aos dados normativos apropriados para idade, educação, gênero e grupo étnico, $\geq 2,0$ desvios-padrão, considerado comprometimento moderado – grave, nos domínios estudados: atenção, memória, processamento visuo-espacial, velocidade psicomotora, QI e linguagem. Paralelamente, os pacientes foram classificados conforme critério proposto pelo *Ad Hoc Committee on Lupus Response Criteria: Cognition Subcommittee*⁽¹²⁾ que considera apenas os domínios - chave: atenção, memória e velocidade psicomotora, classificando como focal se apenas um domínio foi afetado e multifocal se dois ou mais domínios foram comprometidos.

- **[18F]FDG PET-CT:**

Realizado no Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Medicina Molecular (INCT-MM) da Faculdade de Medicina da UFMG. Em virtude de restrições orçamentárias, os primeiros 21 pacientes consecutivamente incluídos, que aceitaram ser submetidas ao exame de imagem, o realizaram no período de uma semana da avaliação clínica, pelo Professor Dr. MHML, do Departamento de Anatomia e Imagem da Faculdade de Medicina da UFMG, responsável pelo setor na ocasião.

As imagens foram realizadas usando o scanner 690 (GE Milwaukee, USA) após jejum por um mínimo de 6 horas antes da injeção de 3,7 MBq/Kg de [18F]FDG. A glicemia foi verificada antes da injeção do traçador, visando-se identificar pacientes com alterações glicêmicas, o que contraindicaria a realização do exame. Nesta amostra todos os candidatos estavam aptos à realização da avaliação proposta. A imagem do seguimento cefálico foi feita aproximadamente 60 minutos após a injeção do [18F]FDG, utilizando-se o protocolo de baixa dosagem, para o mapa de

atenuação, sem propósito de diagnóstico e sem contraste oral ou intravenoso. Todas as imagens do PET foram reconstruídas utilizando-se o algoritmo OSEM-like com a resolução final de 192 x 192 x 47 voxels (2.6 x 2.6 x 3.27 mm³)

5.8 Análises dos dados

Para análise estatística utilizou-se o SPSS 20 (Statistical Package for Social Sciences, Version for Windows – SPSS Inc Chicago, IL, USA). A normalidade ou não das variáveis numéricas foi comprovada pelo teste de Shapiro-Wilk e pela análise dos gráficos. Para avaliação entre as variáveis categóricas foram utilizados os testes χ^2 e exato de Fisher. A fim de comparar-se médias e medianas, os testes T-Student, Wilcoxon e U-Mann-Whitney foram utilizados. Para correlação entre as variáveis contínuas: testes de Pearson ou de Spearman foram utilizados.

A análise dos exames de imagem, PET-CT, foi realizada por AMCM, professor do Departamento de Anatomia e Imagem da Faculdade de Medicina da UFMG. Os dados foram inicialmente corrigidos pela covariável idade, usando-se a regressão linear. As amostras foram registradas no modelo do *Montreal Neurological Institute* utilizando-se o software *Statistical Parametric Mapping* (SPM8) Friston and ProQuest⁽¹²⁷⁾ (fil.ion.ucl.ac.uk) e as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software *Interactive Data Language (IDL)* com base em testes t não pareados, ajustados para múltiplas hipóteses.

A amostra e os controles foram inicialmente reorientados utilizando-se a opção *display* do SPM para que a região da comissura anterior do plano medial sagital dos sujeitos foi colocada em correspondência e transformada no centro do espaço coordenado. Os dados foram registrados não rigidamente no modelo usando a opção normalizar do SPM, uma transformação de 12 parâmetros, seguida de correspondência não linear e interpolação bilinear. Todos os parâmetros foram mantidos em seus valores padrão. Dados normalizados foram suavizados por um filtro gaussiano, com largura total da metade do máximo de 12 mm. A análise estatística dos exames PET registrados foi realizada usando o software IDL (Pesquisa Systems), com base em testes t não pareados, ajustados para múltiplas hipóteses. Os dados foram normalizados para o metabolismo cerebral global usando escala proporcional para um fluxo sanguíneo cerebral médio de 50 mL / 100 g / min. Dois métodos para ajustar a significância dos resultados com base na taxa de erro familiar: a correção baseada em teoria de campo aleatório (RFT) com $\alpha = 0,05$; e um menos conservador variação da correção de Bonferroni, nas quais os valores originais de P foram ajustados pelo fator N, o número de

sujeitos na amostra. Nesse caso, o limite para considerar um resultado significativo foi ajustado para $\alpha = 0,05 / 40 = 0,00125^{(128)}$.

6 RESULTADOS

6.1 - Avaliação sócio-demográfica

Foram estudados um total de 39 pacientes, 31 (79,5%) do sexo feminino e 8 (20,5%) do sexo masculino. Os dados demográficos do grupo total estão descritos na tabela 4. Destes, os 21 primeiros foram submetidos ao PET-CT. Na análise comparativa entre os subgrupos de pacientes que realizaram ou não o PET-CT, não houve diferença significativa relacionada às variáveis sócio-demográficas e clínicas estudadas, exceto o escore de dano acumulado avaliado pelo SLICC/ACR - DI(Tabela 5).

Tabela 4: **Dados sócio-demográficos e clínicos dos pacientes estudados:**

Variável		Grupo total (n=39) Média / Mediana
Idade ao início dos sintomas (anos)**		13,64 (4,07-17,45)
Idade ao diagnóstico (anos)**		14,58 (9,49-17,84)
Idade à entrevista (anos)**		21,47 (18,05-35,71)
Tempo de duração de doença (anos)**		8,08 (1,74-23,79)
Anos de estudo **		11,0 (6-17)
Presença de comprometimento neuropsiquiátrico prévio		8,0 (20,5%)
SLEDAI 2 K**		2,0 (0-16)
SLICC/ACR**		0 (0-5)
Dose acumulada de prednisona (mg)**		36.300,0 (9270,0 – 127.530,0)
Dose de prednisona à avaliação**		7,5 (0 – 60,0)
GALD**		26,0 (14-26)
WHOQOL	Total*	65,28 ±10,14
	Físico*	61,06 ±10,7
	Psicológico**	66,67 (41,67 – 83,33)
	Relações Sociais**	75,00 (33,3 – 100,0)
	Ambiente*	63,03 ±12,79
SLEQUOL	Total**	74,0 (42-169)
	Físico**	8,0 (6-29)
	Ocupacional**	17,0 (9-52)
	Sintomas**	15,0 (8-32)
	Tratamento**	9,0 (4 - 18)
	Humor**	7,0 (4-26)
Critério Brasil	Auto-imagem**	15,0 (4-26)
	A2	(5,1%)
	B1	(7,7%)
	B2	(38,5%)
	C1	(28,2%)
	C2	(17,9%)
	D	(2,6%)

N (%) Número total e percentual *Média **Mediana

Tabela 5: Características Sócio-demográficas e Clínicas dos Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico de Início Juvenil

Variável	Grupo PET (n=21)	Grupo Sem PET (n=18)	P	
Sexo Feminino N (%)	18 (85,7)	13 (72,2)	0,432	
Idade ao diagnóstico (anos) *	14,04 ± 2,44	14,38 ± 2,95	0,462	
Idade à entrevista (anos) #	20,75 (18,9 – 31,5)	23,2 (18,05 - 35,7)	0,693	
Tempo de duração de doença (anos) *	8,66 ± 4,75	9,41 ± 6,65	0,752	
Anos de estudo #	11,0 (8-15)	10,81 (6-17)	0,480	
Comprometimento neuropsiquiátrico prévio N (%)	3,0 (14,28)	5,0 (27,7)	0,2	
SLEDAI 2 K#	2,0 (0-12)	2,5 (0 - 16)	0,426	
SLICC/ACR#	0 (0 – 5)	1,0 (0-4)	0,018	
Dose acumulada de prednisona (mg)#	31.392,5 (10290,0 – 127530,0)	36.629,4 (9270,0 - 91122,5)	0,573	
GALD#	26,0 (24-26)	26,0 (14-26)	0,851	
Total *	65,71 ± 19,39	64,76 ± 11,13	0,0772	
WHOQOL - bref	Físico#	64,48 (35,71-82,14)	62,48 (35,71-82,14)	0,932
	Psicológico*	67,02 ± 11,79	64,84 ± 11,28	0,511
	Relações Sociais*	78,95±14,26	72,39 ± 19,66	0,172
	Ambiente*	59,38 ± 13,08	63,06 ± 14,24	0,950
Total#	78,0 (42 – 169)	64,0 (43-155)	0,362	
SLEQOL	Físico#	8,0 (6-29)	8,0 (6-28)	0,505
	Ocupacional#	19,0 (9-52)	14 (9-48)	0,317
	Sintomas#	15,0 (8-32)	12,5 (8-27)	0,880
	Tratamento	10,0 (4-18)	6,5 (4-16)	0,324
	Humor#	8,0 (4-26)	7,0 (4-19)	0,570
	Autoimagem#	15,0 (9-48)	15,0 (10-29)	0,907
	Critério Brasil	A2 N (%)	-	2 (11,1)
B1 N (%)	1 (4,8)	2 (11,1)		
B2 N (%)	8 (38,1)	7 (38,9)		
C1 N (%)	7 (33,3)	4 (22,2)		
C2 N (%)	4 (19,0)	3 (16,7)		
D N (%)	1 (4,8)	-		

N (%): Número total e percentual

* Média

Mediana

6.2 - Comprometimento cognitivo

Na avaliação cognitiva da amostra total foi identificado comprometimento em pelo menos um domínio em 35 pacientes (87,2%). Destes, quando classificados segundo Mikdashi(12), identificou-se 48,7% (19) com comprometimento classificado como focal e 33,3% (13) com comprometimento multifocal. O Domínio mais comprometido foi a atenção (64,1%), seguida das funções executivas (38,5%), memória (46,2%), velocidade psicomotora (17,9%), processamento visuo-espacial (12,8%), linguagem (5,1%) e raciocínio (2,6%).

No grupo em que o PET-CT foi realizado identificou-se o comprometimento de pelo menos um domínio cognitivo em 95,2% dos estudados, sendo que 52,4% apresentou comprometimento focal e 38,1% comprometimento multifocal (12). O domínio mais frequentemente comprometido foi a atenção (71,4%), seguida da memória (47,6%), funções executivas (33,3%), velocidade psicomotora (19,0%), processamento visuo-espacial (14,6%), linguagem (4,8%) e raciocínio (4,8%). Tabela 6 e Quadro 1.

Tabela 6: Frequência do comprometimento cognitivo nos domínios avaliados no grupo total e nos subgrupos com e sem PET-CT

Variável	Grupo total (n=39)	Grupo PET (n=21)	Grupo sem realização de PET (n=18)	<i>p</i>
Comprometimento de pelo menos um domínio	35 (87,2%)	20 (95,2%)	14 (77,8%)	0,162
Atenção	25 (64,1%)	15 (71,4%)	8 (44,4%)	0,337
Funções executivas	15 (38,5%)	7 (33,3%)	8 (44,4%)	0,124
Memória	18 (46,2%)	10 (47,6%)	8 (44,4%)	0,845
Velocidade psicomotora	7 (17,9%)	4 (19,0%)	- *	0,794
Processamento visuo-espacial	5 (12,8%)	3 (14,6%)	2 (11,1%)**	0,12
Linguagem	2 (5,1%)	1 (4,8%)	1 (5,6%)	0,036
Raciocínio	1 (2,6%)	1 (4,8%)	- *	0,917
Comprometimento dos domínios chave	32 (82,1%)	19 (90,5%)	13 (72,2%)	0,162
Normal	7 (17,9%)	2 (9,5%)	5 (27,8%)	
Focal	19 (48,7%)	11(52,4%)	8 (44,4%)	0,430
Multifocal	13 (33,3%)	8(38,1%)	5 (27,8%)	

Domínios Chave: Atenção, memória e velocidade psicomotora.

* Três dos estudados não realizaram esta avaliação.

** Dois dos estudados não realizaram esta avaliação.

Quadro 1: Descrição da função cognitiva em domínios - chave e classificação da extensão do comprometimento em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico de Início Juvenil (N=39)

Paciente	Atenção	Memória	Velocidade Psicomotora	Classificação
TES	-	-	-	Sem alteração
APS	Alterado	-	-	Focal
DCP	Alterado	Alterado	-	Multifocal
ADST	Alterado	-	Alterado	Multifocal
JRSR	Alterado	Alterado	-	Multifocal
RGF	Alterado	-	Alterado	Multifocal
RTCR	-	-	-	Sem alteração
MAS	Alterado	-	-	Focal
LFA	Alterado	Alterado	-	Multifocal
EJAR	Alterado	Alterado	Alterado	Multifocal
HCS	Alterado	Alterado	Alterado	Multifocal
JLOL	Alterado	-	-	Focal
HOS	Alterado	Alterado	-	Multifocal
JPP	Alterado	Alterado	-	Multifocal
YGFC	Alterado	Alterado	-	Multifocal
WCA	-	Alterado	-	Focal
CAO	Alterado	-	-	Focal
JSL	Alterado	-	-	Focal
NNCR	Alterado	-	-	Focal
CNM	-	Alterado	-	Focal
RMB	-	Alterado	-	Focal
TAMA	-	-	-	Sem alteração
RMRS	-	Alterado	-	Focal
MFFS	Alterado	-	-	Focal
NAS	Alterado	-	-	Focal
ALSJ	Alterado	-	Alterado	Multifocal
SSS	-	-	-	Sem alteração
CCM	-	-	-	Sem alteração
MGR	Alterado	-	-	Focal
JMM	Alterado	-	-	Focal
AVGS	Alterado	-	-	Focal
GSS	Alterado	Alterado	-	Multifocal
JMC	-	-	-	Sem alteração
CSAF	Alterado	Alterado	Alterado	Multifocal
LSR	Alterado	Alterado	Alterado	Multifocal
NSSJ	-	Alterado	-	Focal
VRB	-	Alterado	-	Focal
TST	-	Alterado	-	Focal
SCE	-	-	-	Sem alteração

Prejuízo cognitivo: escore do teste é $\geq 2,0$ desvios-padrão para os dados normativos, nos domínios chave atenção, memória e velocidade psicomotora. Focal: comprometimento de apenas um domínio; multifocal: comprometimento de dois ou mais domínios ⁽¹²⁾. Em destaque, os 21 pacientes submetidos ao [18F]FDG PET - CT cerebral.

6.2.1 Avaliação da associação do diagnóstico de déficit cognitivo com variáveis clínicas e de qualidade de vida relacionada à saúde

O diagnóstico de distúrbio cognitivo não teve associação com a idade ao diagnóstico da doença de base ($p=0,556$) e à data da entrevista ($p=0,585$), duração da doença ($p=0,933$), mediana dos escores do SLEDAI 2K ($p=0,860$) e SLICC/ACR - DI(0,131), dose acumulada de prednisona ($p=0,401$) e com a história de lúpus neuropsiquiátrico ($p=0,732$).

Nesse estudo também não houve diferença nas medianas dos escores de qualidade de vida nos pacientes com comprometimento da função cognitiva em comparação com pacientes com função cognitiva preservada, com exceção da avaliação do domínio ambiente ($p=0,032$). Pacientes com comprometimento cognitivo mostraram-se mais insatisfeitos com a percepção do meio ambiente ($p=0,032$) avaliada pelo WHOQOL-bref, que inclui aspectos como oportunidades e habilidade em adquirir novas informações. As análises comparativas das variáveis clínicas e de qualidade de vida relacionada à saúde de acordo com o diagnóstico de comprometimento cognitivo global estão descritos na Tabela 7.

Tabela 7: Análise comparativa das variáveis demográficas, clínicas e de qualidade de vida relacionada à saúde entre os pacientes com e sem comprometimento cognitivo (n=39)

	COMPROMETIMENTO COGNITIVO				COMPROMETIMENTO COGNITIVO		
	sim	Não	<i>p</i>		sim	Não	<i>p</i>
Idade ao diagnóstico	14,82 (9,5-17,8)	14,16 (9,92 - 16,4)	0,556	Físico	60,7 (35,7 - 75,0)	67,7 (57,14 - 82,1)	0,083
Idade Entrevista	22,12 (18,2 - 33,5)	18,68 (18,05 - 35,7)	0,585	Ambiente	59,4 (40,63 - 87,5)	73,4 (68,75-87,5)	0,032*
Escolaridade	11,0 (6-17)	11,0 (9-16)	0,217	Psicológico	70,8 (41,7 - 83,33)	62,5 (58,33 - 75,0)	0,916
Tempo doença	7,58 (1,7 - 23,8)	8,77 (1,98 - 22,5)	0,933	Relações sociais	75,0 (41,7 - 100,0)	75,0 (33,3 - 91, 7)	0,798
SLEDAI 2K	1,5 (0-16)	2,0 (0-3)	0,860	Tratamento	10,0 (4-18)	6,0 (5-9)	0,271
SLICC/ACR	0,0 (0-5)	1,0 (0-4)	0,131	Físico	8,0 (6-29)	8,0 (6-18)	0,957
Dose acumulada prednisona	34859,38 (9270,0 - 127530,0)	40742,5 (12470,0 - 91,122,5)	0,401	Sintomas	15,0 (8-32)	15,0 (8-22)	0,814
Critério Brasil	22,0 (10-35)	24,0 (21-39)	0,105	Humor	8,0 (4-26)	6,5 (4-19)	0,917
GADL	26,0 (14 - 26)	26,0 (26,0)	0,425	Auto imagem	15,0 (9-48)	20,5 (12-17)	0,348
				Ocupacional	19,0 (9-52)	13,0 (9-52)	0,638

SLEDAI 2 K: SLE Disease Activity Index; SLICC/ACR: Systemic Lupus International Collaborative Clinics / American College of Rheumatology Damage Index; GADL: Escala Geral de Atividades de Vida Diária

* significância estatística: $p < 0,05$, 2-tailed

Nos pacientes com comprometimento de memória foram identificadas pior percepção das condições ambientais ($p=0,030$), das relações com o tratamento ($p=0,010$), e das condições socioeconômicas ($p=0,048$), quando comparados àqueles com memória preservada; identifica-se também que pacientes com comprometimento nos domínios do processamento vísuo-espacial ($p=0,008$) e linguagem ($p=0,000$) foram mais dependentes na avaliação das atividades de vida diária, de acordo como GADL.

Os pacientes com comprometimento das funções executivas tiveram maior dano acumulado, avaliado pelo SLICC/ACR - DI [1 (0 - 5) vs 0 (0 - 4), $p=0,028$]. A mediana de idade foi maior nos pacientes com prejuízo da memória, quando comparada a mediana de idade daqueles sem comprometimento deste domínio [23.2(19.8-31.5) vs 19.8(18.1-35.7), $p=0,043$].

Não houve associação do comprometimento cognitivo dos domínios atenção e solução de problemas / QI com as variáveis demográficas, clínicas e de qualidade vida (Tabela 8).

Tabela 8: Análise comparativa da qualidade de vida, aspectos clínicos, condição socioeconômica e comprometimento cognitivo em domínios específicos em pacientes com diagnóstico de Lúpus Juvenil (n=39)

	Memória			Processamento visuo-espacial			Linguagem			Funções executivas			
	Sim	Não	p	Sim	Não	p	Sim	Não	p	Sim	Não	p	
WHOQOL-bref	Físico	62,48 35,71-75,0	64,29 42,9-82,1	0,350	73,57 50,0-75,0	64,26 35,7-82,1	0,813	51,8 50,0-53,6	64,3 35,7-82,1	0,117	57,14 39,29-75,0	64,29 35,7-82,1	0,192
	Ambiente	57,85 40,6-84,4	68,75 72,75-87,5	0,03*	62,50 46,9-71,9	60,94 40,63-87,50	0,962	53,1 46,9-59,4	62,5 40,6-87,5	0,237	56,25 42,96-87,5	68,75 40,6-87,5	0,075
	Psicológico	70,83 41,7-83,3	66,67 41,7-79,2	0,756	70,83 50,0-79,2	66,67 41,7-83,3	0,336	54,2 50,0-58,3	70,8 41,7-83,3	0,095	65,84 41,7-79,2	70,83 50,0-83,3	0,315
	Relações Sociais	75,0 41,7-100,0	83,33 33,3-100,0	0,213	75,0 66,7-100,0	75,0 33,3-100,0	0,924	75,0 66,7-83,3	75,0 33,3-100,0	0,796	79,17 41,7-100,0	75,0 33,3-100,0	0,758
SLEQOL	Tratamento	11,0 4,0-18	6,0 4,0-13,0	0,010*	8,0 4,0-12,0	9,5 4,0-18,0	0,329	8,0 4,0-12,0	9,0 4,0-18,0	0,720	10,5 4,0-18,0	8,0 4,0-17,0	0,262
	Físico	8,0 6,0-28,0	8,0 6,0-29,0	0,798	9,0 6,0-28,0	8,0 6,0-29,0	0,330	9,0 6,0-28,0	8,0 6,0-29,0	0,713	7,0 6,0-29,0	8,0 6,0-21,0	0,821
	Sintomas	15,5 8,0-32,0	12,0 8,0-23,0	0,211	16,0 8,0-21,0	12,5 8,0-32,0	0,601	16,0 8,0-21,0	12,5 8,0-32,0	0,282	11,5 8,0-27,0	15,0 8,0-32,0	0,424
	Humor	9,0 4,0-26,0	6,0 4,0-19,0	0,310	10,0 4,0-12,0	7,0 4,0-26,0	0,905	10,0 4,0-12,0	7,0 4,0-26,0	0,694	5,5 4,0-18,0	8,0 4,0-26,0	0,222
	Auto imagem	15,5 9,0-48,0	13,0 9,0-27,0	0,267	15,0 12,0-29,0	15,0 9,0-48,0	0,687	15,0 12,0-29,0	15,0 9,0-48,0	0,803	12,5 9,0-48,0	15,0 10,0-41,0	0,287
	Ocupacional	19,0 9,0-52,0	15,0 9,0-39,0	0,539	25,0 9,0-43,0	15,0 9,0-52,0	0,245	25,0 9,0-43,0	15,0 9,0-52,0	0,334	13,0 9,0-52,0	19,0 9,0-39,0	0,684
Idade ao diagnóstico	14,87 9,9-17,9	14,81 9,5-17,4	0,159	15,08 11,2-17,6	14,31 9,5-17,8	0,509	15,63 13,7-17,6	14,57 9,5-17,9	0,610	16,12 9,5-17,8	13,67 9,5-17,8	0,053	
Idade à entrevista	23,2 19,8-31,5	19,8 18,5-35,7	0,043*	21,5 20,8-24,8	20,6 18,1-35,7	0,671	20,3 19,2-21,5	22,8 18,1-35,7	0,524	21,5 19,2-30,1	22,0 18,1-35,71	0,806	
Tempo de doença	9,08 3,1-17,9	5,47 1,8-22,5	0,141	5,73 3,9-10,2	7,58 1,5-22,5	0,637	4,68 3,9-5,5	8,11 1,7-23,5	0,252	4,86 1,7-15,7	8,08 2,0-22,5	0,112	

	Memória			Processamento visuo-espacial			Linguagem			Funções executivas		
	Sim	Não	p	Sim	Não	p	Sim	Não	p	Sim	Não	P
SLEDAI 2K	2,0 0,0-16,0	0,0 0,0-12,0	0,238	3,0 0,0-11,0	1,5 0,0-16,0	0,301	5,5 0,0-11,0	2,0 0,0-16,0	0,739	4,0 0,0-16,0	2,0 0,0-10,0	0,239
SLICC/ACR	1,0 0,0-5,0	0,0 0,0-4,0	0,490	0,0 0,0-4,0	1,0 0,0-5,0	0,343	2,0 0,0-4,0	0,0 0,0-5,0	0,579	1,0 0,0-5,0	0,0 0,0-4,0	0,028*
Dose Acumulada prednisona	37316,9 15056,5- 112473,5	31175,0 10290,0- 91122,5	0,115	36437,5 15056,5- 81872,0	34349,4 10290,0- 127530,0	0,671	27866,3 19295,0- 36437,0	35720,0 9270,0- 127530,0	0,610	33806,0 1029,0-99541,3	35720,0 12470,0- 127530,0	0,603
Critério Brasil	20,0 10,0-34	24,0 15,0-39,0	0,048*	22,0 16,0-28,0	22,0 10,0-39,0	0,869	22,5 20,0-25,0	22,0 10,0-38,0	0,975	20,0 10,0-33,0	24,0 16,0-39,0	0,016*
GADL	26,0 14-26	26,0 24-26	0,851	23,4 14-26	25,93 24-26	0,008*	19,0 14-24	26,0 25-26	0,000*	26,0 14-26	26,0 24-26	0,602

GADL: General Scale of Activities of Daily Living

Pacientes mais velhos ($p=0,007$) apresentaram pior percepção das questões associadas ao tratamento (Tabela 9). Baseado no Critério Brasil aqueles com condições socioeconômicas mais precárias mostraram maior comprometimento da memória [20(10-34) vs 24(15-39), $p=0,048$] e das funções executivas [20 (10-34) vs 24 (16-39), $p=0,016$]. Além disso, em pacientes com piores condições socioeconômicas também foi evidenciada pior percepção das condições associadas ao tratamento ($p=0,036$). Aqueles com melhores condições socioeconômicas estavam mais satisfeitos com suas condições ambientais ($p=0,001$).

Tabela 9 - **Correlações entre escores de qualidade de vida associada à saúde e características clínicas e demográficas. (N=39)**

		Idade à avaliação		Critério Brasil		SLEDAI 2 K		SLICC/ACR		Dose Acumulada de Prednisona	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
WHOQOL Bref	Físico	-0.011	0.948	0.236	0.149	-0.082	0.618	-0.008	0.959	0,221	0,177
	Ambiente	-0.256	0.116	0.498	0.001*	0.077	0.642	-0.032	0.849	-0,075	0,649
	Psicológico	-0.870	0.559	0.233	0.153	0.076	0.645	0.007	0.966	-0,006	0,969
	Relações sociais	-0.183	0.264	0.100	0.547	0.101	0.540	0.008	0.963	0,027	0,872
SLEQOL	Tratamento	0.450	0.007*	-0.355	0.036*	0.008	0.963	-0.059	0.736	0,172	0,323
	Físico	0.018	0.918	-0.089	0.612	-0.130	0.457	0.086	0.624	-0,049	0,781
	Sintomas	0.214	0.216	-0.234	0.176	-0.213	0.219	-0.014	0.939	0,025	0,887
	Humor	0.224	0.196	-0.149	0.392	-0.173	0.322	-0.068	0.696	0,075	0,67
	Auto - imagem	0.179	0.303	-0.041	0.816	0.004	0.984	-0.076	0.665	0,122	0,484
	Ocupacional	0.102	0.559	-0.115	0.510	-0.028	0.873	-0.080	0.649	-0,002	0,993
	GADL	-0.245	0.133	0.014	0.930	0.226	0.166	-0.149	0.365	0,089	0,589

WHOQOL- bref.; SLEQOL; SLEDAI 2 K: SLE Disease Activity Index; SLICC/ACR: Systemic Lupus International Collaborative Clinics / American College of Rheumatology Damage Index

* significância estatística: $p < 0,05$, 2-tailed

6.3 PET-CT

6.3.1 Avaliação geral

Na avaliação do grupo submetido ao [18F]FDG PET-CT, foram identificadas áreas de hipocaptção em regiões do cerebelo, lobo occipital, lobo límbico e região fronto-parietal, bilateralmente, enquanto áreas de hipercaptção do traçador foram visualizadas na região sublobar e no lobo temporal, predominantemente à esquerda, como pode ser observado nas tabelas 10 e 11. Imagens do PET-CT obtidas durante o estudo estão apresentadas na Figura 5

Tabela 10- Descrição das áreas de hipocaptção cerebral ao [18F]FDG PET-CT em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico de início juvenil (N=21)*

Estruturas cerebrais		Voxels**	Área (mm ³)	p	
Lobo/estrutura	Região				
	Cerebelo	D	608	4864	<0,001
		E	655	5240	<0,001
		Total	1263	10104	<0,001
Occipital	- Cuneus (SC e SB) - Giro occipital médio (SB)	D	387	3096	<0,001
		E	118	944	<0,001
		Total	505	4040	<0,001
Parietal	- Precúneo (SC e SB) - Giro pós Central (SC)	D	335	2680	<0,001
		E	158	1264	<0,001
		Total	493	3944	<0,001
Límbico	- Giro cingulado (SC)	D	202	3176	<0,001
		E	195	1560	<0,001
		Total	397	3176	<0,001
Frontal	- Giro pré central (SB)	D	96	768	<0,001

* Diferenças de correlação entre Controle e Pacientes Lúpicos, para a média dos voxels das regiões cerebrais
**1 voxel = 8 mm³

E: Esquerda D: Direito SB: substância branca SC: Substância cinzenta
Descrição detalhada no Apêndice 3

Tabela 11: Descrição das áreas de hipercaptação cerebral ao [18F]FDG PET-CT em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico de início juvenil (N=21)*

Estruturas cerebrais		Lobo / Estrutura	Região	Voxels**	Área (mm ³)	p				
Região Sub- lobar	- Ínsula (SC)	E	- Núcleo lentiforme/Globus Pallidus (SC) - Claustrum (SC)	187	1496	<0,001				
	- Giro temporal inferior (SB)						E	427	3416	<0,001
	- Região sub-giral (SB)						D	95	760	<0,001
Temporal	- Giro temporal médio (SB)	Total	- Giro fusiforme (SC)	522	4176	<0,001				
	- Giro frontal inferior (SB)						E	393	3144	<0,001
	- Giro frontal médio (SB)						D	76	608	<0,001
Frontal	- Giro frontal medial (SB)	Total	- Lobo subgiral (SB)	469	3752	<0,001				
	- Uncus (SB)						E	93	744	<0,001
	- Cíngulo Anterior (SB)						D	241	1928	<0,001
Límbico		Total		334	2672	<0,001				

Diferenças de correlação entre Controle e Pacientes Lúpicos, para a media dos voxels das regiões cerebrais

**1 voxel = 8 mm³

E: Esquerda D: Direito SB: substância branca SC: Substância cinzenta

Descrição detalhada no Apêndice 4

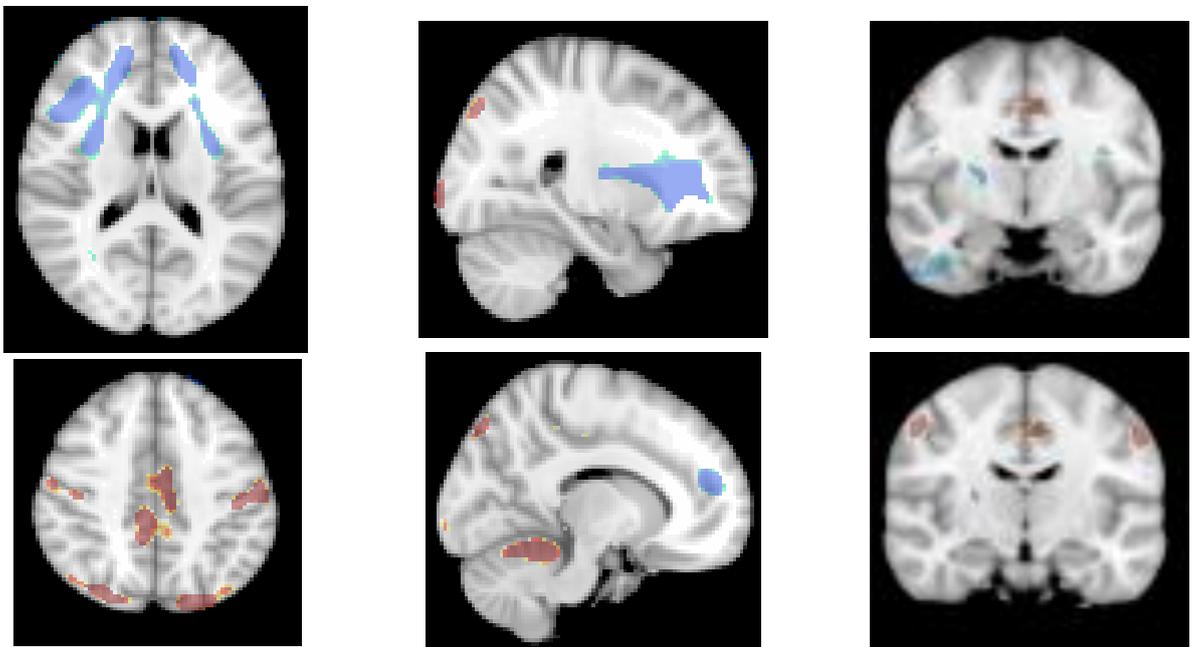


Figura 5: Imagens de PET-CT obtidas durante o estudo. Em azul, áreas de hipercaptação. Em vermelho, áreas de hipercaptação.

6.3.2 Avaliação dos resultados do [18F]FDG PET-CT e inter-relação com o estudo da cognição

Nas áreas de hipocaptção, localizadas anatomicamente no giro póscentral do lobo parietal, tanto em substância branca quanto em substância cinzenta, em áreas de Brodmann 1, 2 e 3, à esquerda, no giro pré-central e em áreas de Brodmann 3 à direita, houve correlação positiva da captação do [18F]FDG PET-CT com escores das **funções executivas**.

Em região de hipercaptção, localizada no lobo frontal (giro frontal medial), em substância cinzenta, (área de Brodmann 9), à direita, houve correlação positiva entre os escores do **teste dos nove pinos / velocidade psicomotora** e os resultados do [18F]FDG PET-CT. Em região de hipocaptção, em lobo parietal (Precúneo), à direita, em substância cinzenta (área de Brodmann 19), identificou-se correlação negativa entre os escores do teste do nove pinos / velocidade psicomotora e os resultados do [18F]FDG PET-CT.

Houve correlação negativa entre os escores do domínio **linguagem** e captação do [18F]FDG PET-CT em regiões de hipocaptção (giro lingual, lobo occipital à direita, áreas de Brodmann 18) e correlação positiva em regiões de hipercaptção (giro frontal inferior, áreas de Brodmann 45).

Na avaliação dos escores obtidos na avaliação do **QI / solução de problemas** e os achados do [18F]FDG PET-CT identificou-se, em região de hipocaptção, correlação negativa em região do Precúneo, no lobo Parietal, tanto em substância branca quanto em substância cinzenta, AB 7 ($p=0,019$).

Na correlação entre os escores da avaliação do **processamento visual** e da imagem do [18F]FDG PET-CT foram identificadas, em área de hipercaptção, correlações positivas, tanto a esquerda ($p=0,013$), quanto a direita ($p=0,014$) em substância cinzenta e à direita em substância branca ($p=0,024$) no giro frontal inferior, no lobo frontal.

Em região de hipercaptção, no giro frontal inferior à esquerda, AB13, identificou-se associação do comprometimento de **memória**, com a média dos voxels da captação ao [18F]FDG PET-CT ($p=0,029$).

Em região de hipercaptção a região sub-lobar à direita, o *claustrum*, em substância cinzenta ($p=0,007$) e núcleo lentiforme ($p=0,031$) em substância cinzenta, à direita foram identificadas como associados à presença de comprometimento no domínio cognitivo **atenção** (Tabelas 12 e 13).

Tabela 12 - **Resumo das correlações dos comprometimentos cognitivos nos diversos domínios e áreas cerebrais ao PET-CT (N=21)***

		Função Executiva	Velocidade Psicomotora	Processamento visuoespacial	Linguagem	QI / solução de problemas	
Lobo Frontal	G. Frontal medial	D	<i>r</i> -0,31	0,5	0,05	0,09	-0,02
		<i>p</i> 0,172	0,021**	0,83	0,683	0,931	
	E	<i>r</i> 0,1	0,11	0,25	0,110	0,14	
		<i>p</i> 0,665	0,642	0,303	0,64	0,568	
	Giro frontal inferior	D	<i>r</i> -0,08	0,01	0,55	0,49	0,12
		<i>p</i> 0,744	0,963	0,014**	0,025**	0,637	
E	<i>r</i> 0,08	0,27	0,56	0,02	0,24		
	<i>p</i> 0,74	0,235	0,013	0,939	0,323		
Lobo Parietal	Prduneo, SC	D	<i>r</i> -0,09	-0,15	-0,029	-0,17	-0,29
		<i>p</i> 0,71	0,049**	0,223	0,461	0,223	
	E	<i>r</i> -0,11	-0,06	-0,26	0,04	-0,53	
		<i>p</i> 0,626	0,797	0,285	0,855	0,019**	
	G. pós-central	D	<i>r</i> 0,39	-0,37	0,0	0,06	0,68
		<i>p</i> 0,081	0,1	0,992	0,799	0,20	
E	<i>r</i> 0,48	-0,43	0,14	-0,05	0,14		
	<i>p</i> 0,028**	0,051	0,555	0,822	0,555		

Em destaque, com sombreado, áreas de hipercaptação ao PET-CT.

** $p < 0,05$, 2-tailed E: Esquerda D: DireitoTabela 13: **Associação entre comprometimento cognitivo nos domínios atenção e memória e captação em áreas cerebrais ao PET-CT (n = 21)***

		MEMÓRIA			ATENÇÃO			
		Sim	Não	p	Sim	Não	p	
Média de voxels por região	Giro frontal inferior	D	39,36 ±2,62	41,01 ±2,3	0,235	40,37 ±3,07	39,87 ±3,23	0,754
		E	50,56 ± 3,35	53,29 ±3,63	0,029**	52,17 ±4,11	51,53 2,6±	0,791
	Clastrum	D	42,21 ±3,35	42,78 ±2,91	0,687	41,51 ±2,86	45,0 ±2,06	0,008**
		E	43,1 ±1,73	44,13 ±1,6	0,177	43,5 ± 1,63	43,9 ±1,99	0,626
	Núcleo lentiforme	D	48,0 ±1,83	47,9 ±1,29	0,95	47,5 ±1,43	49,1 ±1,24	0,031**
		E	49,6± 1,4	49,9± 2,09	0,605	49,5 ±1,58	50,56± 2,11	0,381

**1 voxel = 8 mm³

7 DISCUSSÃO

Pelo nosso conhecimento, este é o primeiro estudo em jovens adultos com diagnóstico de LESJ que abrange todos os domínios cognitivos descritos pela ACR⁽⁴¹⁾, correlacionando o DC com dois escores diferentes para avaliação da QVRS e uma medida de desempenho para atividades de vida diária e estudo morfofuncional. Dentre os pontos positivos deste trabalho pode-se destacar a opção pela classificação categórica dos dados cognitivos: comprometido ou não, o que, como ressaltado por Williams *et al.*⁽⁶²⁾ simplifica a avaliação clínica além do uso de controles saudáveis para a análise do PET-CT.

7.1 Distúrbio Cognitivo e Qualidade de Vida

Pacientes com o diagnóstico de LES com frequência queixam-se de dificuldades cognitivas, como as relativas à atenção, memória, raciocínio, funções executivas, linguagem e motricidade que são reconhecidas como manifestações relacionadas ao comprometimento do SNC no LES e no LESJ. O presente estudo avaliou a presença de DC e sua relação com a qualidade de vida em 39 pacientes maiores de 18 anos de idade com diagnóstico de LESJ, dos quais os 21 primeiros foram submetidos ao [18F]FDG PET-CT cerebral, e identificou alta frequência esta manifestação e baixo impacto da presença de DC na QVRS no grupo estudado.

Aqueles identificados com DC eram mais velhos, com maior dano acumulado e com piores condições socioeconômicas (CSE). Pacientes com DC mostraram piores índices na avaliação da QVRS nos aspectos relacionados ao ambiente, ao tratamento e mais dependentes para realização das atividades de vida diária. Surpreendentemente, não foram identificadas correlações entre QVRS e comprometimento nos domínios atenção, raciocínio / solução de problemas, velocidade psicomotora e função executiva.

Comprometimento focal foi identificado na maior parte dos pacientes foi identificado e os domínios memória, atenção e função executiva foram os mais frequentemente acometidos. Poucos são os trabalhos que descrevem, especialmente em adultos jovens com diagnóstico de LESJ, as frequências encontradas cada um dos domínios cognitivos, tornando difícil a comparação dos dados encontrados^(62, 129). Frittoli *et al.*, avaliando 41 pacientes com a média de idade de $14,5 \pm 2,84$ anos, no interior do estado de São Paulo, identificou comprometimento cognitivo em 41,46% deles⁽⁶³⁾ e Williams *et al.*, estudando 41 pacientes

média de idade de $16,4 \pm 2,5$ anos no Canadá identificou, 64,3% de comprometimento cognitivo entre eles⁽⁶²⁾.

Ceccarelli *et al.*⁽⁵⁹⁾ descreveram comprometimento da atenção em 10%, memória 20%, função executiva em 23%, raciocínio / resolução de problemas em 20% e processamento visuo-espacial 15% em um grupo de 43 pacientes lúpicos, de doença iniciada na vida adulta, acompanhados em um período de 10 anos. Dorman *et al.*⁽⁶⁰⁾ relatou comprometimento da memória em 42%, e do processamento visuo-espacial em 20% em 84 pacientes com LES. Maciel *et al.*⁽⁶¹⁾ encontraram 20,4% de comprometimento das FE em 54 pacientes lúpicas brasileiras, de doença iniciada na vida adulta. Apesar de alguns autores descreverem comprometimento da fluência verbal em pacientes lúpicos, não há descrição da incidência da manifestação^(12, 130). A incidência encontrada de 87%, nesta população de pacientes com LESJ, de acometimento de, pelo menos um domínio cognitivo, é bem maior que a descrita entre pacientes com diagnóstico de LES, inclusive em estudo conduzido na mesma instituição; Maciel *et al.*⁽⁶¹⁾ identificaram 72,2% de comprometimento cognitivo. Acredita-se que a atividade de doença durante a adolescência, período de desenvolvimento psicossocial crítico^(7, 129) justifique esta alta incidência de DC neste grupo, especialmente no que tange ao processo de mielinização, que só se completa ao final da adolescência e início da vida adulta^(56, 57).

Outro ponto a ser considerado é a presença de ansiedade e depressão que podem influir na avaliação cognitiva. Segundo Castaneda *et al.*⁽¹³¹⁾ em estudo de revisão que avalia exclusivamente adultos jovens, o comprometimento cognitivo é comum em indivíduos com depressão maior e com desordens de ansiedade. Apesar da depressão e da ansiedade não terem sido avaliadas neste trabalho, Knight *et al.*⁽¹³²⁾ em 12 anos de seguimento, descrevem que pacientes jovens com diagnóstico de LESJ, tem maior risco de depressão, (OR 1,7, 95%CI 1,0-2,7) e recorrência dos episódios (OR 2,2, CI95% 1,2-4,3) quando comparados aos pacientes lúpicos com doença iniciada na vida adulta; a ansiedade é um sintoma psiquiátrico prevalente entre os pacientes adultos e pediátricos^(133,134). Estas manifestações neuropsiquiátricas do LES podem ter influenciado a incidência encontrada de DC nesta amostra.

A escolaridade dos pacientes também pode ter influenciado na alta incidência encontrada de DC nesta amostra. Sabe-se que a educação é fortemente correlacionada à performance nos testes neuropsicológicos⁽¹³⁵⁾. Estudo realizado por grupo da Escola Paulista de Medicina identificou que adultos saudáveis com baixa escolaridade, em protocolo neuropsicológico indicado para avaliação de pacientes epiléticos, têm desempenho que sugere disfunção

cognitiva global(136). Neste grupo a escolaridade foi avaliada pelo número de anos estudados, e não pela real capacidade interpretativa dos pacientes, o que pode ter provocado uma distorção nos resultados encontrados.

A evolução do DC no LES é controversa na Literatura. Rayes *et al.*⁽⁵⁵⁾ em sua meta-análise destaca que diversos estudos avaliaram o curso do DC em pacientes com LES: Hanly *et al.*⁽¹³⁷⁾ sugerem em seu estudo que disfunção cognitiva no LES é evanescente e que não necessariamente leva a dano neurológico irreversível; Waterloo *et al.*⁽¹³⁸⁾ não demonstraram, em cinco anos de seguimento, redução da performance cognitiva em 43 pacientes lúpicos; Hay at al⁽¹³⁹⁾ identificaram em dois anos de seguimento de 47 pacientes com diagnóstico de LES, melhora do perfil cognitivo; Carlomagno *et al.*⁽¹⁴⁰⁾ descrevem, em pacientes acompanhados por um ano, o DC no LES como uma manifestação estável do comprometimento do SNC. Por outro lado, autores como Lin *et al.*⁽¹⁴¹⁾ relatam maior risco de demência em pacientes lúpicos (357/100.000), independentemente do diagnóstico de DC, que na população sem LES (180/100.000), risco relativo de 1,92; Zhao *et al.*⁽¹⁴²⁾ sugerem, em sua meta-análise, significativa associação entre LES e demência. Wotton *et al.*⁽¹⁴³⁾ afirmam que mecanismos autoimunes e inflamatórios têm sido sugeridos como tendo possível papel no desenvolvimento da demência, no entanto, há poucos estudos epidemiológicos sobre o tema, mas associação entre diabetes tipo I e demência foi descrita.

Em esforço para normatização dos resultados do WHOQOL- bref (WB) Cruz *et al.*⁽¹⁴⁴⁾ avaliou 102 indivíduos aleatoriamente incluídos, residentes no Sul do Brasil, entre 20-29 anos, e encontrou para o WB Físico: 58,9±10,5, para o WB psicológico 65,9±10,7, WB social: 76,2±18,8, WB ambiente: 59,9±14,9, enquanto Lodhi *et al.*⁽⁸⁹⁾ avaliando 720 paquistaneses de menos de 30 anos, descreveu: WB físico: 67,7±14,5, WB psicológico: 68,38±14,0, WB relações sociais: 71,99±16,1 e WB ambiente: 55,84±14,6, números semelhantes aos encontrados nesta amostra: 61,06±10,7; 66,67(41,67 - 83,33); 75,0(33,3 - 100); 63,03±12,79, respectivamente. Estes dados indicam que, como um todo a QVRS percebida pelos pacientes estudados seja semelhante à população geral.

Knight *et al.*⁽¹⁴⁵⁾ descreveram em seu trabalho, dois grupos de pacientes: um grupo com "identidade positiva com a doença", descrito como em controle da doença, com mínimo impacto nas atividades diárias, funcionalidade e percepção do *self*, e outro grupo classificado como com "identidade negativa da doença", que percebiam-se controlados pela enfermidade, com sensação de desespero, redução da capacidade funcional e suporte familiar e de pares limitado. Estes achados poderiam justificar o dados encontrados nesta pesquisa. O fato dos pacientes estudados identificarem suas relações sociais como satisfatórias, como avaliado no

WHOQOL- bref [75,00 (33,3 – 100,0)], pode explicar o aparente mínimo impacto do DC na maior parte dos aspectos da QVRS. Em pacientes com diagnóstico de LES na vida adulta, a descrição de associação entre o comprometimento cognitivo e a pior percepção da QVRS⁽¹⁴⁶⁾.

Apesar de serem pacientes bastante jovens percebeu-se que os mais velhos entre eles apresentavam pior percepção das condições relacionadas ao tratamento, avaliada pelo SLEQOL. Isto pode ser atribuído ao fato de que estes indivíduos, deixando adolescência, estão assumindo as responsabilidades do gerenciamento de suas vidas, que inclui a organização de todos os aspectos relacionados à sua doença como, por exemplo, o uso de medicamentos, ao agendamento de consulta e exames e a relação direta com o profissional de saúde. A questão da transição do paciente pediátrico para a vida adulta, mesmo que a equipe médica seja a mesma, é um tema atual e palpitante na Reumatologia Pediátrica^(147, 148).

A CSE, que é intimamente relacionada à situação ambiental, e também à qualidade da educação fornecida, foi associada a domínios cognitivos como memória e função executiva. As melhores CSE e a escolaridade são, sabidamente, fatores protetores quanto ao declínio das FE^(149,150). Estudos prévios demonstraram que indivíduos com piores CSE apresentam comprometimento da memória na vida adulta^(151,152). A presença de piores CSE na infância é, reconhecidamente, associada a piores desempenhos cognitivos na vida adulta⁽¹⁵³⁻¹⁵⁵⁾, o que inclui o desempenho da memória. Os mecanismos subjacentes a estes achados ainda não estão claramente elucidados⁽¹⁵⁶⁾, mas deve-se ressaltar que indivíduos saudáveis com baixa escolaridade, avaliada não pelo número de anos estudados, mas pela capacidade de interpretação de textos, apresentam piores desempenhos em protocolos de avaliação neuropsicológica⁽¹³⁶⁾ e que o nível educacional do examinado pode influenciar tanto a interpretação dos escores dos testes neuropsicológicos que pode resultar na classificação dos indivíduos como cognitivamente comprometidos⁽¹³⁵⁾. O comprometimento da memória pode prejudicar todas as ações envolvidas na aderência ao tratamento do paciente lúpico⁽¹⁵⁷⁾. Pacientes mais velhos, que passaram a ser responsáveis pelo seu tratamento demonstram um impacto mais significativo.

Comprometimento nos domínios processamento visuo-espacial e linguagem impactam negativamente nas atividades de vida diária em indivíduos de qualquer idade, e pode-se intuitivamente esperar que pacientes com escores mais altos do SLICC/ACR – DI manifestem maior frequência de comprometimento da função executiva, conforme o encontrado nesse trabalho. Foi identificada uma associação entre o menor número de anos estudados e prejuízo nas FE. Descreve-se que indivíduos com maior número de anos de educação formal são menos propensos a apresentar diagnóstico de DC⁽¹⁵⁸⁾. Educação, medida

pelo número de anos escolares, é descrita por Cotrena *et al.*⁽¹⁵⁹⁾ como correlacionado negativamente com o número de erros em teste para avaliação cognitiva (Hayling Test), fato que o autor atribui ao efeito em geral da educação na cognição e em aspectos verbais das funções cognitivas.

Como previamente relatado por pesquisadores como McElhone, *et al.*⁽¹⁶⁰⁾ e Mikdashi *et al.*⁽¹²⁾, não foram encontradas neste estudo correlações entre DC e atividade de doença ou dano, exceto pela associação de SLICC/ACR - DI e função executiva. Prado *et al.* afirmam em sua meta-análise que usuários crônicos de glicocorticoides podem ter comprometimento da memória recente. Sullivan *et al.*⁽¹⁶¹⁾ descrevem impacto negativo do uso de corticosteroides na QVRS. Apesar do relato de que corticosteroides têm complexos efeitos adversos na saúde mental⁽¹⁶²⁻¹⁶⁴⁾, não foram encontradas correlações entre a dose acumulada de prednisona com DC ou qualquer aspecto do WHOQOL- bref ou SLEQOL. Estudos anteriores^(137, 160, 163), em concordância com os achados aqui descritos, relataram a ausência de correlação entre QVRS e DC e escores do SLEDAI 2K.

Em contraposição ao descrito por diversos autores^(165, 166), não identificamos associação entre o acometimento prévio do SNC e comprometimento cognitivo ou à QVRS, nem no grupo total, nem no grupo dos pacientes submetidos ao [18F]FDG PET-CT. No entanto, autores como Monastero *et al.*⁽¹⁶⁷⁾ afirmam, assim como o encontrado neste trabalho, que alterações cognitivas ocorrem frequentemente tanto nos pacientes com comprometimento prévio do sistema nervoso quanto naqueles não acometidos, talvez pela pequena amostra avaliada nos dois trabalhos.

7.2 Distúrbio Cognitivo e [18F]FDG PET-CT

O PET-CT é a única técnica molecular capaz de estimar o metabolismo da glicose cerebral e pode se tornar em um instrumento útil no diagnóstico do comprometimento cognitivo de pacientes com diagnóstico de LESJ, especialmente naqueles pacientes com RM sem alterações⁽⁸¹⁾.

No presente estudo, à avaliação geral das imagens, encontrou-se hipometabolismo em cerebelo, nos lobos parietal, occipital e límbico e em uma reduzida região no lobo frontal, principalmente em substância cinzenta, à esquerda, em concordância com o previamente descrito na Literatura, sugerindo hipofunção destas áreas⁽⁸¹⁾.

O aumento de sinal ao [18F]FDG PET-CT, todavia, indica aumento do metabolismo local, atividade neuronal, atividade inflamatória ou ainda desinibição de neurônios após dano

de áreas remotas, mas interconectadas⁽¹⁶⁸⁾. Ramage *et al.*⁽⁸⁵⁾ encontraram hipercaptação no [18F]FDG PET-CT em substância branca, particularmente em tratos fortemente mielinizados como o corpo caloso e a cápsula interna, paralelamente à hipometabolismo em córtex frontal e parietal. Mackay *et al.*⁽⁸⁶⁾ descrevem áreas de hipercaptação em hipocampo, córtex orbito-frontal, putamen, *globus pallidus* e tálamo que correlacionam com comprometimento de memória.

Em trabalho complementar ao de 2015, Mackay *et al.*⁽¹⁶⁸⁾, questionaram se estas áreas de hipercaptação não seriam marcadores reprodutíveis e estáveis para esta manifestação do LESNP. Essas alterações do [18F]FDG PET-CT relacionadas com hipercaptação são parcialmente concordantes com resultados deste estudo, no qual foram identificadas áreas de hipercaptação em putamen / núcleo lentiforme, *globus pallidus* e região orbito-frontal, área de Broadman 11, no giro frontal médio.

As funções cognitivas estudadas tiveram correlação com regiões cerebrais bem delimitadas na amostra estudada. Como já relatado por AIE'ed *et al.* observou-se comprometimento tanto da substância branca quanto da cinzenta⁽⁷⁾.

As análises de correlação entre os resultados do [18F]FDG PET-CT e os escores da função executiva sugerem comprometimento das regiões frontoparietais, área de Brodmann 1, 2 e 3, que são relacionadas ao córtex somatossensorial. No entanto, Ossenkoppele *et al.*⁽¹⁶⁹⁾ descreveram em pacientes com doença de Alzheimer precoce e comprometimento das DC, incluindo as FE, comprometimento ao [18F]FDG PET-CT do lobo parietal. Estudos devem ser desenvolvidos com objetivo de se avaliar se este seria um padrão também no LES ou se as alterações encontradas se devem a artefato de imagem.

A análise de correlação entre os resultados do [18F]FDG PET-CT e os escores encontrados no estudo da **velocidade psicomotora**, evidenciaram correlação com área 19 de Brodmann, que está relacionada com discriminação dos gestos dos dedos das mãos⁽¹⁷⁰⁾, necessária para a realização do teste executado para avaliação da velocidade psicomotora, o teste do nove pinos. Já a área de Brodmann 9, apontada como correlacionada a esta função no estudo de imagem funcional entre suas múltiplas funções está o processamento e a detecção de erros⁽¹⁷¹⁾.

O giro lingual, à direita é um a estrutura do córtex visual, envolvida na percepção e reconhecimento de cenas, palavras, situações familiares e identificação facial^(172,173). O teste utilizado para avaliação da **linguagem** neste estudo mostrava figuras que deveriam ser reconhecidas e nomeadas. O prejuízo no reconhecimento das imagens, sugerindo comprometimento da região, justifica a hipocaptação ao [18F]FDG PET-CT encontrada. A

área de Brodmann 45, localizada na área de Brocca, tem com funções relacionadas à fala e à linguagem⁽¹⁷⁴⁾, justificando a captação encontrada à correlação com a avaliação da linguagem.

À correlação dos escores dos testes para **processamento visuo-espacial** e as imagens do [18F]FDG PET-CT, regiões do lobo frontal (giro frontal inferior) foram identificadas. Desde os trabalhos iniciais de Ferrier⁽¹⁷⁵⁾ há evidências que o córtex frontal tenha papel fundamental na visão e conseqüentemente no processo de reconhecimento visuo-espacial. O lobo frontal medeia o mapeamento entre a visão, objetivos e conseqüências⁽¹⁷⁶⁾. O giro frontal inferior tem sido mostrado como ativo em tarefas tanto verbais com espaciais – posições formando figuras geométricas, como o realizado no teste utilizado para avaliação do processamento visual⁽¹⁷⁷⁾, a Figura Complexa de Rey

Quando as imagens do [18F]FDG PET-CT foram correlacionadas com o raciocínio / solução de problemas, identificou-se, em área de hipocaptção uma correlação negativa em pré-cúneo, uma área que, segundo Knauff⁽¹⁷⁸⁾ mostra-se ativa durante o processo de raciocínio.

A associação dos resultados dos testes para estudo da memória e a média de captação do [18F]FDG PET-CT, evidenciou o giro frontal interior, no lobo frontal à esquerda (área de Brodmann 13), área relacionada a memória episódica, de trabalho e de recuperação⁽¹⁷⁹⁻¹⁸¹⁾.

Os resultados dos testes para estudo da atenção e a média de captação do [18F]FDG PET-CT associaram-se com Bayat et al.⁽¹⁸²⁾ sugere que o claustrum tenha papel na atenção ou no estado de alerta. Chung *et al.*⁽¹⁸³⁾ descrevem que o giro cingulado e a região sub-lobar (núcleos lentiforme e caudado) são responsáveis pelo controle de erros, corroborando a associação encontrada neste estudo.

O [18F]FDG PET-CT, neste grupo, mostrou-se como instrumento útil na identificação do comprometimento funcional no cérebro em repouso e reforça as afirmações de Carbotte *et al.*⁽¹⁶²⁾ que em 1986 questionou a evidência de doença subclínica do SNC em pacientes com LES. Como técnica quantitativa de imagem foi capaz de estimar o consumo de glicose em áreas do cérebro em repouso e mostrou-se, capaz de fornecer evidências sugestivas da distribuição do comprometimento neuronal em pacientes com LES tanto em áreas hiper quanto hipocaptantes.

As principais limitações do presente estudo residem no fato de termos estudado um grupo reduzido de pacientes, o que potencialmente impactou na mínima correlação encontrada entre DC e QVRS. Além disso, o fato de termos realizado uma avaliação transversal e ser o DC no LES /LESJ reconhecidamente flutuante poder-se-ia ter sub ou

superestimado a incidência do DC no LES e suas correlações com a QVRS, além do exame ter sido realizado em repouso e a ausência de pareamento por idade entre os pacientes estudados e o grupo controle. No entanto, é bem sabido que o declínio cognitivo associado ao envelhecimento começa precocemente na vida adulta, mas as diferenças encontradas entre indivíduos na terceira e quarta décadas de vida tanto funcionais, quanto anatômicas, são mínimas⁽¹⁸⁴⁻¹⁸⁶⁾. Estes fatos validam o nosso grupo controle.

8 CONCLUSÕES

O DC, predominantemente focal, foi um achado muito frequente nos pacientes com diagnóstico de LESJ desta amostra, mesmo sem correlação com eventos prévios do SNC. Os domínios mais frequentemente acometidos foram atenção, função executiva e memória, ressaltando-se que as funções executivas não estão entre as classificadas como domínio - chave por Mikdashi *et al.*⁽¹²⁾. É fundamental a identificação do DC nos pacientes, um dos responsáveis pela aderência precária ao tratamento, com subsequente aumento no risco evolutivo destes jovens.

A QVRS correlacionou-se com as piores condições socioeconômicas e com o avançar da idade dos pacientes

A técnica do PET-CT, utilizando-se como traçador o [18F]FDG, mostrou-se um biomarcador promissor na identificação de áreas relacionadas ao comprometimento cognitivo do paciente com LES, mesmo em repouso, com potencial para o diagnóstico precoce de comprometimento cerebral nestes pacientes.

Na avaliação do grupo submetido ao [18F]FDG PET-CT, foram identificadas áreas de hipocaptação em regiões do cerebelo, lobo occipital, lobo límbico e região fronto-parietal, bilateralmente, áreas tradicionalmente descritas na Literatura, enquanto áreas de hipercaptação do traçador foram visualizadas na região sub-lobar e nos lobos temporal, frontal límbico, áreas possivelmente relacionadas ao comprometimento cognitivo no LES / LESJ.

A presença de comprometimento cognitivo não se correlacionou com a atividade do LES nos últimos 10 dias, avaliada pelo SLEDAI, ou com a dose de prednisona. Os pacientes com comprometimento das funções executivas apresentaram maiores escores de dano acumulado, avaliado pelo SLICC/ACR - DI.

Estudos prospectivos, multicêntricos e com maior número de pacientes são necessários para a avaliação do comprometimento cognitivo neste grupo especial de pacientes. A realização de PET-CT durante a realização dos testes ou a conjugação de imagens com o uso de exames como a RM funcional podem ser úteis para melhor esclarecimento dos padrões cerebrais dos pacientes lúpicos com comprometimento cognitivo.

A compreensão plena dos mecanismos associados ao comprometimento cognitivo associado ao LESJ ainda representa um enorme desafio multidisciplinar. No entanto a percepção da individualidade de cada paciente, com a consciência da grande incidência do

comprometimento cognitivo entre estes pacientes, pode fazer toda a diferença no manejo deste indivíduo com melhor controle da doença e seus possíveis danos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358(9):929-39.
2. Braga J, Campar A. [Biological causes of depression in Systemic Lupus Erythematosus]. *Acta Reumatol Port*. 2014;39(3):218-26.
3. Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(12):1787-93.
4. Artim-Esen B, Şahin S, Çene E, Şahinkaya Y, Barut K, Adrovic A, et al. Comparison of Disease Characteristics, Organ Damage, and Survival in Patients with Juvenile-onset and Adult-onset Systemic Lupus Erythematosus in a Combined Cohort from 2 Tertiary Centers in Turkey. *J Rheumatol*. 2017;44(5):619-25.
5. Bandeira M, Buratti S, Bartoli M, Gasparini C, Breda L, Pistorio A, et al. Relationship between damage accrual, disease flares and cumulative drug therapies in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(8):515-20.
6. Bundhun PK, Kumari A, Huang F. Differences in clinical features observed between childhood-onset versus adult-onset systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(37):e8086.
7. AIE'ed A, Vega-Fernandez P, Muscal E, Hinze CH, Tucker LB, Appenzeller S, et al. Challenges of Diagnosing Cognitive Dysfunction With Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus in Childhood. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(10):1449-59.
8. Calderón J, Flores P, Aguirre JM, Valdivia G, Padilla O, Barra I, et al. Impact of cognitive impairment, depression, disease activity, and disease damage on quality of life in women with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2017;46(4):273-80.
9. Kozora E, Hanly JG, Lapteva L, Filley CM. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: past, present, and future. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3286-98.
10. Leslie B, Crowe SF. Cognitive functioning in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Lupus*. 2018;961203317751859.
11. Santos FPST, Nascimento BR, Calderaro DC, Ferreira GA, Correa H. Neuropsychiatric Syndromes in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2019.
12. Mikdashi JA, Esdaile JM, Alarcón GS, Crofford L, Fessler BJ, Shanberg L, et al. Proposed response criteria for neurocognitive impairment in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Lupus*. 2007;16(6):418-25.
13. Ploran E, Tang C, Mackay M, Small M, Anderson E, Storbeck J, et al. Assessing cognitive impairment in SLE: examining relationships between resting glucose metabolism and anti-NMDAR antibodies with navigational performance. *Lupus Sci Med*. 2019;6(1):e000327.
14. Bendorius M, Po C, Muller S, Jeltsch-David H. From Systemic Inflammation to Neuroinflammation: The Case of Neurolupus. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11).
15. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(11):1945-61.
16. Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus*. 2002;11(8):528-32.

17. Nakashima CAK, Galhardo AP, da Silva JFM, Fiorenzano GR, dos Santos ABdS, Nogueira MFSL, et al. Incidência e aspectos clínico-laboratoriais do Lúpus eritematoso sistêmico em cidade do Sul do Brasil. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51 (3):235-9.
18. Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Brogan P, Dolezalova P, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1788-96.
19. Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. *J Pediatr.* 2018;196:22-30.e2.
20. Klein-Gitelman M, Lane JC. Systemic Lupus Erythematosus. In: Petty R, Laxer RM, Lindsley CB, Wedde, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Seventh ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 285-317.
21. Aggarwal A, Srivastava P. Childhood onset systemic lupus erythematosus: how is it different from adult SLE? *Int J Rheum Dis.* 2015;18(2):182-91.
22. von Scheven E, Bakkaloglu A. What's new in paediatric SLE? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23(5):699-708.
23. Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, Ionnoau Y, Beresford MW, Isenberg DA, et al. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus.* 2016;25(14):1542-50.
24. Hebra F. *On diseases of the skin, including the exanthemata*. London: New Sydenham Society; 1875.
25. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86.
26. Sibbitt WL, Brandt JR, Johnson CR, Maldonado ME, Patel SR, Ford CC, et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002;29(7):1536-42.
27. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr.* 2008;152(4):550-6.
28. Zardi EM, Giorgi C, Zardi DM. Diagnostic approach to neuropsychiatric lupus erythematosus: what should we do? *Postgrad Med.* 2018;130(6):536-47.
29. Feinglass EJ, Arnett FC, Dorsch CA, Zizic TM, Stevens MB. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease. *Medicine (Baltimore).* 1976;55(4):323-39.
30. Futrell N, Schultz LR, Millikan C. Central nervous system disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology.* 1992;42(9):1649-57.
31. Bruyn GA. Controversies in lupus: nervous system involvement. *Ann Rheum Dis.* 1995;54(3):159-67.
32. Joseph FG, Lammie GA, Scolding NJ. CNS lupus: a study of 41 patients. *Neurology.* 2007;69(7):644-54.
33. 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.
34. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
35. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019.

36. Sag E, Tartaglione A, Batu ED, Ravelli A, Khalil SM, Marks SD, et al. Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multicentre study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(3):440-4.
37. Fonseca AR, Gaspar-Elsas MI, Land MG, de Oliveira SK. Comparison between three systems of classification criteria in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(2):241-7.
38. Kassan SS, Lockshin MD. Central nervous system lupus erythematosus. The need for classification. *Arthritis Rheum*. 1979;22(12):1382-5.
39. Singer J, Denburg JA. Diagnostic criteria for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: the results of a consensus meeting. The Ad Hoc Neuropsychiatric Lupus Workshop Group. *J Rheumatol*. 1990;17(10):1397-402.
40. Hanly JG. Evaluation of patients with CNS involvement in SLE. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1998;12(3):415-31.
41. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):599-608.
42. Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2001;57(3):496-500.
43. Tomaz C, Tavares MCH, Satler C, Garcia A. Métodos de estudo da relação entre cérebro, comportamento e cognição. In: Malloy-Diniz L, Mattos P, Abreu N, Fuentes D, editors. *Neuropsicologia - Aplicações Clínicas*. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2016. p. 35-50.
44. CogniFit. *Cognição e Ciência Cognitiva*. 2019 [cited 2020 08/21]. Available from: <https://www.cognifit.com.br/cognicao>.
45. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Cognitive deficit associated with rheumatic diseases: neuropsychological perspectives. *Arthritis Rheum*. 1995;38(10):1363-74.
46. Abreu N, Wyzykowski A, Canário N, Guimarães P, Reis S. Como montar uma bateria para avaliação neuropsicológica. In: Malloy-Diniz L, Mattos P, Abreu N, Fuentes D, editors. *Nuropsicologia - Aplicações clínicas*. Primeira ed. Porto Alegre: Artmed; 2016. p. 107-23.
47. Abreu N, Lima C, Siquara GM, Wyzykowski A, Fonseca M. Memória. In: Malloy-Diniz L, Fuentes D, Mattos P, Abreu N, editors. *Avaliação Neuropsicológica*. Segunda ed. Porto Alegre: Artmed; 2018.
48. Oliveira MDS, Rigoni MS. Figuras Complexas de Rey: teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas. . São Paulo: Casa do Psicólogo; 2010.
49. Marino RLF, Alves GAS. Avaliação da Inteligência e seus desafios. In: Malloy-Diniz LF, Fuentes D, Mattos P, Abreu N, editors. *Avaliação Neuropsicológica*. Porto Alegre: ARTEMED; 2018. p. 51-9.
50. Christie B, Albuquerque MR, Lage GM. Comportamento motor. In: Malloy-Diniz LF, Fuentes D, Mattos P, Abreu N, editors. *Avaliação Neuropsicologica*. Segunda ed. Porto Alegre: Artemed; 2018. p. 132-40.
51. Barkley RA. The executive functions and self-regulation: an evolutionary neuropsychological perspective. *Neuropsychol Rev*. 2001;11(1):1-29.
52. Seabra AG, Dias NM. Teste de Trilhas. In: Seabra AG, Martins N, editors. *Avaliação Neuropsicológica cognitiva (Vol I)*. São Paulo: Memnon; 2012.
53. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol*. 2013;64:135-68.
54. Mansur LL, da Costa TMG, Silagi ML. Linguagem. In: Malloy-Diniz L, Fuentes D, Mattos P, Abreu N, editors. *Avaliação Neuropsicológica*. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2018. p. 60-71.

55. Rayes HA, Tani C, Kwan A, Marzouk S, Colosimo K, Medina-Rosas J, et al. What is the prevalence of cognitive impairment in lupus and which instruments are used to measure it? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(2):240-55.
56. Levy DM, Ardoin SP, Schanberg LE. Neurocognitive impairment in children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2009;5(2):106-14.
57. Tansey MG. Inflammation in neuropsychiatric disease. *Neurobiol Dis.* 2010;37(3):491-2.
58. Kozora E, Arciniegas DB, Filley CM, West SG, Brown M, Miller D, et al. Cognitive and neurologic status in patients with systemic lupus erythematosus without major neuropsychiatric syndromes. *Arthritis Rheum.* 2008;59(11):1639-46.
59. Ceccarelli F, Perricone C, Pirone C, Massaro L, Alessandri C, Mina C, et al. Cognitive dysfunction improves in systemic lupus erythematosus: Results of a 10 years prospective study. *PLoS One.* 2018;13(5):e0196103.
60. Dorman G, Micelli M, Cosentino V, Ottone L, Nuñez MR, Mangone C, et al. [Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus in relation to disease activity and damage]. *Medicina (B Aires).* 2017;77(4):257-60.
61. Maciel RO, Ferreira GA, Akemy B, Cardoso F. Executive dysfunction, obsessive-compulsive symptoms, and attention deficit and hyperactivity disorder in Systemic Lupus Erythematosus: Evidence for basal ganglia dysfunction? *J Neurol Sci.* 2016;360:94-7.
62. Williams TS, Aranow C, Ross GS, Barsdorf A, Imundo LF, Eichenfield AH, et al. Neurocognitive impairment in childhood-onset systemic lupus erythematosus: measurement issues in diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(8):1178-87.
63. Frittoli RB, Peliçari KO, Bellini BS, Marini R, Fernandes PT, Appenzeller S. Association between academic performance and cognitive dysfunction in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Revista Brasileira de Reumatologia.* 2016;56:252-7.
64. Zelko F, Beebe D, Baker A, Nelson SM, Ali A, Cedeno A, et al. Academic outcomes in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(8):1167-74.
65. Schwartz N, Stock AD, Putterman C. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(3):137-52.
66. Cohen D, Rijnink EC, Nabuurs RJ, Steup-Beekman GM, Versluis MJ, Emmer BJ, et al. Brain histopathology in patients with systemic lupus erythematosus: identification of lesions associated with clinical neuropsychiatric lupus syndromes and the role of complement. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(1):77-86.
67. Hanly JG, Kozora E, Beyea SD, Birnbaum J. Review: Nervous System Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Current Status and Future Directions. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(1):33-42.
68. McLean BN, Miller D, Thompson EJ. Oligoclonal banding of IgG in CSF, blood-brain barrier function, and MRI findings in patients with sarcoidosis, systemic lupus erythematosus, and Behçet's disease involving the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;58(5):548-54.
69. Sidor MM, Sakic B, Malinowski PM, Ballok DA, Oleschuk CJ, Macri J. Elevated immunoglobulin levels in the cerebrospinal fluid from lupus-prone mice. *J Neuroimmunol.* 2005;165(1-2):104-13.
70. Blanchette M, Daneman R. Formation and maintenance of the BBB. *Mech Dev.* 2015;138 Pt 1:8-16.

71. Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(1):a020412.
72. Nikolopoulos D, Fanouriakis A, Boumpas DT. Update on the pathogenesis of central nervous system lupus. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(6):669-77.
73. Harvey PD. Clinical applications of neuropsychological assessment. *Dialogues Clin Neurosci.* 2012;14(1):91-9.
74. Barraclough M, Elliott R, McKie S, Parker B, Bruce IN. Cognitive dysfunction and functional magnetic resonance imaging in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015;24(12):1239-47.
75. Peterson PL, Axford JS, Isenberg D. Imaging in CNS lupus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19(5):727-39.
76. Preziosa P, Rocca MA, Ramirez GA, Bozzolo EP, Canti V, Pagani E, et al. Structural and functional brain connectomes in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur J Neurol.* 2020;27(1):113-e2.
77. de Amorim JC, Frittoli RB, Pereira D, Postal M, Dertkigil SSJ, Reis F, et al. Epidemiology, characterization, and diagnosis of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(4):407-16.
78. Appenzeller S, Pike GB, Clarke AE. Magnetic resonance imaging in the evaluation of central nervous system manifestations in systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008;34(3):361-6.
79. Coimbra Ud. Radiofármaco: 18F-FDG. Coimbra, Portugal2020 [cited 2020 08/21]. Available: https://www.uc.pt/icnas/quemsomos/organizacao/PET/pet_tipos_de_exames/exames_pet_fdg/radiofarmaco_fdg.
80. Valk PE. Positron emission tomography : clinical practice. London: Springer; 2006.
81. Mauro D, Barbagallo G, D Angelo S, Sannino P, Naty S, Bruno C, et al. Role of Positron Emission Tomography for Central Nervous System Involvement in Systemic Autoimmune Diseases: Status and Perspectives. *Curr Med Chem.* 2018;25(26):3096-104.
82. Thurman JM, Serkova NJ. Non-invasive imaging to monitor lupus nephritis and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *F1000Res.* 2015;4:153.
83. Kao CH, Ho YJ, Lan JL, Changlai SP, Liao KK, Chieng PU. Discrepancy between regional cerebral blood flow and glucose metabolism of the brain in systemic lupus erythematosus patients with normal brain magnetic resonance imaging findings. *Arthritis Rheum.* 1999;42(1):61-8.
84. Gal Y, Twig G, Mozes O, Greenberg G, Hoffmann C, Shoenfeld Y. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: an imaging challenge. *Isr Med Assoc J.* 2013;15(7):382-6.
85. Ramage AE, Fox PT, Brey RL, Narayana S, Cykowski MD, Naqibuddin M, et al. Neuroimaging evidence of white matter inflammation in newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3048-57.
86. Mackay M, Tang CC, Volpe BT, Aranow C, Mattis PJ, Korff RA, et al. Brain metabolism and autoantibody titres predict functional impairment in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000074.
87. Magro-Checa C, Ercan E, Wolterbeek R, Emmer B, van der Wee NJ, Middelkoop HA, et al. Changes in White Matter Microstructure Suggest an Inflammatory Origin of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(8):1945-54.
88. Saúde O-OP-Ad. Indicadores de Saúde - Elementos Conceituais e Práticos. Washington DC, EUA.: OPAS - Organização Pan-Americana de Saúde; 2017 [cited

- 2020 08/22]. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id_144_01:health-indicators-conceptual-and-operational-considerations-section-1&Itemid=0{=pt#ref4.
89. Lodhi FS, Montazeri A, Nedjat S, Mahmoodi M, Farooq U, Yaseri M, et al. Assessing the quality of life among Pakistani general population and their associated factors by using the World Health Organization's quality of life instrument (WHOQOL-BREF): a population based cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2019;17(1):9.
 90. Freire EAM, Souto LM, Ciconelli R, M. Medidas de avaliação em Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(1):75-80.
 91. Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA, Group W. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Qual Life Res*. 2004;13(2):299-310.
 92. Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. [Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref]. *Rev Saude Publica*. 2000;34(2):178-83.
 93. Freire EA, Bruscatto A, Leite DR, Sousa TT, Ciconelli RM. Translation into Brazilian Portuguese, cultural adaptation and validation of the systemic lupus erythematosus quality of life questionnaire (SLEQOL). *Acta Reumatol Port*. 2010;35(3):334-9.
 94. Gu M, Cheng Q, Wang X, Yuan F, Sam NB, Pan H, et al. The impact of SLE on health-related quality of life assessed with SF-36: a systemic review and meta-analysis. *Lupus*. 2019;28(3):371-82.
 95. Chaigne B, Chizzolini C, Perneger T, Trendelenburg M, Huynh-Do U, Dayer E, et al. Impact of disease activity on health-related quality of life in systemic lupus erythematosus - a cross-sectional analysis of the Swiss Systemic Lupus Erythematosus Cohort Study (SSCS). *BMC Immunol*. 2017;18(1):17.
 96. Drenkard C, Bao G, Dennis G, Kan HJ, Jhingran PM, Molta CT, et al. Burden of systemic lupus erythematosus on employment and work productivity: data from a large cohort in the southeastern United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(6):878-87.
 97. Donnelly C, Cunningham N, Jones JT, Ji L, Brunner HI, Kashikar-Zuck S. Fatigue and depression predict reduced health-related quality of life in childhood-onset lupus. *Lupus*. 2018;27(1):124-33.
 98. Jones JT, Cunningham N, Kashikar-Zuck S, Brunner HI. Pain, Fatigue, and Psychological Impact on Health-Related Quality of Life in Childhood-Onset Lupus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):73-80.
 99. Brunner HI, Higgins GC, Wiers K, Lapidus SK, Olson JC, Onel K, et al. Health-related quality of life and its relationship to patient disease course in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36(7):1536-45.
 100. Oliveira FR, Mamede M, Bizzi MF, Rocha AL, Ferreira CN, Gomes KB, et al. Brown adipose tissue activity is reduced in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2019.
 101. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Fortin P, Ginzler E, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. *J Rheumatol*. 2000;27(2):373-6.
 102. Romero-Diaz J, Isenberg D, Ramsey-Goldman R. Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic

- Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S37-46.
103. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22 (3):106-15.
 104. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 4-57.
 105. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1403-9.
 106. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med*. 1998;28(3):551-8.
 107. Pedroso B, Pilatti LA, Gutierrez GL, Picinin CT. Cálculo dos escores e estatística descritiva do WHOQOL-bref através do Microsoft Excel. *Revista Brasileira de Qualidade de Vida*. 2010;02(01, jan./jun):31-6.
 108. de Paula JJ, Maloy-Diniz LF. Teste dos Cinco Dígitos. In: Júlio-Costa A, Moura R, Haase VG, editors. *Compêndio de testes neuropsicológicos: Atenção, funções executivas e memória*. Primeira ed. São Paulo: Hogrefe; 2017. p. 193-9.
 109. Oxford Grice K, Vogel KA, Le V, Mitchell A, Muniz S, Vollmer MA. Adult norms for a commercially available Nine Hole Peg Test for finger dexterity. *Am J Occup Ther*. 2003;57(5):570-3.
 110. Oliveira LFS, Starling-Alves I, Haase VG. Teste dos Nove Pinos. In: Júlio-Costa A, Moura R, Haase VG, editors. *Compêndio de Testes Neuropsicológicos: Atenção, funções executivas e memória*. Primeira ed. São Paulo: Hogrefe; 2017.
 111. Oliveira LFS, Starling-Alves I, Haase V. Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey. In: Júlio-Costa A, Moura R, Haase V, editors. *Compêndio de testes neuropsicológicos: Atenção, funções executivas e memória*. Primeira ed. São Paulo: Hogrefe; 2017. p. 87-98.
 112. Malloy-Diniz L, Lasmar VAP, Gazinelli LSR, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: Applicability for the Brazilian elderly population. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2007;29(4):324-9.
 113. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621-6.
 114. Espirito Santo H, Lemos L, Torres-Pena I, Vicente F, Silva G, Costa M, et al. Bateria de Avaliação Frontal (FAB). In: Demência GdEdECe, editor. *Bateria de Avaliação Frontal (FAB)*2015. p. 68-75.
 115. Salvador LS, Martins GA, Moura R, Haase VG. Teste da Figura Complexa de Rey. In: Júlio-Costa A, Moura R, Haase VG, editors. *Compêndio de Testes neuropsicológicos: Atenção, funções executivas e memória*. 1ª ed. São Paulo: Hogrefe; 2017. p. 99-121.
 116. Formann A, Waldherr K, Piswanger K. WMT-2 - Coleção Completa. 2ª ed2014.
 117. Malloy-Diniz L, Bentes RC, Figueiredo PM, Brandão-Bretas D, da Costa-Abrantes S, Parizzi AM, et al. Normalización de una batería de tests para evaluar las habilidades de comprensión del lenguaje, fluidez verbal y denominación en niños brasileños de 7 a 10 años: resultados preliminares. *REV NEUROL*. 2007;44(5):275-80
 118. de Paula JJ. Teste de Nomeação do Laboratório de investigações Neuropsicológicas. 2019.

119. de Paula JJ, Bertola L, Ávila RT, Assis LeO, Albuquerque M, Bicalho MA, et al. Development, validity, and reliability of the General Activities of Daily Living Scale: a multidimensional measure of activities of daily living for older people. *Braz J Psychiatry*. 2014;36(2):143-52.
120. de Paula JJ. Escala Geral de Atividades de Vida Diária. In: Malloy-Diniz L, Fuentes D, Mattos P, Abreu N, editors. *Avaliação Neuropsicológica*. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2018. p. 381- 4.
121. Leong KP, Kong KO, Thong BY, Koh ET, Lian TY, Teh CL, et al. Development and preliminary validation of a systemic lupus erythematosus-specific quality-of-life instrument (SLEQOL). *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(10):1267-76.
122. ABEP, Pesquisa -ABdEd. Critério de Classificação Econômica Brasil - "Critério Brasil". <http://www.abep.org/criterio-brasil> 2008 [cited 2019 05/11/2019]. Available from: <http://www.abep.org/criterio-brasil>
123. 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(3):363-9.
124. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(5):809-13.
125. Gladman DD, Urowitz MB. The SLICC/ACR damage index: progress report and experience in the field. *Lupus*. 1999;8(8):632-7.
126. Sella EM, Sato EI. Avaliação do índice de danos permanentes através do SLICC/ACR-DI em pacientes com mais de cinco anos de diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol*. 2004;44 (2):115-22.
127. Friston KJ, ProQuest (Firm). *Statistical parametric mapping the analysis of functional brain images*. London: Academic,; 2007. Available from: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/kcl/detail.action?docID=282095>
128. Machado AMC, Fagundes TC, Mafra A, Silva RG, Castro ACG, Mamede M. Effects on 18F-FDG PET/CT Brain Glucose Metabolism in Rectal Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy. *Clin Nucl Med*. 2017;42(12):e484-e90.
129. Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin*. 2010;28(1):61-73.
130. Mahdavi Adeli A, Haghighi A, Malakouti SK. Prevalence of Cognitive Disorders in Patients with Systemic Lupus Erythromatosus; a Cross-sectional Study in Rasoul-e-Akram Hospital, Tehran, Iran. *Arch Iran Med*. 2016;19(4):257-61.
131. Castaneda AE, Tuulio-Henriksson A, Marttunen M, Suvisaari J, Lönnqvist J. A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *J Affect Disord*. 2008;106(1-2):1-27.
132. Knight AM, Trupin L, Katz P, Yelin E, Lawson EF. Depression Risk in Young Adults With Juvenile- and Adult-Onset Lupus: Twelve Years of Followup. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(3):475-80.
133. Knight A, Weiss P, Morales K, Gerdes M, Gutstein A, Vickery M, et al. Depression and anxiety and their association with healthcare utilization in pediatric lupus and mixed connective tissue disease patients: a cross-sectional study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:42.
134. Xie X, Wu D, Chen H. Prevalence and risk factors of anxiety and depression in patients with systemic lupus erythematosus in Southwest China. *Rheumatol Int*. 2016;36(12):1705-10.

135. Saez PA, Bender HA, Barr WB, Rivera Mindt M, Morrison CE, Hassenstab J, et al. The impact of education and acculturation on nonverbal neuropsychological test performance among Latino/a patients with epilepsy. *Appl Neuropsychol Adult*. 2014;21(2):108-19.
136. dos Santos EB, Tudesco IeS, Caboclo LO, Yacubian EM. Low educational level effects on the performance of healthy adults on a Neuropsychological Protocol suggested by the Commission on Neuropsychology of the Liga Brasileira de Epilepsia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(5):778-84.
137. Hanly JG, Fisk JD, Sherwood G, Eastwood B. Clinical course of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1994;21(10):1825-31.
138. Waterloo K, Omdal R, Husby G, Mellgren SI. Neuropsychological function in systemic lupus erythematosus: a five-year longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(4):411-5.
139. Hay EM, Huddy A, Black D, Mbaya P, Tomenson B, Bernstein RM, et al. A prospective study of psychiatric disorder and cognitive function in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(5):298-303.
140. Carlomagno S, Migliaresi S, Ambrosone L, Sannino M, Sanges G, Di Iorio G. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a follow-up study. *J Neurol*. 2000;247(4):273-9.
141. Lin YR, Chou LC, Chen HC, Liou TH, Huang SW, Lin HW. Increased Risk of Dementia in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(12):1774-9.
142. Zhao Z, Rocha NP, Salem H, Diniz BS, Teixeira AL. The association between systemic lupus erythematosus and dementia A meta-analysis. *Dement Neuropsychol*. 2018;12(2):143-51.
143. Wotton CJ, Goldacre MJ. Associations between specific autoimmune diseases and subsequent dementia: retrospective record-linkage cohort study, UK. *J Epidemiol Community Health*. 2017;71(6):576-83.
144. Cruz LN, Polanczyk CA, Camey SA, Hoffmann JF, Fleck MP. Quality of life in Brazil: normative values for the WHOQOL-bref in a southern general population sample. *Qual Life Res*. 2011;20(7):1123-9.
145. Knight A, Vickery M, Fiks AG, Barg FK. The illness experience of youth with lupus/mixed connective tissue disease: a mixed methods analysis of patient and parent perspectives. *Lupus*. 2016;25(9):1028-39.
146. Muhammed H, Goyal M, Lal V, Singh S, Dhir V. Neuropsychiatric manifestations are not uncommon in Indian lupus patients and negatively affect quality of life. *Lupus*. 2018;27(4):688-93.
147. Anelli CG, Amorim ALM, Osaku FM, Terreri MT, Len CA, Reiff A. Challenges in transitioning adolescents and young adults with rheumatologic diseases to adult Care in a Developing Country - the Brazilian experience. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):47.
148. Ardoin SP. Transitions in Rheumatic Disease: Pediatric to Adult Care. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(4):867-83.
149. Campanholo KR, Boa INF, Hodroj FCDS, Guerra GRB, Miotto EC, de Lucia MCS. Impact of sociodemographic variables on executive functions. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(1):62-8.
150. Nantes SG, Su J, Dhaliwal A, Colosimo K, Touma Z. Performance of Screening Tests for Cognitive Impairment in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2017;44(11):1583-9.

151. Herrmann D, Guadagno MA. Memory Performance and Socio-Economic Status. *Applied Cognitive Psychology* 1997; 11(2):113–20.
152. Singh-Manoux A, Richards M, Marmot M. Socioeconomic position across the lifecourse: how does it relate to cognitive function in mid-life? *Ann Epidemiol.* 2005;15(8):572-8.
153. Greenfield EA, Moorman SM. Childhood Socioeconomic Status and Later Life Cognition: Evidence From the Wisconsin Longitudinal Study. *J Aging Health.* 2019;31(9):1589-615.
154. Nishizawa T, Morita A, Fujiwara T, Kondo K. Association between childhood socioeconomic status and subjective memory complaints among older adults: results from the Japan Gerontological Evaluation Study 2010. *Int Psychogeriatr.* 2019;31(12):1699-707.
155. Watson CW, Sundermann EE, Hussain MA, Umlauf A, Thames AD, Moore RC, et al. Effects of trauma, economic hardship, and stress on neurocognition and everyday function in HIV. *Health Psychol.* 2019;38(1):33-42.
156. Ursache A, Noble KG. Neurocognitive development in socioeconomic context: Multiple mechanisms and implications for measuring socioeconomic status. *Psychophysiology.* 2016;53(1):71-82.
157. Abdul-Sattar AB, Abou El Magd SA. Determinants of medication non-adherence in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus: Sharkia Governorate. *Rheumatol Int.* 2015;35(6):1045-51.
158. Göthlin M, Eckerström M, Rolstad S, Kettunen P, Wallin A. Better prognostic accuracy in younger mild cognitive impairment patients with more years of education. *Alzheimers Dement (Amst).* 2018;10:402-12.
159. Cotrena C, Branco LD, Cardoso CO, Wong CE, Fonseca RP. The Predictive Impact of Biological and Sociocultural Factors on Executive Processing: The Role of Age, Education, and Frequency of Reading and Writing Habits. *Appl Neuropsychol Adult.* 2016;23(2):75-84.
160. McElhone K, Abbott J, Teh LS. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15(10):633-43.
161. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Sucher B. Health-related quality of life associated with systemic corticosteroids. *Qual Life Res.* 2017;26(4):1037-58.
162. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Nerv Ment Dis.* 1986;174(6):357-64.
163. Hay EM, Black D, Huddy A, Creed F, Tomenson B, Bernstein RM, et al. Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1992;35(4):411-6.
164. Lynall M. Neuropsychiatric symptoms in lupus. *Lupus.* 2018;27(1_suppl):18-20.
165. Sabbadini MG, Manfredi AA, Bozzolo E, Ferrario L, Rugarli C, Scorza R, et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus patients without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus.* 1999;8(1):11-9.
166. Zabala A, Salgueiro M, Sáez-Atxukarro O, Ballesteros J, Ruiz-Irastorza G, Segarra R. Cognitive Impairment in Patients With Neuropsychiatric and Non-neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc.* 2018;24(6):629-39.
167. Monastero R, Bettini P, Del Zotto E, Cottini E, Tincani A, Balestrieri G, et al. Prevalence and pattern of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *J Neurol Sci.* 2001;184(1):33-9.

168. Mackay M, Vo A, Tang CC, Small M, Anderson EW, Ploran EJ, et al. Metabolic and microstructural alterations in the SLE brain correlate with cognitive impairment. *JCI Insight*. 2019;4(1).
169. Ossenkuppele R, Zwan MD, Tolboom N, van Assema DM, Adriaanse SF, Kloet RW, et al. Amyloid burden and metabolic function in early-onset Alzheimer's disease: parietal lobe involvement. *Brain*. 2012;135(Pt 7):2115-25.
170. Hermsdörfer J, Goldenberg G, Wachsmuth C, Conrad B, Ceballos-Baumann AO, Bartenstein P, et al. Cortical correlates of gesture processing: clues to the cerebral mechanisms underlying apraxia during the imitation of meaningless gestures. *Neuroimage*. 2001;14(1 Pt 1):149-61.
171. Chevrier AD, Noseworthy MD, Schachar R. Dissociation of response inhibition and performance monitoring in the stop signal task using event-related fMRI. *Hum Brain Mapp*. 2007;28(12):1347-58.
172. Mechelli A, Humphreys GW, Mayall K, Olson A, Price CJ. Differential effects of word length and visual contrast in the fusiform and lingual gyri during reading. *Proc Biol Sci*. 2000;267(1455):1909-13.
173. Murphy A, Loh D. Lingual Gyrus. <https://radiopaedia.org/articles/lingual-gyrus2017> [cited 2020 07 setembro]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/lingual-gyrus>.
174. Ardila A, Bernal B, Rosselli M. How Localized are Language Brain Areas? A Review of Brodmann Areas Involvement in Oral Language. *Arch Clin Neuropsychol*. 2016;31(1):112-22.
175. Ferrier D. On the Localisation of the Functions of the Brain. 1874;2(729):766-7.
176. Schall JD. Visuomotor Functions in the Frontal Lobe. *Annual Review of Vision Science*. 2015;1(1):469-98.
177. Furlan M, Babcock L, Vallesi A. Decoding rule search domain in the left inferior frontal gyrus. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194054.
178. Knauff M, Fangmeier T, Ruff CC, Johnson-Laird PN. Reasoning, models, and images: behavioral measures and cortical activity. *J Cogn Neurosci*. 2003;15(4):559-73.
179. Mencl WE, Pugh KR, Shaywitz SE, Shaywitz BA, Fulbright RK, Constable RT, et al. Network analysis of brain activations in working memory: behavior and age relationships. *Microsc Res Tech*. 2000;51(1):64-74.
180. Daselaar SM, Rombouts SA, Veltman DJ, Raaijmakers JG, Lazeron RH, Jonker C. Parahippocampal activation during successful recognition of words: a self-paced event-related fMRI study. *Neuroimage*. 2001;13(6 Pt 1):1113-20.
181. McDermott KB, Ojemann JG, Petersen SE, Ollinger JM, Snyder AZ, Akbudak E, et al. Direct comparison of episodic encoding and retrieval of words: an event-related fMRI study. *Memory*. 1999;7(5-6):661-78.
182. Bayat A, Joshi S, Jahan S, Connell P, Tsuchiya K, Chau D, et al. A pilot study of the role of the claustrum in attention and seizures in rats. *Epilepsy Res*. 2018;140:97-104.
183. Chung SC, Choi MH, Kim HS, You NR, Hong SP, Lee JC, et al. Effects of distraction task on driving: a functional magnetic resonance imaging study. *Biomed Mater Eng*. 2014;24(6):2971-7.
184. Salthouse TA. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging*. 2009;30(4):507-14.
185. Salthouse TA. Memory Aging From 18 to 80. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2003;17(3):162-7.
186. Tsapanou A, Habeck C, Gazes Y, Razlighi Q, Sakhardande J, Stern Y, et al. Brain biomarkers and cognition across adulthood. *Hum Brain Mapp*. 2019;40(13):3832-42.

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 02698712.5.0000.5149

**Interessado(a): Profa. Gilda Aparecida Ferreira
Departamento de Aparelho Locomotor
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 14 de dezembro de 2012, o projeto de pesquisa intitulado **"Imagens neurofuncionais e distúrbio cognitivo no Lupus Eritematoso Sistêmico"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

ANEXO B - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2K

SLEDAI-2K

* Coloque o valor do peso na coluna "score" se a descrição estiver presente no momento da consulta ou até 10 dias antes

Peso	Descrição	Definição
8	Convulsão	Início recente. Excluir causas metabólica, infecções ou por drogas
8	Psicose	Habilidade alterada de realizar atividades normais devido à grave distúrbio na percepção da realidade. Inclui alucinações, incoerência, perda significativa de associações, conteúdo inadequado do pensamento, pensamento lógico, comportamento bizarro ou catafônico. Excluir uremia e drogas
8	S. Cerebral Orgânica	Função mental alterada com prejuízo da orientação, memória ou outra função intelectual, com início e flutuações súbitas. Inclui alteração do nível de consciência com diminuição da capacidade de concentração e incapacidade de sustentar atenção no meio-ambiente mais 2 dos seguintes: distúrbios persecutórios, discurso incoerente, insônia ou sonolência diurna, atividade psicomotora aumentada ou diminuída. Excluir causas metabólicas, infecções ou drogas
8	Distúrbio visual	Alterações retinianas do LES. Inclui corpos citóides, hemorragia retiniana, exsudato serosa ou hemorragia na coróide, neurite óptica. Excluir HAS, infecção e drogas.
8	Alteração Par craniano	Início de neuropatia sensorial ou motora
8	Cefaleia lúpica	Cefaleia intensa e persistente, pode ser tipo enxaqueca mas tem que ser resistente ao uso de narcóticos
8	AVC	AVC novo. Excluir aterosclerose
8	Vasculite	Ulceração, gangrena, nódulos em dedos, infartos periungueais, hemorragias pontuais, biópsia ou arteriografia comprovando vasculite
4	Artrite	Mais de 2 articulações com dor e flogose
4	Miosite	Fraqueza/dor muscular proximal associado a aumento de CK-T/aldolase ou ENMG ou biópsia muscular
4	Cilindrúria	Granular hemático ou celular de hemácias
4	Hematúria	> 5 hemácias/cp. Excluir infecção, nefrolitíase ou outra causa
4	Piúria	>5 leucócitos/cp. Excluir infecção
4	Proteinúria	>0,5 mg/24hs. Início recente ou aumento recente ou persistência de >0,5 mg/24hs.
2	Nova erupção cutânea	Erupção cutânea nova ou recorrente com sinais de inflamação.
2	Alopecia	Início recente ou recorrência de queda de cabelo anormal difusa ou localizada.
2	Úlcera mucosa	Início recente ou recorrência de úlceras orais ou nasais.
2	Pleurite	Dor torácica pleurítica com atrito ou derrame pleural ou espessamento pleural.
2	Pericardite	Dor pericárdica com mais um dos seguintes: derrame, atrito ou ECG, ou ECO.
2	Baixo complemento	Diminuição de CH50, C3, C4 abaixo do limite normal do laboratório.
2	Anti-DNA	Anti-DNA acima do valor normal do exame.
1	Febre	>38°C. Excluir infecção.
1	Trombocitopenia	< 100.000 plaquetas/mm ³ .
1	Leucopenia	< 3.000 leucócitos/ mm ³ . Exclui drogas.
	TOTAL	

ANEXO C - Mini International Neuropsychiatric Interview

M.I.N.I.

Mini International Neuropsychiatric Interview

Brazilian version 5.0.0

DSM IV

Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L.I. Bonora, J.P. Lépine
Hôpital Salpêtrière – Paris - França

D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K.H. Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan
University of South Florida – Tampa – E.U.A.

Tradução para o português (Brasil) : P. Amorim

© 1992, 1994, 1998, 2000, Sheehan DV & Lecrubier Y.

Todos os direitos são reservados. Este documento não pode ser reproduzido, todo ou em parte, ou cedido de qualquer forma, incluindo fotocópias, nem armazenado em sistema informático, sem a autorização escrita prévia dos autores. Os pesquisadores e os clínicos que trabalham em instituições públicas (como universidades, hospitais, organismos governamentais) podem fotocopiar o M.I.N.I. para utilização no contexto estrito de suas atividades clínicas e de investigação.

MINI 5.0.0 / Versão Brasileira / DSM-IV / Atual

<i>Nome do(a) entrevistado(a):</i> _____	<i>Número do protocolo:</i> _____
<i>Data de nascimento:</i> _____	<i>Hora de início da entrevista:</i> _____
<i>Nome do(a) entrevistador(a):</i> _____	<i>Hora do fim da entrevista:</i> _____
<i>Data da entrevista:</i> _____	<i>Duração total da entrevista:</i> _____

MÓDULOS	PERÍODO EXPLORADO	CRITÉRIOS PREENCHIDOS	DSM-IV	CID-10
A EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (EDM)	Atual (2 semanas)	<input type="checkbox"/>	296.20-296.26 Único	F32.x
	Recorrente	<input type="checkbox"/>	296.30-296.36 Recorrente	F33.x
EDM COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS (opcional)	Atual (2 semanas)	<input type="checkbox"/>	296.20-296.26 Único 296.30-296.36 Recorrente	F32.x F33.x
B TRANSTORNO DISTÍMICO	Atual (Últimos 2 anos)	<input type="checkbox"/>	300.4	F34.1
C RISCO DE SUICÍDIO	Atual (Último mês) Risco: <input type="checkbox"/> Baixo <input type="checkbox"/> Médio <input type="checkbox"/> Alto	<input type="checkbox"/>	nenhum	nenhum
D EPISÓDIO MANÍACO F31.9	Atual	<input type="checkbox"/>	296.00-296.06	F30.x-
	Passado	<input type="checkbox"/>		
EPISÓDIO HIPOMANÍACO F31.9/F34.0	Atual	<input type="checkbox"/>	296.80-296.89	F31.8-
	Passado	<input type="checkbox"/>		
E TRANSTORNO DE PÂNICO F41.0	Atual (Último mês)	<input type="checkbox"/>	300.01/300.21	F40.01-
	Vida inteira	<input type="checkbox"/>		
F AGORAFOBIA	Atual	<input type="checkbox"/>	300.22	F40.00
G FOBIA SOCIAL	Atual (Último mês)	<input type="checkbox"/>	300.23	F40.1
H TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO (TOC)	Atual (Último mês)	<input type="checkbox"/>	300.3	F42.8
I TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO	Atual (Último mês)	<input type="checkbox"/>	309.81	F43.1
J DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL ABUSO DE ÁLCOOL	(Últimos 12 meses)	<input type="checkbox"/>	303.9	F10.2x
	(Últimos 12 meses)	<input type="checkbox"/>	305.00	F10.1
K DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIA (Não álcool) ABUSO DE SUBSTÂNCIA (Não álcool)	(Últimos 12 meses)	<input type="checkbox"/>	304.00-99/305.20-80	F11.0-F19.1
	(Últimos 12 meses)	<input type="checkbox"/>	304.00-99/305.20-80	F11.0-F19.1
L SÍNDROME PSICÓTICA TRANSTORNO DO HUMOR COM CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS F32.3/F33.3/F31.2	Atual	<input type="checkbox"/>		
	Vida inteira	<input type="checkbox"/>		
F32.3/F33.3/F31.2	Atual	<input type="checkbox"/>	296.24/296.04	
	Vida inteira	<input type="checkbox"/>	296.24/296.04	
M ANOREXIA NERVOSA	Atual (Últimos 3 meses)	<input type="checkbox"/>	307.1	F50.0
N BULIMIA NERVOSA ANOREXIA NERVOSA, TIPO COMPULSÃO PERIÓDICA PURGATIVO	Atual (Últimos 3 meses)	<input type="checkbox"/>	307.51	F50.2
	Atual	<input type="checkbox"/>	307.1	F50.0
O TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA	Atual (Últimos 6 meses)	<input type="checkbox"/>	300.02	F41.1
P TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTI-SOCIAL (opcional)	Vida inteira	<input type="checkbox"/>	301.7	F60.2

ANEXO D – User agreement for WHOQOL – 100 and or WHOQO-BREF

User Agreement for "WHOQOL-100" and/or WHOQOL-BREF and related materials

This agreement is between the World Health Organization ("WHO") and Hana Policia Lima Pereira Lima. WHO hereby grants the User a nonexclusive, royalty-free license to use the World Health Organization Quality of Life Questionnaire and/or related materials (hereafter referred to as "WHOQOL-100" or "WHOQOL-BREF") in User's study outlined below. The term of this User Agreement shall be for a period of 1 year, commencing on (date) 19/07/2018.

The approved study for this User Agreement is:

Study Title	<u>Imagens Neurofuncionais e Sintomas Cognitivos no Lúpus Eritematoso Sistêmico</u>
Principal Investigator	<u>Hana Policia Lima Pereira Lima</u>
Sample characteristics	<u>40 lupus patients</u>
Sample size	<u>40</u>
Treatment Intervention	<u>no intervention</u>
Total number of assessments	<u>40</u>
Assessment time points	<u>one time</u>
"WHOQOL-100" or WHOQOL-BREF version – Please specify language version(s) you would like to receive.	<u>WHOQOL-BREF PORTUGUÊS</u>
Other measures	<u>HAND, HAMA, BECK-BDI</u>

This User Agreement is based upon the following conditions:

1. User shall not modify, abridge, condense, translate, adapt, recast or transform the WHOQOL-100 or BREF in any manner or form, including but not limited to any minor or significant change in wording or organization, or administration procedures, of the WHOQOL-100 or BREF. If User thinks that changes are necessary for its work, or if translation is necessary, User must obtain written approval from WHO in advance of making such changes.
2. User shall not reproduce WHOQOL-100 or BREF, except for the limited purpose of generating sufficient copies for its own uses and shall in no event distribute copies of the WHOQOL-100 or BREF to third parties by sale, rental, lease, lending, or any other means. In addition, User agrees that it will not use the WHOQOL-100 or BREF for any purpose other than conducting studies as specified above, unless agreed in writing by WHO. In any event, the WHOQOL-100 or BREF should not be used for research or clinical purposes without prior written authorization from WHO.

3. User agrees to provide WHO with an annual update regarding activities related to the WHOQOL-100 or BREF.

4. User agrees to provide WHO with a complete copy of User's raw data and data code books, including the WHOQOL-100 or BREF and any other instruments used in the study. This data set must be forwarded to WHO upon the conclusion of User's work. While User remains the owner of the data collected in User's studies, these data may be used in WHO analyses for further examining the psychometric properties of the WHOQOL-100 or BREF. WHO asserts the right to present and publish these results, with due credit to the User as the primary investigator, as part of the overall WHOQOL-100 or BREF development strategy.

5. WHO shall be responsible for preparing and publishing the overall WHOQOL-100 or BREF results under WHO copyright, including:

- a. the overall strategy, administrative set-up and design of the study including the instruments employed;
- b. common methods used by two or more Users;
- c. the data reported from two or more Users ;
- d. the comparisons made between the data reported from the Users;
- e. the overall findings and conclusions.

6. User shall be responsible for publications concerning information developed exclusively by User and methods employed only by User. Publications describing results obtained by User will be published in User's name and shall include an acknowledgement of WHO. User agrees to send to WHO a copy of each such paper prior to its submission for publication.

7. WHO may terminate this User Agreement at any time, in any event. Should WHO terminate this User Agreement, User shall immediately cease all use of the WHOQOL100 or BREF and destroy or return all copies of the WHOQOL-100 or BREF. In the event of such termination, all other collateral materials shall be destroyed and no copy thereof shall be retained by User. Notwithstanding the return or destruction of the WHOQOL-100 or BREF and its collateral materials, User will continue to be bound by the terms of this User Agreement.

8. It is understood that this User Agreement does not create any employer/employee relationship. User and its affiliates are not entitled to describe themselves as staff members of WHO. User shall be solely responsible for the manner in which work on the project is carried out and accordingly shall assume full liability for any damage arising therefrom. No liability shall attach to WHO, its advisers, agents or employees.



Please confirm your agreement with the foregoing by signing and returning one copy of this letter to WHO, whereupon this letter agreement shall become a binding agreement between User and WHO.

WHO:

[Signature]

[Signature]

Dr. Somnath Chatterji
Health Statistics and Health Information Systems (HSI)
World Health Organization
Avenue Appia
Geneva 27
CH 1211 Switzerland

Date:

USER:

By: Fátima Patrícia Sena Teixeira Leite
Title: MD, research
Institution: UFMG Universidade Federal de Minas Gerais
Address: Alameda Auriano César
140 - BH 1149
Brazil
Date: 19/07/2018

ANEXO E - WHOQOL-bref

WHOQOL - ABREVIADO

Versão em Português

**PROGRAMA DE SAÚDE MENTAL
ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE
GENEBRA**

Coordenação do GRUPO WHOQOL no Brasil

**Dr. Marcelo Pio de Almeida Fleck
Professor Adjunto
Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Porto Alegre – RS - Brasil**

ANEXO F – SLEQOL

Questionário de Qualidade de Vida em Lúpus Eritematoso Sistêmico (SLEQOL)

Obrigado por completar este questionário. Ele nos permitirá saber mais dos problemas do dia-a-dia que afetam os pacientes com lúpus. Também irá nos ajudar a entendê-los melhor e talvez conseguir melhorar o tratamento da doença.

Para cada item, circule apenas um número que melhor demonstre o efeito/importância na sua vida. Por favor, não peça ajuda para responder estas questões, porque você é a melhor pessoa para saber da sua doença e como ela a afeta. Não existem respostas certas ou erradas.

FISICO		
Por favor, use essa escala para responder às questões:		
1 - sem dificuldade alguma;		
2 - quase nada difícil;		
3 - um pouco difícil;		
4 - moderadamente difícil;		
5 - difícil;		
6 - muito difícil;		
7 - extremamente difícil		
1	Caminhar ao ar livre em ambiente plano.	1 2 3 4 5 6 7
2	Fazer compras em lojas	1 2 3 4 5 6 7
3	Fechar e abrir torneiras.	1 2 3 4 5 6 7
4	Ir ao mercado/mercearia.	1 2 3 4 5 6 7
5	Tomar banho e enxugar-se.	1 2 3 4 5 6 7
6	Fazer 01 hora de caminhada.	1 2 3 4 5 6 7
Por favor, use essa escala para responder às próximas questões:		
1 - de forma alguma;		
2 - incomoda quase nada;		
3 - incomoda um pouco;		
4 - incomoda moderadamente;		
5 - incomoda razoavelmente;		
6 - incomoda muito;		
7 - incomoda extremamente		
ATIVIDADES		
Na semana passada, a sua doença o incomodou em alguma destas atividades sociais ou de trabalho?		
7	No trabalho ou nas atividades escolares.	1 2 3 4 5 6 7
8	Na carreira ou educação.	1 2 3 4 5 6 7
9	Nas ausências no trabalho ou na escola.	1 2 3 4 5 6 7
10	No relacionamento com amigos ou familiares	1 2 3 4 5 6 7
11	Na prática de exercícios físicos.	1 2 3 4 5 6 7
12	Nas atividades sexuais	1 2 3 4 5 6 7
13	Na participação em atividades de lazer e divertimento	1 2 3 4 5 6 7
14	Não conseguir sair em dia com sol forte	1 2 3 4 5 6 7
15	Ganhar menos dinheiro porque tem lúpus	1 2 3 4 5 6 7
SINTOMAS		
Na semana passada, por causa do seu lúpus, estes sintomas o incomodaram?		
16	Esquecimento (memória fraca).	1 2 3 4 5 6 7
17	Perda de apetite.	1 2 3 4 5 6 7
18	Cansaço.	1 2 3 4 5 6 7
19	Dificuldade de prestar atenção (de concentração)	1 2 3 4 5 6 7
20	Coceira.	1 2 3 4 5 6 7
21	Feridas na boca.	1 2 3 4 5 6 7
22	Feridas, dor ou formigamento na pele.	1 2 3 4 5 6 7
23	Dor ou inchaço nas juntas	1 2 3 4 5 6 7

Por favor, use essa escala para responder às próximas questões:		
1 - de forma alguma;		
2 - incomoda quase nada;		
3 - incomoda um pouco;		
4 - incomoda moderadamente;		
5 - incomoda razoavelmente;		
6 - incomoda muito;		
7 - incomoda extremamente		
TRATAMENTO		
24	Medo de agulhas.	1 2 3 4 5 6 7
25	Evitar alguma comida por causa da doença.	1 2 3 4 5 6 7
26	Usar remédios todos os dias	1 2 3 4 5 6 7
27	Vir ao hospital ou clínica.	1 2 3 4 5 6 7
Por favor use essa escala para responder as próximas questões:		
1 - de forma alguma;		
2 - quase nunca;		
3 - um pouco frequente;		
4 - moderadamente frequente;		
5 - razoavelmente frequente;		
6 - muito frequente;		
7 - extremamente frequente		
HUMOR		
Com que frequência , durante a semana passada, você se incomodou com as seguintes emoções, por causa do seu lúpus?		
28	Sentiu-se diferente das outras pessoas	1 2 3 4 5 6 7
29	Sentiu-se triste.	1 2 3 4 5 6 7
30	Sentiu depressão (tristeza profunda).	1 2 3 4 5 6 7
31	Sentiu ansiedade (apreensiva com o que possa acontecer	1 2 3 4 5 6 7
AUTO -IMAGEM		
Com que frequência ,na semana passada ,você se incomodou pelos seguintes sentimentos como consequência do seu lúpus?		
32	Desejo de que as pessoas não soubessem que tenho lúpus	1 2 3 4 5 6 7
33	Amigos e colegas fizeram chacotas ou pilhérias comigo	1 2 3 4 5 6 7
34	Me senti inferior aos outros	1 2 3 4 5 6 7
35	Senti vergonha do meu lúpus.	1 2 3 4 5 6 7
36	. Preocupação quanto aos gastos de dinheiro na família por minha causa	1 2 3 4 5 6 7
37	Preocupação quanto a não eficácia dos remédios.	1 2 3 4 5 6 7
38	Preocupação quanto aos efeitos colaterais dos remédios	1 2 3 4 5 6 7
39	Medo de receber más notícias dos médicos.	1 2 3 4 5 6 7
40	Consumo maior de bebidas alcoólicas ou fumo.	1 2 3 4 5 6 7

ANEXO G– Índice de dano no lúpus eritematoso sistêmico

SLICC – Índice de Dano* no Lúpus Eritematoso Sistêmico

Nome: _____ SAME: _____ LES: _____

ITEM	ESCORE	DATA
OCULAR – qualquer olho, avaliação clínica		
Catarata	1	__/__/__
Lesão retiniana ou atrofia ótica	1	__/__/__
NEUROPSIQUIÁTRICA		
Alteração Cognitiva (ex. déficit de memória, dificuldade de cálculo, baixa concentração, dificuldade de falar ou escrever) ou psicose	1	__/__/__
Convulsão necessitando de terapia por 6 meses	1	__/__/__
Acidente vascular cerebral em qualquer momento (escore 2 se >1)	1 (2)	__/__/__
Neuropatia periférica ou craniana (excluir ótica)	1	__/__/__
Mielite transversa	1	__/__/__
RENAL		
RFG estimado ou medido <50%	1	__/__/__
Proteinúria ≥3,5 mg/24hs ou	1	__/__/__
IRC terminal (diálise ou transplante)	3	__/__/__
PULMONAR		
Hipertensão pulmonar (proeminência de VD ou hiperfonese de B2)	1	__/__/__
Fibrose pulmonar (exame físico ou radiografia)	1	__/__/__
Pulmão retraído (radiografia)	1	__/__/__
Fibrose pleural (radiografia)	1	__/__/__
Infarto pulmonar (radiografia)	1	__/__/__
CARDIOVASCULAR		
Angina ou bypass coronariano	1	__/__/__
Infarto do miocárdio (escore 2 se >1)	1 (2)	__/__/__
Miocardiopatia (disfunção ventricular)	1	__/__/__
Doença valvular (sopro diastólico ou sistólico >3/6)	1	__/__/__
Pericardite por 6 meses ou pericardiectomia	1	__/__/__
DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA		
Claudicação por 6 meses	1	__/__/__
Perda tecidual pequena (polpa)	1	__/__/__
Perda tecidual significativa (ex. perda digital ou membro) (escore 2 se >1 local)	1 (2)	__/__/__
Trombose venosa com edema, ulceração ou estase venosa	1	__/__/__
GASTROINTESTINAL		
Infarto ou ressecção intestinal abaixo do duodeno, baço, fígado ou vesícula biliar, por qualquer causa (escore 2 se >1 local)	1 (2)	__/__/__
Insuficiência mesentérica	1	__/__/__
Peritonite crônica	1	__/__/__
Estenose ou cirurgia do trato gastrointestinal superior em qualquer momento	1	__/__/__
MUSCULOESQUELÉTICA		
Atrofia ou fraqueza muscular	1	__/__/__
Artrite erosiva ou deformante (inclusive deformidades redutíveis, excluindo necrose avascular)	1	__/__/__
Osteoporose com fratura ou colapso vertebral (excluindo necrose avascular)	1	__/__/__
Necrose avascular (escore 2 se >1)	1 (2)	__/__/__
Osteomielite	1	__/__/__
PELE		
Alopécia crônica cicatricial	1	__/__/__
Cicatriz extensa em outro local além de couro cabeludo e polpa digital	1	__/__/__
Ulceração cutânea (excluindo trombose) por >6 meses	1	__/__/__
FALÊNCIA GONADAL PREMATURA	1	__/__/__
DIABETE MELITO (independente de tratamento)	1	__/__/__
MALIGNIDADE (excluindo displasia) (escore 2 se >1 local)	1 (2)	__/__/__

SLICC: ____ Data: __/__/__ - SLICC: ____ Data: __/__/__ - SLICC: ____ Data: __/__/__

* Dano (alterações irreversíveis não relacionada a inflamação ativa) ocorrendo a partir do início do LES, avaliada por abordagem clínica e presente por, pelo menos, 6 meses. Episódios repetidos devem ocorrer após no mínimo 6 meses para escore 2. A mesma lesão não pode ser considerada 2 vezes.

ÍNDICE DE DANO – SLICC GLOSSÁRIO

1. **Dano:** Alteração não reversível, não associada à atividade inflamatória, ocorrendo desde o diagnóstico de LES, verificado por avaliação clínica e presente por pelo menos 6 meses a não ser que declarado o contrário. Episódios repetidos devem ocorrer separados por pelo menos 6 meses para que sejam pontuados como 2. A mesma lesão não pode ser pontuada duas vezes.
2. **Catarata:** Uma opacidade de lente (catarata) em qualquer olho, em qualquer momento, independente de primária ou secundária à terapia com corticóides, documentada por oftalmoscopia.
3. **Lesão retiniana:** documentada por exame oftalmoscópico, pode resultar em déficit de campo visual ou cegueira.
4. **Atrofia ótica:** documentada por exame oftalmoscópico.
5. **Alteração cognitiva:** déficit de memória, dificuldade com cálculos, concentração fraca, dificuldade com a linguagem falada ou escrita, performance diminuída, documentada por exame clínico ou por teste cognitivo formal.
6. **Psicose maior:** capacidade alterada de funcionamento em atividades normais devido a razões psiquiátricas. Distúrbios graves de percepção da realidade caracterizadas por: ilusão, halucinação (auditiva, visual), incoerência, associações marcadamente soltas, conteúdo de pensamento pobre, pensamento marcadamente ilógico, comportamento bizarro, catatônico ou desorganizado.
7. **Convulsão:** Descargas elétricas paroxísticas ocorrendo no cérebro e produzindo alterações físicas características incluindo movimentos tônicos e clônicos e algumas alterações de comportamento. Somente convulsões necessitando de tratamento por mais de 6 meses são consideradas como dano.
8. **AVC:** acidente vascular cerebral resultando em déficits focais como paresias, fraqueza etc ou ressecção cirúrgica por outra causa que não malignidade.
9. **Neuropatia:** dano em nervo periférico ou craniano, excluindo nervo ótico, resultando em disfunção motora ou sensitiva.
10. **Mielite transversa:** fraqueza ou perda sensitiva de membros inferiores com perda de controle esfinteriano urinário ou fecal.
11. **Rim:** ritmo de filtração glomerular estimado ou medido <50%, proteinúria $\geq 3,5\text{g}/24\text{hs}$ ou insuficiência renal crônica (independente de diálise ou transplante).
12. **Pulmonar:** hipertensão pulmonar (proeminência de ventrículo direito ou hiperfonese de P2), fibrose pulmonar (exame físico ou radiológico), pulmão recolhido (radiológico), fibrose pleural (radiológico), infarto pulmonar (radiológico) ou ressecção por outra causa que não malignidade.
13. **Cardiovascular:** Angina ou *bypass* artéria coronariana, infarto do miocárdio (documentado por estudo eletrocardiográfico e enzimático), miocardiopatia (disfunção ventricular documentada clinicamente) doença valvular (sopro diastólico ou sistólico > 3/6), pericardite por 6 meses ou pericardiectomia.
14. **Vasculatura periférica:** claudicação, persistente por mais de 6 meses, pela história; perda mínima de tecido como de polpa digital, em qualquer momento; perda tecidual significativa como perda de dedos ou membros, em qualquer momento; trombose venosa com edema (mesmo sem Duplex scan), ulceração ou evidência clínica de estase venosa.
15. **Gastrointestinal:** infarto ou ressecção de intestino abaixo do duodeno, pela história; ressecção de fígado, baço ou vesícula biliar, independente da causa; insuficiência mesentérica, com dor abdominal difusa ao exame clínico; peritonite crônica, com dor abdominal persistente e irritação peritoneal, ao exame clínico; estenose esofageana, evidenciada por endoscopia; cirurgia do trato gastrointestinal alto como correção de estenose, úlceras etc, em qualquer momento, pela história; insuficiência pancreática necessitando de reposição enzimática ou com pseudocisto.
16. **Musculosquelético:** atrofia ou fraqueza muscular, demonstrada pelo exame clínico; deformidade ou artrite erosiva, incluindo deformidades redutíveis (excluindo necrose avascular), ao exame clínico; osteoporose com fraturas ou colapso vertebral (excluindo necrose avascular) demonstrada radiologicamente; necrose avascular, demonstrada por método de imagem; osteomielite, documentada clinicamente e apoiada por cultura.
17. **Pele:** alopecia crônica, cicatricial, documentada clinicamente; cicatriz extensa ou *panniculum* outro que não polpa digital ou couro cabeludo, documentado clinicamente; ulcerações em pele (excluindo trombose) por mais de 6 meses.
18. **Disfunção gonadal:** amenorréia secundária antes dos quarenta anos de idade.
19. **Diabete:** diabete necessitando de terapia, independente de qual tratamento.
20. **Malignidade:** documentada por exame patológico, excluindo displasias.

Obs finais: se a manifestação esteve presente por mais de 6 meses (com ou sem tratamento), pontuar como dano mesmo quando a manifestação já estiver resolvida no momento da realização do SLICC. Se a manifestação não tiver sido relatada no prontuário, pode questionar o paciente. Se o paciente não souber definir a presença da manifestação, não investigar. Por ex.: não relatado no prontuário presença ou ausência de catarata, pode questionar o paciente. Se este souber que, em exame oftalmológico prévio, teve o diagnóstico de catarata, deve-se pontuar, caso ele não saiba, NÃO encaminhar ao oftalmologista. O raciocínio é que deverão ser consideradas manifestações clinicamente significativas e que levaram à investigação e definição. Obviamente o SLICC de países desenvolvidos é MUITO diferente e "incomparável" ao nosso. Considerar manifestações quaisquer após o diagnóstico, independente do tempo, com exceção de situações óbvias como malignidade pouco tempo após o diagnóstico etc. Considerar qualquer evento cardiovascular após o diagnóstico do LES independente do tempo.

APÊNDICE 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

IMAGENS NEUROFUNCIONAIS E DISTÚRBO COGNITIVO NO LES

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Objetivo do estudo:

Este estudo tem como objetivo principal a investigação das anormalidades do metabolismo de glicose cerebral em pacientes com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico com distúrbios de aprendizagem e como objetivos secundários determinar quais as alterações cognitivas mais comuns nos paciente com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico na infância e sua relação com a síndrome do anticorpo antifosfolípide.

Procedimentos:

Se você ou o seu responsável concordar em participar, serão inicialmente submetidos a uma avaliação neuropsiquiátrica. Após a entrevista, aqueles acima de 18 anos, serão encaminhados para realização de um exame tomográfico denominado PET TC. Neste exame o seu cérebro será avaliado e poderemos comparar os resultados da entrevista com as imagens obtidas.

Antes da realização do PET TC as mulheres deverão colher um exame para comprovar que não estão grávidas.

Os exames laboratoriais colhidos para a pesquisa são aquele que você já está acostumado (a) a colher a cada consulta médica.

Riscos e desconfortos

A entrevista neuropsiquiátrica é um pouco longa e pode ser cansativa.

Como todo exame radiográfico, o PET - TC, também tem o risco remoto de desenvolvimento de câncer a longo prazo, mas a radiação conseqüente a exposição ao exame proposto equivale a radiação natural (do sol, da terra, no ar) recebida durante um ano e quatro meses.

Benefícios:

A realização deste estudo vai ajudar na melhor compreensão do cérebro do paciente lúpico o que pode ajudar no desenvolvimento de novos tratamentos para esta doença.

Sua participação ou não no estudo não vai mudar em nada o seu tratamento, que continuará a ser realizado da mesma forma que antes deste convite.

Você não receberá qualquer pagamento para participar deste estudo. Da mesma forma não terá qualquer custo para a realização do mesmo.

Possíveis dúvidas sobre o estudo

Este termo de consentimento explica o estudo. Por favor, leia-o cuidadosamente. Pergunte sobre qualquer ponto que não tenha entendido. Se não tiver dúvidas agora, mas se elas aparecerem mais tarde, pode e deve esclarecê-las a qualquer momento.

Durante o estudo você será informado de qualquer fato novo que possa influenciar os ser desejo de continuar participando.

Se quiser esclarecer qualquer dúvida, falar com alguém sobre este estudo por julgar que não recebeu tratamento adequado ou que foi, de alguma forma, prejudicado ao participar, ou qualquer outra questão relativa ao trabalho você

pode telefonar para a pesquisadora, Dra. Flávia Patrícia Sena Teixeira Santos: (31) 3409-9532, para os seus orientadores, Dr. Humberto Correa e Dra Gilda Aparecida Ferreira (31) 3409-9532 ou ainda para o Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais: Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II, segundo andar, sala 2005, Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG, CEP 21.2170 – 901, telefax (31)3409-4592, email coep@prpq.ufmg.br

Confidencialidade das informações:

O sigilo das informações obtidas será mantido nos limites garantidos pela lei.

Pessoas responsáveis pela condução do estudo poderão rever seus dados que serão mantidos confidenciais. Pessoas não envolvidas com o estudo não terão acesso a nenhuma de suas informações pessoais a não ser que você ou seu responsável de a devida autorização.

Participação voluntária no estudo:

Você, ou o menor sob sua responsabilidade não é obrigado a participar deste estudo e pode desistir a qualquer momento. Se decidir não participar, sua relação com os médicos do Serviço não será, em hipótese alguma, alterada.

O que significa a sua assinatura:

Ao assinar este documento você (ou o seu responsável) demonstra ter entendido as informações sobre o estudo e estar disposto a participar deste projeto.

VOCÊ RECEBERÁ UMA CÓPIA DESTES CONSENTIMENTO E PODERÁ RELÊ-LO E ESCLARECER SUAS DÚVIDAS A QUALQUER MOMENTO.

Nome do Paciente	_____	__/__/__
Assinatura do Paciente	_____	__/__/__
Nome do pai / mãe ou representante legal	_____	__/__/__
Nome do pai / mãe ou representante legal	_____	__/__/__
Pesquisadora:	_____	__/__/__
Testemunha:	_____	__/__/__

APENDICE 2 – Protocolo de pesquisa ambulatorial

IMAGENS NEUROFUNCIONAIS E DISTÚRBO COGNITIVO NO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Nome: _____ Data: ____/____/____

Registro HCl: _____ Registro Pesquisa: _____ Sexo: ____ Data de Nascimento ____/____/____

Idade: _____ Data início dos sintomas: ____/____/____ Data diagnóstico: ____/____/____

Critérios diagnósticos / Classificação _ ACR

Eritema malar			Almuno	ógicas	
Lesão discoide					Anti DNA
Fotossensibilidade					Anti Sm
Úlcera oral ou nasofaríngea					Anticoporpo antifosfolipede
Pleurite / pericardite					Anticoagulante lúpico
Acometimento renal:					ACA IgM
	Proteinúria >0,5 g/dia ou >3+				ACA IgG
	Cilindros celulares				VDRL Falso +
Convulsão ou psicose				FAN	
Alterações hematológicas:					
	A. hemolítica c/reticulocitose			ARTRITE	
	Leucopenia (<4.000)				
	Linfopenia (<1.500)				
	Trombocitopenia (<100.000)				

Critérios diagnósticos / Classificação – Grupo Europeu



Lupus cutâneo agudo e subagudo		FAN +
Lupus cutâneo crônico		Anti DNA + (Elisa: 2X VR)
Úlceras orais / nasais		Anti Sm +
Sinovite inflamatória com edema observado pelo médico de duas ou mais articulações OU juntas dolorosas com rigidez matinal		VDRL falso + e/ou lupus anticoagulante e/ou anti beta 2 glicoproteína 1 e / ou anticardiolipina (pelo menos 2 X normal ou médios ou altos títulos)
Alopécia não cicatricial		Redução do complemento: C3, C4 Ou CH50
Serosite		Combs direto + na ausência de anemia hemolítica
Proteinúria > 500 mg / 24 horas ou cilindros hemáticos		
Convulsões, psicose, mononeurite múltipla, mielite, neuropatia craniana ou periférica, cerebrite (estado confusional agudo)		Biópsia renal sugestiva de LES
Anemia hemolítica		
Leucopenia (<4.000) ou linfopenia (<1.000) (1vez)		
Trombocitopenia (<100.000) pelo menos uma vez		

Sledai _____, Slic _____

Medicamentos em uso atual:

glicocorticoide	Difosfato de cloroquina	Hidroxicloroquina	Azatioprina
Methotrexato	Ciclofosfamida	Ciclosporina	Micofenolato
Micofenolato	Rituximab		

Medicamentos em uso prévio:

glicocorticoide	Difosfato de cloroquina	Hidroxicloroquina	Azatioprina
Methotrexato	Ciclofosfamida	Ciclosporina	Micofenolato
Micofenolato	Rituximab		

Dose acumulada de glicocorticoide: _____ Dose máxima de prednisona _____

Dose acumulada de ciclofosfamida _____

Manifestações neurológicas no momento da entrevista:

SNC		SNP	
Meningite asséptica		Neuropatia autonômica	
Doença cérebro vascular:		Miastenia gravis	
	AIT	Neuropatias periféricas	
	AVC	Neuropatia craniana	
	Trombose seios cerebrais	Perda auditiva neurossensorial	
Distúrbio cognitivo			Início súbito
	Delírio (estado confusional agudo)		Progressiva
	Demência		
	Distúrbio cognitivo leve		
Síndromes desmieliniantes			
Cefaléia			
	Cefaléia tensional		
	Enxaqueca		
Desordens do movimento	Corea		
Alterações psiquiátricas:			
	Psicose		
	Alterações do humor		
	Transtornos de ansiedade		
Convulsões			
Mielite trasnversa			

Manifestações neurológicas na história:

SNC		SNP	
Meningite asséptica		Neuropatia autonômica	
Doença cérebro vascular:		Miastenia gravis	
	AIT	Neuropatias periféricas	
	AVC	Neuropatia craniana	
	Trombose seios cerebrais	Perda auditiva neurossensorial	
Distúrbio cognitivo			Início súbito
	Delírio (estado confusional agudo)		Progressiva
	Demência		
	Distúrbio cognitivo leve		
Síndromes desmieliniantes			
Cefaléia			
	Cefaléia tensional		
	Enxaqueca		
Desordens do movimento	Corea		
Alterações psiquiátricas:			
	Psicose		
	Alterações do humor		
	Transtornos de ansiedade		
Convulsões			
Mielite trasnversa			

Apêndice 3 - Regiões com hipocaptação do 18 F FDG ao PET-CT Cerebral

Regiões com hipocaptação do 18 F FDG ao PET-CT Cerebral

Regiões com hipocaptação do 18 F FDG ao PET CT	Freq	X	Y	Z	pvalue	t
Left Cerebellum Anterior Lobe Culmen Gray Matter *	374	0	-54	-11	1,06E-11	8,28766
Right Cerebellum Anterior Lobe Culmen Gray Matter *	313	2	-54	-11	8,21E-12	8,31894
Right Cerebellum Posterior Lobe Declive Gray Matter *	219	2	-56	-11	6,70E-11	8,05459
Left Cerebellum Posterior Lobe Declive Gray Matter *	193	0	-56	-11	6,17E-11	8,06511
Right Cerebrum Occipital Lobe Cuneus White Matter *	163	14	-83	36	1,70E-10	7,93441
Left Cerebrum Limbic Lobe Cingulate Gyrus White Matter *	153	-9	-37	42	1,39E-06	6,6489
Right Cerebrum Occipital Lobe Cuneus Gray Matter Brodmann area 19	124	14	-81	37	2,18E-11	8,19724
Left Cerebrum Parietal Lobe Precuneus Gray Matter Brodmann area 19	122	-36	-70	41	2,47E-06	6,55799
Right Cerebrum Parietal Lobe Precuneus Gray Matter Brodmann area 19	113	14	-81	39	2,51E-10	7,88353
Right Cerebrum Limbic Lobe Cingulate Gyrus **	110	4	-18	39	1,36E-05	6,27858
*****	96	-27	-101	0	0,000321	5,71955
Left Cerebrum Parietal Lobe Precuneus White Matter *	96	-36	-72	39	5,12E-06	6,44001
Right Cerebrum Frontal Lobe Precentral Gyrus White Matter *	96	41	-22	36	5,37E-06	6,43225
Left Cerebrum Limbic Lobe Cingulate Gyrus Gray Matter Brodmann area 31	94	-7	-39	42	2,06E-05	6,20782
Left Cerebellum Anterior Lobe Cerebellar Lingual Gray Matter *	88	-5	-48	-13	6,28E-06	6,4066
Inter-Hemispheric ***	82	0	-8	37	0,000809	5,54376
Right Cerebellum Anterior Lobe Cerebellar Lingual Gray Matter *	76	6	-48	-13	1,08E-07	7,03981
Left Cerebrum Limbic Lobe Cingulate Gyrus **	65	-5	-41	41	0,001853	5,38077
Right Cerebrum Limbic Lobe Cingulate Gyrus Gray Matter Brodmann area 31	58	4	-39	41	0,000638	5,58954
Right Cerebrum Parietal Lobe Precuneus White Matter *	58	14	-79	39	4,85E-09	7,48424
Right Cerebrum Parietal Lobe Postcentral Gyrus White Matter *	57	42	-22	38	1,54E-05	6,25769
Left Cerebrum Occipital Lobe Middle Occipital Gyrus Gray Matter Brodmann area 18	44	-21	-100	3	1,31E-05	6,28406
Right Cerebrum Parietal Lobe Postcentral Gyrus Gray Matter Brodmann area 3	42	51	-16	38	3,31E-05	6,12707
Left Cerebrum Occipital Lobe Cuneus White Matter *	39	-19	-98	4	0,000164	5,84296
Left Cerebrum Limbic Lobe Cingulate Gyrus Gray Matter Brodmann area 24	36	-1	-8	37	0,004936	5,18029
Left Cerebrum Parietal Lobe Postcentral Gyrus Gray Matter Brodmann area 3	36	-45	-20	39	0,001037	5,49547
Left Cerebrum Occipital Lobe Cuneus Gray Matter Brodmann area 18	35	-23	-100	1	1,68E-05	6,24303
Right Cerebrum Parietal Lobe Precuneus Gray Matter Brodmann area 7	35	18	-79	37	2,07E-07	6,94289

Regiões com hipocaptação do 18 F FDG ao PET CT	Freq	X	Y	Z	pvalue	t
Right Cerebrum Limbic Lobe Cingulate Gyrus Gray Matter Brodmann area 24	34	4	-16	39	2,12E-05	6,20347
Left Cerebrum Parietal Lobe Precuneus **	30	-26	-81	36	0,001374	5,44016
Left Brainstem Midbrain ***	29	-5	-39	-11	0,003915	5,22847
Left Cerebrum Frontal Lobe Precentral Gyrus Gray Matter Brodmann area 4	28	-55	-14	41	0,001839	5,38225
Left Cerebrum Occipital Lobe Cuneus **	28	-17	-98	6	0,000152	5,85713
Right Cerebrum Frontal Lobe Precentral Gyrus Gray Matter Brodmann area 4	28	49	-16	38	0,000123	5,89504
Left Cerebrum Occipital Lobe Cuneus Gray Matter Brodmann area 17	27	-6	-81	10	0,003392	5,2581
Right Cerebrum Occipital Lobe Cuneus **	26	18	-81	37	2,27E-09	7,5886
Left Cerebellum Posterior Lobe Declive of Vermis Gray Matter *	25	0	-69	-12	0,004092	5,21935
Right Cerebrum Parietal Lobe Precuneus **	25	22	-81	36	1,34E-06	6,65566
Left Cerebrum Frontal Lobe Precentral Gyrus White Matter *	24	-57	-12	41	0,000358	5,6989
Left Cerebrum Parietal Lobe Postcentral Gyrus White Matter *	21	-45	-18	38	0,001116	5,48112
Right Cerebrum Occipital Lobe Superior Occipital Gyrus White Matter *	20	39	-78	29	0,003439	5,25523
Right Cerebrum Parietal Lobe Postcentral Gyrus Gray Matter Brodmann area 2	20	40	-24	38	0,000103	5,92665
Right Cerebellum Posterior Lobe Declive of Vermis Gray Matter *	18	4	-69	-12	0,0027	5,30476
Left Cerebrum Parietal Lobe Precuneus Gray Matter Brodmann area 7	17	-5	-33	44	0,001555	5,41572
Left Cerebrum Frontal Lobe Precentral Gyrus Gray Matter Brodmann area 6	16	-59	-12	39	0,000707	5,5698
Right Cerebrum Frontal Lobe Postcentral Gyrus White Matter *	16	49	-17	40	8,01E-05	5,97207
Right Cerebrum Occipital Lobe Superior Occipital Gyrus Gray Matter Brodmann area 19	16	39	-78	31	0,002672	5,30684
Right Cerebrum Limbic Lobe Cingulate Gyrus White Matter *	15	6	-22	37	0,00121	5,46525
Left Cerebrum Parietal Lobe Postcentral Gyrus Gray Matter Brodmann area 1	14	-55	-16	43	0,002912	5,28936
Right Brainstem Midbrain ***	14	2	-39	-11	0,014225	4,95293
Right Cerebrum Frontal Lobe Paracentral Lobule Gray Matter Brodmann area 31	14	2	-23	44	0,000754	5,55744
Left Cerebrum Frontal Lobe Paracentral Lobule **	13	0	-25	44	0,008102	5,07534
Left Cerebellum Anterior Lobe Culmen of Vermis Gray Matter *	11	0	-63	-9	3,63E-05	6,11092
*** Gray Matter *	10	-27	-100	1	0,000165	5,84218
Left Cerebrum Occipital Lobe Cuneus Gray Matter Brodmann area 19	9	-26	-83	34	0,013226	4,96896
Left Cerebrum Parietal Lobe Postcentral Gyrus **	9	-57	-14	43	0,000769	5,55347
Right Cerebrum Occipital Lobe Cuneus Gray Matter Brodmann area 18	9	12	-101	-2	0,001289	5,45276
Left Cerebrum Parietal Lobe Precuneus Gray Matter Brodmann area 31	8	-11	-45	37	0,000536	5,62276

Regiões com hipocaptção do 18 F FDG ao PET CT	Freq	X	Y	Z	pvalue	t
Left Cerebrum Frontal Lobe Paracentral Lobule Gray Matter Brodmann area 31	7	-5	-31	44	0,006787	5,11314
Left Cerebrum Occipital Lobe Middle Occipital Gyrus **	7	-17	-100	6	0,000177	5,82958
Right Cerebrum Frontal Lobe Paracentral Lobule **	7	2	-21	44	0,001614	5,40825
Right Cerebrum Temporal Lobe Angular Gyrus Gray Matter Brodmann area 39	7	39	-76	33	0,004465	5,2012
Left Cerebrum Parietal Lobe Inferior Parietal Lobule **	6	-42	-68	41	0,001012	5,50019
Right Cerebrum Frontal Lobe Sub-Gyral White Matter *	6	40	-24	36	0,000166	5,84084
Left Cerebrum Occipital Lobe Middle Occipital Gyrus White Matter *	5	-23	-98	3	0,000668	5,58068
Left Cerebrum Parietal Lobe Sub-Gyral White Matter *	5	-9	-33	44	0,001331	5,44651
Left Cerebrum Parietal Lobe Superior Parietal Lobule Gray Matter Brodmann area 7	5	-36	-70	43	0,000251	5,76516
Left Cerebrum Occipital Lobe ***	4	-31	-98	3	0,005126	5,17235
Left Cerebrum Occipital Lobe Superior Occipital Gyrus Gray Matter Brodmann area 19	4	-32	-82	33	0,031511	4,77355
Right Cerebellum Anterior Lobe Culmen of Vermis Gray Matter *	4	2	-63	-9	6,55E-05	6,00776
Right Cerebrum Limbic Lobe Parahippocampal Gyrus **	4	10	-36	0	0,028578	4,79602
Right Cerebrum Occipital Lobe Cuneus Gray Matter Brodmann area 17	4	10	-101	-2	0,001764	5,39055
Right Cerebrum Occipital Lobe Lingual Gyrus **	4	12	-101	-3	0,002362	5,33186
** Middle Occipital Gyrus **	3	-27	-100	3	0,000309	5,7262
Left Cerebrum Limbic Lobe Precuneus Gray Matter Brodmann area 31	3	-11	-43	37	0,000315	5,72288
Left Cerebrum Occipital Lobe Superior Occipital Gyrus White Matter *	3	-34	-86	24	0,039104	4,72343
Left Cerebrum Parietal Lobe Cingulate Gyrus **	3	-7	-45	37	0,007357	5,09595
Right Cerebrum Limbic Lobe Parahippocampal Gyrus Gray Matter Brodmann area 27	3	12	-36	0	0,021364	4,86219
Right Cerebrum Occipital Lobe Cuneus Gray Matter Brodmann area 7	3	18	-80	34	0,000544	5,61997
Right Cerebrum Occipital Lobe Lingual Gyrus Gray Matter Brodmann area 18	3	10	-101	-4	0,008235	5,07185
Left Cerebrum Parietal Lobe Inferior Parietal Lobule Gray Matter Brodmann area 7	2	-40	-68	43	0,002241	5,34249
Right Cerebrum Frontal Lobe Postcentral Gyrus **	2	48	-15	43	0,018333	4,89656
Right Cerebrum Parietal Lobe Precentral Gyrus White Matter *	2	51	-14	38	6,80E-05	6,00098
** Precuneus **	1	12	-85	39	0,009055	5,05142
Left Cerebrum Frontal Lobe Paracentral Lobule White Matter *	1	-7	-29	44	0,018546	4,89397
Left Cerebrum Frontal Lobe Postcentral Gyrus **	1	-57	-8	43	0,039764	4,71952
Left Cerebrum Occipital Lobe * Gray Matter *	1	-19	-102	1	0,017488	4,90711
Left Cerebrum Occipital Lobe Cuneus Gray Matter Brodmann area 23	1	-9	-75	11	0,043051	4,7009

Regiões com hipocaptção do 18 F FDG ao PET CT	Freq	X	Y	Z	pvalue	t
Left Cerebrum Occipital Lobe Superior Occipital Gyrus **	1	-32	-86	26	0,035524	4,7458
Left Cerebrum Parietal Lobe Angular Gyrus Gray Matter Brodmann area 39	1	-50	-69	36	0,049203	4,66938
Left Cerebrum Parietal Lobe Inferior Parietal Lobule Gray Matter Brodmann area 39	1	-46	-66	41	0,039252	4,72255
Left Cerebrum Parietal Lobe Inferior Parietal Lobule White Matter *	1	-40	-66	43	0,030525	4,78087
Left Cerebrum Parietal Lobe Postcentral Gyrus Gray Matter Brodmann area 2	1	-47	-20	43	0,036056	4,74234
Left Cerebrum Parietal Lobe Superior Parietal Lobule White Matter *	1	-34	-68	43	0,008918	5,05471
Right Cerebrum Frontal Lobe Postcentral Gyrus Gray Matter Brodmann area 4	1	55	-16	38	0,005416	5,16081
Right Cerebrum Frontal Lobe Precentral Gyrus Gray Matter Brodmann area 3	1	38	-20	38	0,039941	4,71848
Right Cerebrum Limbic Lobe Parahippocampal Gyrus Gray Matter Brodmann area 30	1	12	-38	0	0,043969	4,69593
Right Cerebrum Occipital Lobe ***	1	2	-83	9	0,041765	4,70802
Right Cerebrum Occipital Lobe Superior Occipital Gyrus **	1	31	-84	29	0,034355	4,75356
Right Cerebrum Temporal Lobe Angular Gyrus **	1	43	-76	31	0,020796	4,86827

Apêndice 4 - Regiões com hipercaptação do 18F FDG ao PET-CT Cerebral

Regiões de hipercaptação do 18 F FDG ao PET-CT Cerebral

Area	Voxels	X	Y	Z	pvalue	t
Left Cerebrum Frontal Lobe Sub-Gyral White Matter *	862	-21	36	15	3,60E-09	-7,52526
Left Cerebrum Sub-lobar Extra-Nuclear White Matter *	317	-31	0	10	2,97E-07	-6,88798
Left Cerebrum Frontal Lobe Inferior Frontal Gyrus White Matter *	238	-48	14	13	1,72E-05	-6,23833
Right Cerebrum Sub-lobar Extra-Nuclear White Matter *	205	19	11	6	4,80E-07	-6,81488
Left Cerebrum Sub-lobar Insula White Matter *	186	-33	-2	11	3,08E-07	-6,88231
Right Cerebrum Frontal Lobe Sub-Gyral White Matter *	175	17	33	10	9,46E-05	-5,94245
Right Cerebrum Sub-lobar Lentiform Nucleus Gray Matter Putamen	151	21	7	8	5,78E-08	-7,13172
****	145	-41	-4	-36	8,82E-05	-5,95497
Left Cerebrum Sub-lobar Lentiform Nucleus Gray Matter Putamen	131	-27	3	8	8,61E-06	-6,35454
Left Cerebrum Temporal Lobe Inferior Temporal Gyrus Gray Matter Brodmann area 20	128	-42	-6	-28	1,52E-09	-7,6428
Left Cerebrum Frontal Lobe Middle Frontal Gyrus White Matter *	126	-22	39	-7	8,17E-05	-5,96844
Left Cerebrum Frontal Lobe Medial Frontal Gyrus White Matter *	115	-18	38	18	6,77E-08	-7,10852
Right Cerebrum Limbic Lobe Anterior Cingulate White Matter *	107	15	35	12	4,32E-06	-6,4677
Left Cerebrum Temporal Lobe Sub-Gyral White Matter *	103	-37	-4	-30	1,25E-08	-7,35162
Left Cerebrum Sub-lobar Claustrum Gray Matter *	97	-29	3	10	3,53E-07	-6,86191
Right Cerebrum Temporal Lobe Sub-Gyral White Matter *	95	35	-6	-25	0,000125	-5,89274
Left Cerebrum Temporal Lobe Middle Temporal Gyrus White Matter *	89	-39	-2	-30	3,19E-08	-7,21778
Left Cerebrum Temporal Lobe Inferior Temporal Gyrus White Matter *	86	-42	-8	-28	2,05E-08	-7,28114
Left Cerebrum Sub-lobar Insula Gray Matter Brodmann area 13	80	-36	0	11	0,00017	-5,83651
Left Cerebrum Temporal Lobe Middle Temporal Gyrus Gray Matter Brodmann area 21	74	-41	-4	-28	2,16E-09	-7,59572
Right Cerebrum Limbic Lobe Uncus White Matter *	69	35	-6	-27	0,000176	-5,82983
Right Cerebrum Limbic Lobe Anterior Cingulate Gray Matter Brodmann area 32	65	13	37	11	1,23E-06	-6,66805
Left Cerebrum Frontal Lobe Superior Frontal Gyrus White Matter *	64	-18	47	14	9,81E-06	-6,33297
Left Cerebrum Frontal Lobe Inferior Frontal Gyrus Gray Matter Brodmann area 44	56	-48	16	13	2,94E-05	-6,14718
Left Cerebrum Limbic Lobe Anterior Cingulate White Matter *	48	-20	36	17	1,43E-10	-7,95718
Left Cerebrum Limbic Lobe Uncus White Matter *	45	-35	-6	-30	3,61E-07	-6,8583

Right Cerebrum Frontal Lobe Medial Frontal Gyrus White Matter *	40	9	45	14	1,53E-05	-6,25882
Left Cerebrum Temporal Lobe Fusiform Gyrus Gray Matter Brodmann area 20	39	-44	-9	-26	5,87E-06	-6,4178
Left Cerebrum Temporal Lobe Fusiform Gyrus White Matter *	36	-42	-6	-26	1,52E-08	-7,32395
Right Cerebrum Frontal Lobe Medial Frontal Gyrus Gray Matter Brodmann area 9	36	9	43	14	3,65E-06	-6,49522
Left Cerebrum Frontal Lobe Medial Frontal Gyrus Gray Matter Brodmann area 9	32	-20	36	19	3,15E-09	-7,54376
Left Cerebrum Limbic Lobe Anterior Cingulate Gray Matter Brodmann area 32	28	-20	38	15	1,48E-09	-7,64644
Left Cerebrum Frontal Lobe Inferior Frontal Gyrus Gray Matter Brodmann area 45	26	-48	16	15	7,55E-05	-5,98246
Right Cerebrum Frontal Lobe Medial Frontal Gyrus Gray Matter Brodmann area 10	26	11	42	10	2,26E-06	-6,57221
Left Cerebrum Frontal Lobe Middle Frontal Gyrus Gray Matter Brodmann area 46	25	-51	41	23	0,002825	-5,29553
Left Cerebrum Temporal Lobe Inferior Temporal Gyrus **	25	-41	-6	-32	7,80E-08	-7,08775
Right Cerebrum Frontal Lobe Sub-Gyral White Matter Corpus Callosum	23	17	35	8	0,000252	-5,76395
Left Cerebrum Frontal Lobe Medial Frontal Gyrus Gray Matter Brodmann area 10	22	-18	41	13	6,87E-07	-6,75948
Left Cerebrum Frontal Lobe Superior Frontal Gyrus Gray Matter Brodmann area 10	22	-10	64	14	0,000828	-5,53925
Right Cerebrum Limbic Lobe Anterior Cingulate **	18	9	43	12	1,18E-06	-6,67482
Right Cerebrum Sub-lobar Lateral Ventricle Cerebro-Spinal Fluid *	18	17	27	9	0,002822	-5,29571
Left Cerebrum Temporal Lobe Middle Temporal Gyrus **	17	-45	-2	-28	1,93E-07	-6,95291
Left Cerebrum Frontal Lobe Precentral Gyrus White Matter *	16	-48	9	13	0,00039	-5,68275
Right Cerebrum Frontal Lobe Superior Frontal Gyrus White Matter *	15	17	50	36	3,28E-05	-6,12856
Right Cerebrum Sub-lobar insula White Matter *	14	33	-8	19	0,010445	-5,02052
Left Cerebrum Frontal Lobe Inferior Frontal Gyrus Gray Matter Brodmann area 13	12	-41	25	9	0,002186	-5,34755
Right Cerebrum Sub-lobar Caudate Gray Matter Caudate Body	12	17	17	6	0,006658	-5,1172
Inter-Hemispheric ****	11	1	64	12	0,005162	-5,17089
Right Cerebrum Limbic Lobe Uncus Gray Matter Brodmann area 20	11	33	-8	-31	0,006333	-5,12781
Left Cerebrum Frontal Lobe Middle Frontal Gyrus Gray Matter Brodmann area 11	10	-24	41	-7	0,001745	-5,39273
Left Cerebrum Frontal Lobe Precentral Gyrus Gray Matter Brodmann area 44	10	-53	11	11	0,00415	-5,21643
Left Cerebrum Sub-lobar Lentiform Nucleus Gray Matter Lateral Globus Pallidus	10	-21	-6	5	0,001063	-5,49067
Right Cerebrum Sub-lobar Extra-Nuclear White Matter Corpus Callosum	10	17	28	10	0,002715	-5,30365
Left Cerebrum Frontal Lobe Inferior Frontal Gyrus **	9	-46	18	13	0,000157	-5,85079
Left Cerebrum Frontal Lobe Middle Frontal Gyrus **	9	-28	64	14	0,001576	-5,41308

Right Cerebrum Temporal Lobe Middle Temporal Gyrus White Matter *	8	38	-6	-27	0,001791	-5,38754
Left Cerebrum Limbic Lobe Anterior Cingulate **	6	-18	39	15	5,85E-08	-7,13
Left Cerebrum Limbic Lobe Uncus Gray Matter Brodmann area 20	6	-33	-8	-34	0,006837	-5,11157
Right Cerebrum Limbic Lobe Sub-Gyral White Matter *	6	36	-6	-27	0,000335	-5,71139
Right Cerebrum Temporal Lobe Inferior Temporal Gyrus White Matter *	6	38	-8	-27	0,001982	-5,36721
Left Cerebrum Frontal Lobe Middle Frontal Gyrus Gray Matter Brodmann area 10	5	-30	64	12	0,00283	-5,29514
Left Cerebrum Parietal Lobe Postcentral Gyrus White Matter *	5	-48	-10	20	0,016709	-4,91725
Left Cerebrum Temporal Lobe Middle Temporal Gyrus Gray Matter Brodmann area 38	5	-39	4	-30	0,007245	-5,09923
Right Cerebrum Frontal Lobe Medial Frontal Gyrus **	5	11	41	13	1,09E-06	-6,68798
Right Cerebrum Sub-lobar Claustrum Gray Matter *	5	29	-1	14	0,003977	-5,22525
Right Cerebrum Sub-lobar Insula Gray Matter Brodmann area 13	5	34	-10	19	0,011983	-4,9906
Left Cerebrum Frontal Lobe Medial Frontal Gyrus Gray Matter Brodmann area 32	4	-19	34	19	1,84E-09	-7,61724
Left Cerebrum Frontal Lobe Superior Frontal Gyrus **	4	-28	62	17	0,009107	-5,05018
Left Cerebrum Limbic Lobe Sub-Gyral White Matter *	4	-37	-7	-28	8,94E-07	-6,71849
Right Cerebrum Frontal Lobe Middle Frontal Gyrus Gray Matter Brodmann area 46	4	47	38	17	0,016242	-4,92356
Left Cerebrum Frontal Lobe Middle Frontal Gyrus Gray Matter Brodmann area 47	3	-41	38	-7	0,009317	-5,04527
Left Cerebrum Occipital Lobe Middle Temporal Gyrus White Matter *	3	-33	-62	16	0,031538	-4,77335
Left Cerebrum Temporal Lobe Inferior Temporal Gyrus Gray Matter Brodmann area 21	3	-43	-4	-28	2,53E-09	-7,57402
Right Cerebrum Frontal Lobe Middle Frontal Gyrus White Matter *	3	47	36	19	0,030615	-4,78019
Right Cerebrum Frontal Lobe Superior Frontal Gyrus Gray Matter Brodmann area 8	3	17	48	38	0,000218	-5,79121
** Inferior Temporal Gyrus **	2	-43	0	-36	0,013038	-4,9721
Left Cerebrum ****	2	-26	64	15	0,001236	-5,46115
Left Cerebrum Frontal Lobe Precentral Gyrus **	2	-52	17	8	0,027262	-4,80682
Left Cerebrum Limbic Lobe Anterior Cingulate Gray Matter Brodmann area 10	2	-18	46	8	0,000102	-5,92881
Left Cerebrum Limbic Lobe Anterior Cingulate Gray Matter Brodmann area 9	2	-20	39	15	2,24E-08	-7,26881
Left Cerebrum Temporal Lobe Superior Temporal Gyrus Gray Matter Brodmann area 38	2	-34	6	-34	0,03253	-4,7662
Right Cerebrum Frontal Lobe Inferior Frontal Gyrus White Matter *	2	52	27	14	0,005456	-5,15926
Right Cerebrum Frontal Lobe Middle Frontal Gyrus **	2	50	31	16	0,010394	-5,0216
Right Cerebrum Frontal Lobe Superior Frontal Gyrus Gray Matter Brodmann area 9	2	19	52	32	0,002235	-5,34307

Right Cerebrum Limbic Lobe Parahippocampal Gyrus White Matter *	2	31	-9	-25	0,016267	-4,92322
Right Cerebrum Sub-lobar Caudate Gray Matter Caudate Head	2	17	19	4	0,013483	-4,96474
Right Cerebrum Temporal Lobe Middle Temporal Gyrus Gray Matter Brodmann area 21	2	40	-6	-27	0,020306	-4,87364
Left Cerebrum Frontal Lobe Orbital Gyrus **	1	-6	49	-29	0,048218	-4,67417
Left Cerebrum Frontal Lobe Postcentral Gyrus White Matter *	1	-46	-10	22	0,049638	-4,66729
Left Cerebrum Parietal Lobe Sub-Gyral White Matter *	1	-46	-10	20	0,025202	-4,82475
Left Cerebrum Temporal Lobe Fusiform Gyrus **	1	-50	-2	-25	0,042028	-4,70654
Left Cerebrum Temporal Lobe Superior Temporal Gyrus White Matter *	1	-38	4	-30	0,009329	-5,04501
Right Cerebrum Frontal Lobe ***	1	3	65	7	0,016341	-4,92222
Right Cerebrum Frontal Lobe Inferior Frontal Gyrus Gray Matter Brodmann area 45	1	52	25	18	0,002699	-5,30481
Right Cerebrum Limbic Lobe Anterior Cingulate Gray Matter Brodmann area 10	1	9	45	4	0,021652	-4,85917
Right Cerebrum Limbic Lobe Uncus Gray Matter Brodmann area 36	1	29	-6	-31	0,045006	-4,69045
Right Cerebrum Temporal Lobe Fusiform Gyrus White Matter *	1	40	-10	-25	0,03878	-4,72537