

RICARDO OLIVEIRA HORTA MACIEL

**ESTUDO DAS MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS NOS
PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO DO
AMBULATÓRIO DE REUMATOLOGIA DO HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À
SAÚDE DO ADULTO
BELO HORIZONTE – MG

2014

RICARDO OLIVEIRA HORTA MACIEL

**ESTUDO DAS MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS NOS
PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO DO
AMBULATÓRIO DE REUMATOLOGIA DO HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Área de Concentração: Ciências Clínicas

Orientador: Prof. Francisco Eduardo Costa Cardoso

Co-orientadora: Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Belo Horizonte – MG

2014

Maciel, Ricardo Oliveira Horta.
M152e Estudo das manifestações neuropsiquiátricas nos pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico do ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais [manuscrito]. / Ricardo Oliveira Horta Maciel. -- Belo Horizonte: 2014.
102f.
Orientador: Francisco Eduardo Costa Cardoso.
Área de concentração: Ciências Clínicas Aplicadas à Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Vasculite Associada ao Lúpus do Sistema Nervoso Central. 2. Transtorno Obsessivo-Compulsivo. 3. Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade. 4. Transtornos Cognitivos. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Cardoso, Francisco Eduardo Costa. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM - WI. 355

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramires

Vice- Reitora

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Prof. Ricardo de Menezes Macedo

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO

ADULTO

Coordenadora

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Sub-coordenador

Prof. Paulo Caramelli

Colegiado

Prof. Marcus Vinicius Melo de Andrade

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Prof. Francisco Eduardo Costa Cardoso

Prof. Paulo Caramelli

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Dedicatória

À minha esposa Rita, e aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, prof. Francisco Cardoso, pelos ensinamentos e pela valiosa orientação na condução deste trabalho.

À minha co-orientadora profa. Gilda Ferreira, pela acolhida no serviço de Reumatologia e pela constante disponibilidade.

Aos colegas da Neurologia, pela amizade, apoio e auxílio na minha formação.

À toda equipe do Ambulatório de Reumatologia, pela acolhida e ajuda no encaminhamento de pacientes para o estudo.

Aos pacientes, pelo altruísmo na colaboração com este estudo.

À minha esposa Rita, pelo carinho, suporte e compreensão, sempre.

Aos meus pais, por todo o apoio, e pela compreensão nos momentos de ausência em virtude do trabalho

Aos meus sogros Eliane, Marcos e ao Paulo, pelo suporte durante toda a minha formação.

RESUMO

Introdução: O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) pode afetar os núcleos da base, como por exemplo, na coreia lúpica. A disfunção dos núcleos da base em outras doenças autoimunes causa uma gama de sintomas não-motores neuropsiquiátricos, incluindo sintomas obsessivo-compulsivos (SOC), disfunção executiva e o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH).

Objetivo: Avaliar a frequência de manifestações neuropsiquiátricas, com ênfase na disfunção executiva, e a presença de SOC e TDAH em pacientes com LES.

Métodos: Cinquenta e quatro pacientes com LES foram submetidos a uma bateria de testes neuropsiquiátricos que incluíram o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), a *Montreal Cognitive Assessment*(MoCA), a Bateria de Avaliação Frontal, os testes de fluência verbal FAS fonêmica e semântica (categoria animais), o Inventário de Obsessões e Compulsões – Revisado, a Escala de Obsessões e Compulsões de Yale-Brown (YBOCS) e as Escalas de Depressão e Ansiedade de Beck. O TDAH foi diagnosticado de acordo com os critérios da DSM-IV.

Resultados: Seis (11,1%) pacientes apresentaram comprometimento cognitivo de acordo com o MEEM e 33 (61,1%) quando avaliados pelo MoCA. Onze pacientes tiveram escores de FAB anormais, e 5 (9,3%) tiveram fluência verbal semântica menor do que a esperada. Quinze (27,8%) tinham SOC, dos quais 5 (9,3%) apresentavam sintomas moderados a graves, de acordo com a YBOCS. Dezesete (31,5%) preencheram critérios diagnósticos para TDAH. Disfunção executiva, depressão e SOC apresentaram correlação com atividade do LES.

Conclusão: Disfunção executiva, YDAH e SOC são comuns no LES. A importância de disfunção dos núcleos da base no LES merece novos estudos.

ABSTRACT

Purpose of the Study: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) can affect the basal ganglia, as is the case of Lupus chorea. Basal ganglia dysfunction in other autoimmune diseases leads to a array of neuropsychiatric non-motor symptoms, including obsessive-compulsive symptoms (OCS), executive dysfunction and attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD).

Objectives: To evaluate the frequency of neuropsychiatric manifestations, with emphasis on executive dysfunction, and the presence of OCD and ADHD in patients with SLE.

Methods: Fifty-four subjects with SLE were submitted to a battery of neuropsychiatric tests that included the Mini Mental State Examination, the Montreal Cognitive Assessment, the Frontal Assessment Battery, the FAS verbal and the categorical (animals) semantic fluency tests, the Obsessive and Compulsive Inventory – Revised, the Yale-Brown Obsessive and Compulsive Scale and Beck’s Anxiety and Depression Scales. ADHD was diagnosed according to DSM-IV criteria.

Results: Six(11.1%) and 33 (61.1%) patients had cognitive impairment according the MMSE and MoCA, respectively. 11 patients had abnormal FAB scores, and 5 (9.3%) had lower semantic fluency scores than expected. 15 (27.8%) had OCS, of which 5 (9.3%) had moderate to severe symptoms according to YBOCS. 17 (31.5%) met diagnostic criteria for ADHD. Executive dysfunction, depression and OCS correlated with disease activity.

Discussion: Executive dysfunction, ADHD and OCS are common in SLE. The significance of basal ganglia dysfunction in SLE warrants further studies.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR	American College of Rheumatology
CS	Coreia de Sydenham
DH	Doença de Huntington
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
FAB	Frontal Assessment Battery
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
OCI-R	Obsessive-Compulsive Inventory – Revised
RM	Ressonância Magnética
SAAF	Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos
mSLEDAI-2K	Modified Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000
SLICC	Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology Damage Index
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
TOC	Transtorno Obsessivo-Compulsivo
YBOCS	Escala de Obsessões e Compulsões de Yale-Brown

SUMÁRIO

FOLHA DE ROSTRO	i
FOLHA DA INSTITUIÇÃO	ii
DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
LISTA DE ABREVIATURAS	vii
1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS	8
2. OBJETIVOS	13
3. METODOLOGIA	14
3.1 HIPÓTESES	14
3.1.1 HIPÓTESE NULA	14
3.1.2 HIPÓTESE ALTERNATIVA	14
3.2 DESENHO DO ESTUDO	14
3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO	14
3.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	14
3.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	14
3.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO	16
3.4.1 VARIÁVEIS CATEGÓRICAS	16
3.4.2 VARIÁVEIS CONTÍNUAS	17
3.5 ETAPAS DO ESTUDO	18
3.5.1 PRIMEIRA ETAPA: COMITÊ DE ÉTICA	18
3.5.2 SEGUNDA ETAPA: COLETA DE DADOS	18
3.5.3 TERCEIRA ETAPA: ANÁLISE ESTATÍSTICA	18
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19
5. RESULTADOS	24
5.1 ARTIGO	24
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
7. APÊNDICES	47
7.1 APÊNDICE 1: PROTOCOLO DE PESQUISA	47

7.2 APÊNDICE 2: TERMO DE CONSENTIMENTO	60
7.3 APÊNDICE 3: INSTRUMENTO DE PESQUISA	62
7.4 APÊNDICE 4: MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL	73
7.5 APÊNDICE 5: BATERIA DE AVALIAÇÃO FRONTAL	74
7.6 APÊNDICE 6: MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT	77
7.7 APÊNDICE 7: TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL F.A.S	78
7.8 APÊNDICE 8: CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA TDAH.....	79
7.9 APÊNDICE 9: INVENTÁRIO DE OBSESSÕES E COMPULSÕES REVISADO ..	81
7.10 APÊNDICE 10: ESCALA DE SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS DE YALE-BROWN.....	83
7.11 APÊNDICE 11: ESCALA DE ANSIEDADE DE BECK	88
7.12 APÊNDICE 12: ESCALA DE DEPRESSÃO DE BECK.....	90
8.0 ANEXO	96
8.1 ANEXO 1: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	96
8.2 ANEXO 2: DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO EM BANCA EXAMINADORA DE MESTRADO.....	97
8.3 ANEXO 3: CÓPIA DA ATA DA DEFESA DO ALUNO.....	98

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica e sintomas neuropsiquiátricos formam, frequentemente, parte importante do quadro clínico da doença. O American College of Rheumatology (ACR) organizou, em 1999, as diversas manifestações neuropsiquiátricas associadas ao LES em 19 síndromes bem definidas¹ (tabela 1). O acometimento neuropsiquiátrico no LES tende a ocorrer nos primeiros anos do diagnóstico, ou mesmo ser o sintoma inaugural da doença, na ausência de outros sintomas sistêmicos que possibilitem o diagnóstico definitivo de LES segundo os critérios clínicos recomendados pelo ACR. As síndromes neuropsiquiátricas no LES variam, em um espectro de gravidade, desde cefaleia e transtornos do humor, a coma. De fato, na ausência de marcadores laboratoriais ou radiológicos bem definidos, a prevalência de acometimento neuropsiquiátrico no LES em estudos epidemiológicos varia de 12 a 94%, a depender da metodologia utilizada e da população estudada². Soma-se a isto, a dificuldade de caracterizar determinadas manifestações, comuns na população geral - como migrânea ou depressão, como realmente provenientes da atividade autoimune da doença no cérebro^{3,4}.

Tabela 1 – Síndromes neuropsiquiátricas no LES

Sistema Nervoso Central	Sistema Nervoso Periférico
Meningite asséptica	Síndrome de Guillain-Barré
Doença cerebrovascular	Disautonomia
Cefaléia	Mononeuropatia (única ou múltipla)
Síndrome Desmielinizante	Miastenia gravis
Transtorno dos movimentos(coreia)	Neuropatia craniana
Mielopatia	Plexopatia
Síndromes epiléticas	Polineuropatia
Estado confusional agudo	
Transtorno de ansiedade	
Disfunção cognitiva	
Transtorno do humor	
Psicose	

A fisiopatologia envolvida no acometimento neuropsiquiátrico no LES não é completamente conhecida. Múltiplos mecanismos etiológicos parecem estar envolvidos, e incluem, principalmente, eventos trombóticos focais, como isquemia cerebral e trombose venosa cerebral, e inflamação local com formação de auto-anticorpos. Alguns estudos mostram que a presença de anticorpos antifosfolípides está associada a disfunção cognitiva, epilepsia, doença cerebrovascular, cefaleia, neuropatia craniana, mielopatia e coreia^{5, 6}. A presença de níveis persistentemente elevados de anticardiolipina foi associada a pior performance cognitiva em pacientes com LES, incluindo deterioração cognitiva discreta detectada em testes neuropsicológicos prospectivamente⁷⁻⁹. A presença do anticoagulante lúpico está associada a doença cerebrovascular em pacientes recém-diagnosticados com LES¹⁰ e a trombose venosa cerebral¹¹ e declínio cognitivo em outras séries¹². O papel do anticorpo anti-P ribossomal no LES neuropsiquiátrico (LES-NP) é mais controverso. Originalmente descrito em associação com psicose¹³, enquanto alguns estudos apoiam esta associação^{10, 11}, em outros a relação do mesmo com acometimento neuropsiquiátrico foi questionado^{14, 15}. No entanto, Matus *et al.* demonstraram que o anti-P induz apoptose de neurônios no hipocampo e na amígdala em ratos¹⁶, o que pode explicar o seu papel etiológico no acometimento de memória e de humor em pacientes com LES. Outros fatores, como vasculopatia e aterosclerose acelerada estão também associados^{17, 18}. Infartos multifocais corticais, associada a dano microvascular, foi o achado neuropatológico mais comum em uma série de casos de LES-NP levados à necropsia¹⁹.

A ocorrência de déficit cognitivo em pacientes com LES foi melhor estudada a partir da década de 80, com estudos iniciais mostrando alta prevalência de disfunção cognitiva detectada através de testes neuropsicológicos adequados²⁰. A prevalência de déficit cognitivo leve chega a 80% em alguns estudos²¹, com uma média entre 14 a 75%, a depender da metodologia empregada^{22, 23}. A maior parte dos paciente têm um padrão flutuante de acometimento, no entanto, alguns pacientes apresentam um declínio progressivo da função cognitiva²⁴. Não há um padrão único de acometimento, sendo provavelmente o acometimento cognitivo no LES um conjunto de síndromes distintas, com etiologias variadas, podendo mesmo ocorrer na ausência de outras manifestações neurológicas como doença cerebrovascular ou epilepsia²⁵. No entanto, são comuns o encontro de disfunção executiva, problemas de atenção, memória e aprendizado. A patologia de substância branca e sua tradução em disfunção cognitiva de padrão subcortical predominante parece ser importante no LES, de fato, paralelos podem ser traçados no acometimento cognitivo do LES e da Esclerose

Múltipla²⁶, uma doença do sistema nervoso central que afeta predominantemente a substância branca.

Transtornos do humor e de ansiedade são comuns no LES, com frequência variando entre 1 a 75%, e 1 a 74%, respectivamente²⁷. A presença de transtornos de humor ou de ansiedade não se correlaciona com atividade da doença em pacientes com LES, de acordo com Japa E, *et al.*²⁸. Psicose, por outro lado, com uma prevalência entre 14 e 75% dos pacientes, ocorre na maioria dos pacientes no primeiro ano do diagnóstico e na presença de outros marcadores de atividade lúpica sistêmica²⁹. A frequência de outros transtornos psiquiátricos não contemplados na classificação do ACR de 1999 também parece ser maior no LES do que na população geral. Bachen *et al.*, mostraram uma frequência maior de fobia, transtorno do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo e transtorno bipolar I em mulheres lúpicas do que em controles saudáveis³⁰. De fato, a prevalência de transtorno obsessivo compulsivo em uma coorte de LES foi 10 a 15 vezes maior do que a descrita na comunidade³¹. O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade raramente foi estudado no LES. A frequência de sintomas de déficit de atenção e hiperatividade foi maior em pacientes com LES do que em controles saudáveis em um estudo³².

Os distúrbios do movimento são manifestações neurológicas raras no LES, com prevalência em torno de 0,5%². O transtorno do movimento mais comum no LES é a coreia. A coreia no LES afeta na sua maioria mulheres na terceira década de vida, e a presença de anticorpos antifosfolípidos é detectada em cerca de 60% dos casos³³.

Pouco se entende sobre a fisiopatologia da coreia lúpica e sua fenomenologia. Como somente uma parcela destes pacientes apresenta evidência de isquemia em exames de imagem, levanta-se a hipótese que outros fatores, possivelmente imunológicos, contribuam para o aparecimento de coreia neste subgrupo. Outros movimentos anormais descritos no LES incluem o parkinsonismo³⁴, a ataxia³⁵ e a mioclonia³⁶. Raros relatos também existem de síndrome da pessoa rígida^{37,38}, blefaroespasma, distonia cervical³⁹ e tremor⁴⁰ no LES, embora a sua associação com a doença não esteja totalmente esclarecida. São poucos casos descritos na literatura e não há dados suficientes para estimar a prevalência destes achados e fatores associados à sua ocorrência. Algumas destas síndromes são de difícil reconhecimento, com altos índices de falha diagnóstica mesmo entre neurologistas⁴¹⁻⁴³, o que levanta a hipótese de

que eles possam ser sub-diagnosticados na prática do dia-a-dia, uma vez que a maioria destes pacientes é acompanhada por clínicos sem treinamento formal em distúrbios do movimento.

Ademais a escassez, pelos fatos já mencionados, de estudos de séries consecutivas de pacientes lúpicos com vistas à detecção de movimentos anormais, não há na literatura estudos que investiguem a sua associação a transtornos comportamentais e cognitivos, frequentemente vistos em pacientes com movimentos anormais de natureza semelhante, secundários ao acometimento das mesmas vias e circuitos cerebrais (núcleos da base e suas conexões). A Coreia de Sydenham (CS), por exemplo, é uma forma de coreia aguda em que há disfunção dos núcleos da base após infecção estreptocócica. Pacientes com Coreia de Sydenham apresentam maior frequência de Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) e de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) que controles saudáveis⁴⁴, além de pior desempenho em testes de função executiva, como na Torre de Londres, no teste de Stroop e de fluência verbal⁴⁵. Raramente, psicose⁴⁶ pode fazer parte do quadro. Do mesmo modo, a Doença de Huntington (DH), uma importante causa genética de coreia, é reconhecida, desde sua descrição seminal por George Huntington, como uma doença com importante morbidade psiquiátrica, sendo a doença marcada, em todo o seu curso, por expressivo acometimento das esferas comportamentais e cognitivas⁴⁷.

A maior frequência de TOC, TDAH e disfunção executiva em pacientes com CS e DH se explica pela importância dos gânglios da base e suas conexões (especialmente com o córtex pré-frontal, dorsolateral e com o cíngulo anterior) na cognição e no comportamento. De fato, estudos de neuroimagem mostram alterações volumétricas no caudado⁴⁸, córtex frontal dorsolateral⁴⁹, estriado⁵⁰ e tálamo⁵¹ em pacientes com TOC. No TDAH, alguns estudos evidenciam um menor volume do putâmen, globo pálido e caudado em comparação com controles⁵², além de hipoativação dos gânglios da base durante testes de inibição (go/no-go) na Ressonância Magnética funcional⁵³.

Existem outras evidências, afora a coreia, do acometimento dos gânglios da base no LES neuropsiquiátrico. Por exemplo, calcificações⁵⁴ e hipersinal⁵⁵ são comuns, respectivamente, à Tomografia de crânio e à Ressonância Magnética (RM). Lim MK *et al.* encontraram uma redução significativa da razão N-acetilaspártato-creatina na região dos gânglios da base em pacientes com LES-NP em relação a pacientes sem manifestações neuropsiquiátricas pela espectroscopia por RM⁵⁶. Em um estudo utilizando SPECT, Shen YY *et al* demonstraram

hipoperfusão unilateral ou bilateral nos gânglios da base em 22% dos pacientes com LES-NP e em 9% daqueles sem nenhum acometimento neuropsiquiátrico⁵⁷.

Considerando-se a evidência de que o LES pode causar lesões nos circuitos dos gânglios da base, tanto clinicamente, em pacientes com coreia secundária ao LES, quanto em estudos de neuroimagem, e, traçando-se um paralelo com o conhecimento que nós temos sobre as manifestações neuropsiquiátricas associadas a disfunção dos gânglios da base em outras doenças autoimunes, como a CS, nossa hipótese é que o TOC, o TDAH e a disfunção executiva são mais comuns em pacientes com LES do que na população em geral.

O objetivo deste estudo é, portanto, descrever em uma série de pacientes com diagnóstico de LES, a frequência das síndromes neuropsiquiátricas conforme classificação do ACR, com ênfase no estudo de movimentos anormais e sua associação com outras possíveis manifestações clínicas de disfunção dos gânglios da base, como o TOC, o TDAH e a disfunção cognitiva.

2. OBJETIVOS

Objetivo Principal

Avaliar a frequência de manifestações neuropsiquiátricas em pacientes com LES do ambulatório de Reumatologia do HC-UFMG, de acordo com a nomenclatura do Colégio Americano de Reumatologia de 1999.

Objetivo secundário

Avaliar a presença de movimentos anormais, e sua associação com TDAH, TOC e disfunção executiva em pacientes com LES do ambulatório de Reumatologia do HC-UFMG, e sua associação com atividade da doença.

3. METODOLOGIA

3.1 HIPÓTESES

3.1.1 HIPÓTESE NULA

A frequência de Transtorno Obsessivo-Compulsivo, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade e disfunção cognitiva no LES são maiores do que as esperadas na população geral.

3.1.2 HIPÓTESE ALTERNATIVA

A frequência de Transtorno Obsessivo-Compulsivo, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade e disfunção cognitiva no LES são iguais às esperadas na população geral.

3.2 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional transversal.

3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Amostra de conveniência composta de 54 indivíduos com diagnóstico de LES do ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, em Belo Horizonte, Brasil. Os pacientes foram submetidos, em única avaliação com tempo médio de duas horas, a uma bateria de testes neuropsicológicos e ao exame clínico e neurológico por avaliador único (ROH).

3.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- 1) Diagnóstico de LES segundo os critérios do ACR⁵⁸;
- 2) Idade entre 18 e 55 anos;
- 3) Mínimo de seis meses de acompanhamento ambulatorial e ao menos duas consultas realizadas no ambulatório de Reumatologia;
- 4) Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

3.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- 1) Presença de outras doenças reumatológicas, exceto Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos (SAAF)

- 2) Presença de outras doenças crônicas que impeçam ou dificultem a realização do protocolo de pesquisa (ex.: cegueira), ou que interfiram na sua interpretação (ex.: doença psiquiátrica grave prévia, não relacionada ao LES);
- 3) Recusa em fornecer consentimento informado.

3.4. VARIÁVEIS DO ESTUDO

Foram coletadas, através de questionário, as seguintes variáveis categóricas e contínuas.

3.4.1 VARIÁVEIS CATEGÓRICAS

- 1) Sexo
- 2) Raça
- 3) Escolaridade
- 4) Medicamentos em uso (corticoides, imunossuppressores, antimaláricos, antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos, benzodiazepínicos, antiepilépticos)
- 5) Manifestações iniciais do LES (Rash malar, rash discoide, fotossensibilidade, úlceras orais, artrite, serosite, disfunção renal, disfunção hematológica, disfunção neurológica);
- 6) Critérios clínicos de classificação do LES de 1997⁵⁸;
- 7) Critérios clínicos de classificação do LES da *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) de 2012⁵⁹;
- 8) Presença de movimentos anormais como manifestação inicial
- 9) História prévia de aborto;
- 10) História prévia de trombose venosa profunda ou arterial;
- 11) Diagnóstico de SAAF⁶⁰;
- 12) Presença de quaisquer das 19 síndromes neuropsiquiátricas associadas ao LES, segundo classificação da ACR¹, atuais e retrospectivas, através de revisão do prontuário;
- 13) Manifestações clínicas atuais do LES;
- 14) Presença de comprometimento cognitivo segundo o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), traduzido para o português, com notas de corte adequadas para a escolaridade. Foram considerados como anormais os seguintes valores: 1 a 3 anos de escolaridade – 20 pontos ou menos, 4 a 7 anos de escolaridade – 23 pontos ou menos, 8 anos ou mais de escolaridade – 25 pontos ou menos⁶¹;
- 15) Presença de comprometimento cognitivo segundo a *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), traduzida para o português. Foi utilizada a nota de corte de 25 pontos⁶²;
- 16) Presença de comprometimento executivo através da Bateria de Avaliação Frontal (*Frontal Assessment Battery*, FAB), traduzida para o português e com nota de corte adequada para escolaridade, segundo os critérios a seguir para disfunção executiva: menos do que 9 pontos (1 a 3 anos de escolaridade), menos de 10 pontos (4 a 7 anos de escolaridade), menos de 12 pontos (8 a 11 anos de escolaridade), menos de 13 pontos (mais de 12 anos de escolaridade)⁶³;

17) Presença de diminuição da fluência verbal, aferida pelo teste de fluência verbal semântica (categoria animais), com os seguintes valores de referência para resultado anormal: 1 a 8 anos de escolaridade – 8 ou menos, 8 anos de escolaridade ou mais – 12 ou menos⁶⁴;

18) Presença de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, avaliada através dos critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM), quarta edição, excluindo-se a obrigatoriedade de presença de sintomas antes dos sete anos de idade;

19) Presença de sintomas obsessivos e compulsivos clinicamente significantes, avaliada através do Inventário de Obsessões e Compulsões Revisado (*Obsessive and Compulsive Inventory – Revised*, OCI-R), traduzido para o português, com o valor de corte de 21 para sintomas clinicamente significativos⁶⁵.

3.4.2 VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Foram pesquisadas as seguintes variáveis contínuas:

- 1) Idade;
- 2) Anos de escolaridade formal;
- 3) Idade no momento do diagnóstico;
- 4) Dose de corticoide no momento da avaliação;
- 5) Pontuação no Índice de Atividade da Doença no Lúpus Eritematoso Sistêmico – 2000 Modificado (mSLEDAI-2K)⁶⁶;
- 6) Pontuação no Escore do SLICC de Índice de Dano⁶⁷;
- 7) Pontuação no MEEM⁶⁸;
- 8) Pontuação na escala FAB⁶⁹;
- 9) Pontuação na escala MoCA⁷⁰;
- 10) Pontuação no teste de fluência verbal fonêmica com as letras F, A e S⁷¹;
- 11) Pontuação no Inventário OCI-R⁶⁵;
- 12) Pontuação na Escala de Sintomas Obsessivos e Compulsivos de Yale e Brown (Y-BOCS)⁷²;
- 13) Pontuação na Escala de Ansiedade de Beck⁷³;
- 14) Pontuação na Escala de Depressão de Beck⁷⁴.

3.5 ETAPAS DO ESTUDO

3.5.1 PRIMEIRA ETAPA: COMITÊ DE ÉTICA

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais em 14 de dezembro de 2011 (projeto CAAE 0615.0.203.000-11).

3.5.2 SEGUNDA ETAPA: COLETA DE DADOS

Os dados epidemiológicos, clínicos e revisão de prontuário foram realizadas de janeiro de 2012 a novembro de 2013. Os pacientes foram submetidos a entrevista clínica, exame físico por único examinador, e responderam aos questionários acima citados, na mesma ocasião. Quando necessária, revisão de prontuários foi realizada a posteriori através de consulta ao Serviço de Arquivo Médico e Estatístico do Hospital das Clínicas da UFMG.

3.5.3 TERCEIRA ETAPA: ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas no pacote estatístico SPSS versão 20.0 (Statistical Package for Social Sciences, IBM Corporation Software Group, USA)⁷⁵. A análise descritiva dos dados foi apresentada como média \pm desvio padrão ou mediana e percentis 25 e 75, para dados não-normais. Foi utilizado o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Para comparação entre variáveis categóricas e contínuas foram utilizados os testes de Mann-Whitney, para variáveis não-normais e o teste t de Student para variáveis normais. Foram utilizadas as correlações de Spearman e Pearson para variáveis contínuas não-normais e normais, respectivamente. O teste qui-quadrado foi usado para comparar variáveis categóricas. Foi considerado o valor de $p < 0,05$ como significativo.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
2. Unterman A, Nolte JES, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Neuropsychiatric Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2010;41:1-11.
3. Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis Care Res* 2001;45:419-423.
4. Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, Douglas J-A, Thompson K. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *J Rheumatol* 2004;31:2156-2162.
5. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2003;30:985-992.
6. Tomietto P, Annese V, D'Agostini S, et al. General and specific factors associated with severity of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2007;57:1461-1472.
7. Menon S, Jameson-Shortall E, Newman SP, Hall-Craggs MR, Chinn R, Isenberg DA. A longitudinal study of anticardiolipin antibody levels and cognitive functioning in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:735-741.
8. Hanly JG, Hong C, Smith S, Fisk JD. A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:728-734.
9. McLaurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey RL. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2005;64:297-303.
10. Hanly JG, Urowitz MB, Siannis F, et al. Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis: Results from an international inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2008;58:843-853.
11. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, et al. Autoantibodies as biomarkers for the prediction of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1726-1732.
12. Denburg SD, Carbotte RM, Ginsberg JS, Denburg JA. The relationship of antiphospholipid antibodies to cognitive function in patients with systemic lupus erythematosus. *J Int Neuropsychol Soc* 1997;3:377-386.
13. Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, et al. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med* 1987;317:265-271.
14. Gerli R, Caponi L, Tincani A, et al. Clinical and serological associations of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus: prospective evaluation in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology* 2002;41:1357-1366.
15. van Dam A, Nossent H, de Jong J, et al. Diagnostic value of antibodies against ribosomal phosphoproteins. A cross sectional and longitudinal study. *J Rheumatol* 1991;18:1026-1034.
16. Matus S, Burgos PV, Bravo-Zehnder M, et al. Antiribosomal-P autoantibodies from psychiatric lupus target a novel neuronal surface protein causing calcium influx and apoptosis. *J Exp Med* 2007;204:3221-3234.

17. Mitsias P, Levine SR. Large cerebral vessel occlusive disease in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1994;44:385-393.
18. Ellison D, Gatter K, Heryet A, Esiri M. Intramural platelet deposition in cerebral vasculopathy of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 1993;46:37-40.
19. Hanly JG, Walsh NM, Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:732-741.
20. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Nerv Ment Dis* 1986;174:357-364.
21. Ainala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2001;57:496-500.
22. West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: A 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med* 1995;99:153-163.
23. Sibley JT, Olszynski WP, Decoteau WE, Sundaram MB. The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:47-52.
24. 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;247:273-279.
25. Monastero R, Bettini P, Del Zotto E, et al. Prevalence and pattern of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *J Neurol Sci* 2001;184:33-39.
26. Benedict RH, Shucard JL, Zivadinov R, Shucard DW. Neuropsychological impairment in systemic lupus erythematosus: a comparison with multiple sclerosis. *Neuropsychol Rev* 2008;18:149-166.
27. Asano NM, Coriolano MD, Asano BJ, Lins OG. Psychiatric comorbidities in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review of the last 10 years. *Rev Bras Reumatol* 2013;53:431-437.
28. Jarpa E, Babul M, Calderon J, et al. Common mental disorders and psychological distress in systemic lupus erythematosus are not associated with disease activity. *Lupus* 2011;20:58-66.
29. Pego-Reigosa JM, Isenberg DA. Psychosis due to systemic lupus erythematosus: characteristics and long-term outcome of this rare manifestation of the disease. *Rheumatology* 2008;47:1498-1502.
30. Bachen EA, Chesney MA, Criswell LA. Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis CareRes* 2009;61:822-829.
31. Slattery MJ, Dubbert BK, Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE, Gourley MF. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in patients with systemic lupus erythematosus. *J ClinPsychiatry* 2004;65:301-306.
32. Garcia RJ, Francis L, Dawood M, Lai Z-W, Faraone SV, Perl A. Brief Report: Attention Deficit and Hyperactivity Disorder Scores Are Elevated and Respond to N-Acetylcysteine Treatment in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2013;65:1313-1318.
33. Cervera R, Asherson RA, Font J, et al. Chorea in the antiphospholipid syndrome. Clinical, radiologic, and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:203-212.

34. García-Moreno JM, Chacón J. Juvenile parkinsonism as a manifestation of systemic lupus erythematosus: Case report and review of the literature. *Mov Disord* 2002;17:1329-1335.
35. Santos MJ, Reis P, da Silva JA, de Queiroz MV. Ischemic lesion of the CNS in patients with systemic lupus erythematosus. *Acta MedPort* 1994;7:201-206.
36. Joseph FG, Lammie GA, Scolding NJ. CNS lupus: A study of 41 patients. *Neurology* 2007;69:644-654.
37. Munhoz RP, Fameli H, Teive HA. Stiff person syndrome as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Mov Disord* 2010;25:516-517.
38. Goeb V, Dubreuil F, Cabre P, Jean-Baptiste G, Arfi S. Lupus revealing itself after a stiff-person syndrome. *Lupus* 2004;13:215.
39. Robert M, Sunitha R, Thulaseedharan NK. Neuropsychiatric manifestations systemic lupus erythematosus: a study from South India. *Neurology India* 2006;54:75-77.
40. Venegoni E, Biasioli R, Lamperti E, Rinaldi E, Salmaggi A, Novi C. Tremor as an early manifestation of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:199-201.
41. Newman EJ, Breen K, Patterson J, Hadley DM, Grosset KA, Grosset DG. Accuracy of Parkinson's disease diagnosis in 610 general practice patients in the West of Scotland. *Mov Disord* 2009;24:2379-2385.
42. Jain S, Lo SE, Louis ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Arch Neurol* 2006;63:1100-1104.
43. Lalli S, Albanese A. The diagnostic challenge of primary dystonia: Evidence from misdiagnosis. *Mov Disord* 2010;25:1619-1626.
44. Maia DP, Teixeira AL, Quintão Cunningham MC, Cardoso F. Obsessive compulsive behavior, hyperactivity, and attention deficit disorder in Sydenham chorea. *Neurology* 2005;64:1799-1801.
45. Beato R, Maia DP, Teixeira AL, et al. Executive functioning in adult patients with Sydenham's chorea. *Mov Disord* 2010;25:853-857.
46. Teixeira AL, Maia DP, Cardoso F. Psychosis following acute Sydenham's chorea. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16:67-69.
47. Walker FO. Huntington's disease. *Lancet* 2007;369:218-228.
48. Baxter LR Jr, Schwartz JM, Mazziotta JC, et al. Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988;145:1560-1563.
49. Lacerda AL, Nicoletti MA, Brambilla P, et al. Anatomical MRI study of basal ganglia in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2003;124:129-140.
50. Bartha R, Stein MB, Williamson PC, et al. A short echo H1 spectroscopy and volumetric MRI study of the corpus striatum in patients with obsessive-compulsive disorder and comparison subjects. *A J Psychiatry* 1998;155:1584-1591.
51. Perani D, Colombo C, Bressi S, et al. [18F]FDG PET study in obsessive-compulsive disorder. A clinical/metabolic correlation study after treatment. *Br J Psychiatry* 1995;166:244-250.
52. Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry* 2001;168:1154-1163.
53. Sebastian A, Gerdes B, Feige B, et al. Neural correlates of interference inhibition, action withholding and action cancelation in adult ADHD. *Psychiatry Res* 2012;202:132-141.

54. Miguel EC, Pereira RM, Pereira CA, et al. Psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: clinical features, symptoms, and signs of central nervous system activity in 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:224-232.
55. Abreu MR, Jakosky A, Folgerini M, et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: correlation of brain MR imaging, CT, and SPECT. *J Clin Imaging* 2005;29:215-221.
56. Lim MK, Suh CH, Kim HJ, et al. Systemic lupus erythematosus: brain MR imaging and single-voxel hydrogen 1 MR spectroscopy. *Radiology* 2000;217:43-49.
57. Shen YY, Kao CH, Ho YJ, Lee JK. Regional cerebral blood flow in patients with systemic lupus erythematosus. *J Neuroimaging* 1999;9:160-164.
58. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
59. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-2686.
60. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *JThrom Haemost* 2006;4:295-306.
61. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:777-781.
62. Memoria CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza OV. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *Int J Geriatr Psychiatry*; 2013;28:34-40.
63. Beato R, Amaral-Carvalho V, Guimarães HC, et al. Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:278-280.
64. Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55:56-61.
65. Foa EB, Huppert JD, Leiberg S, Langner R, et al. The Obsessive-Compulsive Inventory: development and validation of a short version. *Psychol Assess* 2002;14:485-496.
66. Uribe AG, Vila LM, McGwin G, Jr., Sanchez ML, Reveille JD, Alarcon GS. The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004;31:1934-1940.
67. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, 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;40:809-813.
68. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *JPsychiatrRes* 1975;12:189-198.
69. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000;55:1621-1626.
70. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *JAm Geriatr Soc* 2005;53:695-699.

71. Strauss E, Sherman E, Spreen O. Verbal fluency. A compendium of neuropsychological tests, Third Ed ed. New York: Oxford University Press, 2006: 499-526.
72. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. Arch Gen Psychiatry 1989;46:1006-1011.
73. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. J Consult Clin Psychol 1988;56:893-897.
74. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961;4:561-571.
75. IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

5.0 RESULTADOS

5.1 ARTIGO

Os resultados serão apresentados no formato de artigo, a ser submetido a periódico internacional.

Original Article

Frequency of executive dysfunction, obsessive-compulsive symptoms, and attention deficit and hyperactivity disorder in Systemic Lupus Erythematosus: evidence for basal ganglia dysfunction?

Frequência de disfunção executiva, sintomas obsessivo-compulsivos, e déficit de atenção e hiperatividade no Lúpus Eritematoso Sistêmico: evidência de disfunção dos núcleos da base?

Ricardo Oliveira Horta Maciel, MD¹; Gilda Aparecida Ferreira, MD, PhD²; Bárbara Akemy; Francisco Eduardo Costa Cardoso, MD, PhD¹

1. Movement Disorders Clinic, Department of Neurology, Universidade Federal de Minas Gerais

2. Rheumatology Clinic, Department of Locomotor System, Universidade Federal de Minas Gerais

Corresponding Author: Francisco Cardoso MD PhD, Av Pasteur 89/1107, CEP 30150-290 Belo Horizonte, MG Brazil. Phone + 55 31 3231055 Fax +55 31 32134951. Email cardosofe@terra.com.br

Conflicts of interest:

ABSTRACT

Purpose of the Study: Basal ganglia dysfunction in autoimmune diseases is associated with obsessive-compulsive symptoms (OCS), executive dysfunction and attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD).

Objectives: To evaluate the frequency of executive dysfunction, OCD and ADHD in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE).

Methods: 54 patients underwent the Mini-Mental State Examination, the Montreal Cognitive Assessment, the Frontal Assessment Battery, phonemic and semantic fluency tests, the Obsessive and Compulsive Inventory – Revised, the Yale-Brown Obsessive and Compulsive Scale and Beck’s Anxiety and Depression Scales. ADHD was diagnosed according to DSM-IV criteria.

Results: 33 (61.1%) patients had cognitive impairment. 15 (27.8%) had OCS. 17 (31.5%) met ADHD diagnostic criteria. Executive dysfunction, depression and OCS correlated with disease activity.

Discussion: Executive dysfunction, ADHD and OCS are common in SLE. The significance of basal ganglia pathology in SLE warrants further studies.

Keywords: Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus; obsessive-compulsive disorder; attention deficit disorder with hyperactivity; cognitive symptoms

INTRODUCTION

Cognitive impairment is common in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Depending on the population or the methods used for assessment, from 14 up to 80% of patients with SLE have some kind of cognitive dysfunction¹. There is no predominant cognitive domain affected, and no unique pattern of dysfunction has been recognized as typical of SLE. Commonly, though, patients score lower than expected on tests of memory, visuospatial abilities, attention and executive function. The pathophysiology of cognitive impairment in SLE is not completely elucidated, but direct inflammatory damage to neuronal circuits and ischemic injury is thought to play a significant role in most cases. Indeed, frontal white matter lesions correlate with cognitive impairment in patients with SLE².

The 1999 ACR classification of NPSLE recognizes three psychiatric syndromes related to SLE activity in the Central Nervous System (CNS): psychosis, and mood and anxiety disorders³. Although less studied, other psychiatric illnesses, such as obsessive-compulsive disorder (OCD) and attention deficit and hyperactive disorder (ADHD), have been described in patients with SLE^{4, 5}. Indeed, OCD and ADHD also frequently occur in other autoimmune diseases, such as Sydenham's chorea (SC)⁶. In the latter, OCS, ADHD and chorea are related to autoantibody-mediated basal ganglia dysfunction. In addition, OCD is more frequent in patients with Rheumatic Fever than in controls, suggesting that anti-basal ganglia antibodies can cause OCD irrespective of the presence of chorea⁷. The non-motor psychiatric symptoms of SC are also similar, albeit less severe, to those seen in other diseases which affect the basal ganglia, as for instance, Huntington's Disease (HD) and Parkinson's Disease (PD). In SLE, basal ganglia dysfunction is associated with chorea and other more infrequent movement disorders, such as parkinsonism, myoclonus and dystonia⁸. We hypothesize that OCS and ADHD could be the non-motor manifestation of basal ganglia dysfunction (with or without chorea) in neuropsychiatric SLE (NPSLE).

METHODS

We evaluated 54 consecutive patients with LES from the Rheumatology Clinic of the Universidade Federal de Minas Gerais, a tertiary referral center in Belo Horizonte, Brazil, between June 2012 and November 2013. Inclusion criteria were as follows: 1) Diagnosis of LES according to the ACR criteria⁹, 2) age between 18 and 55 years, 3) minimum of 6 months follow-up and at least two office visits, 4) Informed consent for the participation in the study. We excluded patients who had other rheumatologic diseases (other than antiphospholipid syndrome) or other serious medical conditions that could impair completion of the study protocol (e. g., blindness) or confound data interpretation (e. g., previous severe psychiatric disease not related to SLE). This study was approved by the Ethics Committee of the Universidade Federal de Minas Gerais (project number 0615.0.203.000-11).

We recorded patients' demographics and reviewed charts to determine age of onset of the disease, initial clinical manifestations, current and previous corticosteroids and immunosuppressive treatments, and previous neuropsychological manifestations of SLE. The presence of antiphospholipid antibodies was recorded. Patients underwent a battery of cognitive tests, which included the Mini-mental State Examination (MMSE)¹⁰, the Montreal Cognitive Assessment (MoCA)¹¹, the Frontal Assessment Battery (FAB)¹², the FAS verbal fluency test and the category (animals) semantic fluency test¹³. The presence and severity of obsessive and compulsive symptoms were assessed with the Revised Obsessive and Compulsive Inventory (OCI-R)¹⁴ and the Yale-Brown Obsessive and Compulsive Scale (YBOCS)¹⁵. A score equal to or greater than 21 was used as a cut-off for clinically significant OCS¹⁴. The presence of attention deficit and hyperactivity symptoms was evaluated according to the DSM-IV criteria with the exception of the criterion presence of symptoms before seven years of age. Patients also completed Beck's Depressive¹⁶ and Anxiety Inventories¹⁷. A score equal or greater than 21 and 16 were considered as clinically meaningful, respectively.

Disease activity and severity were recorded according to the Modified Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000¹⁸(mSLEDAI-2K) and the Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC)¹⁹. Clinical history and examination, with special attention to the presence of movement disorders, such as tremor, myoclonus, chorea and parkinsonism, were performed in

all patients by a neurologist (RHM), and the presence of neuropsychological manifestations of the disease was recorded, according to the 1999 ACR criteria. Confirmatory tests were ordered when deemed necessary for diagnosis support.

Neuropsychiatric tests

Screening tests of global cognitive dysfunction: MMSE and MoCA

The MMSE is a widely used screening tool for global cognitive impairment. Different cut-off scores were used according to degree of education: patients were considered as cognitively impaired with a score below 21 if they had between 1 and 3 years of education, below 24 if 4-7 years of education or below 24 if 8 (or higher) years of education²⁰. The MoCA is also a screening instrument for global cognitive impairment; however, it is considered as an overall more sensitive test than the MMSE in the detection of subtle cognitive deficits, particularly in patients with higher education. MoCA more thoroughly evaluates global cognitive functions not well represented in the MMSE (executive and visuospatial domains, specially) and is more demanding to patients in tasks of language and memory²¹. Because of these features, it has been found to be a valuable test in the detection of the subcortical cognitive impairment characteristic of cerebrovascular disease and PD, for instance. Results below 24 were considered abnormal²².

Tests of executive dysfunction: FAB and verbal fluency

The Frontal Battery Assessment is a brief screening tool that evaluates the presence of executive dysfunction. Different cut offs were used according to years of education: 9 (for 1-3 years of education), 10 (for 4-7 years of education), 12 (for 8-11 years of education) and 13 (for more than 12 years of education)^{22,23}. The FAS verbal fluency and the category fluency test assess phonemic and semantic fluency, respectively, by requesting the individual to produce as many words (beginning with F, A or S in the FAS test, and in the category animals in the semantic test) as possible in one minute. Both tests require the interaction of complex cognitive processes, including operational memory, selective attention, mental set shifting, which are all part of the executive function.

Statistical analysis

Continuous variables were tested for normality with the Kolmogorov-Smirnov test. Descriptive analysis of data was done using SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Sciences, IBM Corporation Software Group, USA), and presented as mean \pm standard deviation when normal or median and quartiles when skewed. Pearson's and Spearman's correlation coefficients were used respectively for normal or non-normal continuous variables. To compare categorical and continuous variables the Mann-Whitney or Student's *t*-test were used, with a two-tailed p value <0.05 considered significant. The chi-square test was used to compare categorical variables.

RESULTS

Of the 54 patients studied, 17 (31.5%) were classified as white and 37 (67.5%) as non-white. Female to male ratio was 8:1. Mean age at assessment was 36.5 ± 10.4 years, and mean disease duration was 11.1 ± 7.3 years. Median years of education were 10.0 (6.0 – 11.0) years. Median mSLEDAI-2K was 2.5 (0 - 9.25) and median SLICC was 1.0 (0 - 2). The majority of patients were using corticosteroids or immunosuppressants (83.3% and 59.2%, respectively) and median corticosteroid dosage per day was 10.0 (5.0-15.0) mg. Five patients (9.3%) had secondary antiphospholipid syndrome according to the 2006 Sydney criteria²⁴. Other demographical and clinical characteristics are summarized on Table 1.

Cognitive impairment was detected in 6 (11.1%) patients according to the MMSE, but this figure rose to 33 (61.1%) if the MoCA was used. Executive dysfunction was frequent in patients, with 11 (20.4%) individuals scoring below normal on the FAB. FAB scores were negatively correlated to SLICC scores ($r = -0.302$, $p = 0.026$). Five patients (9.3%) also scored lower than expected according to education on the semantic fluency test. Mean scores in the FAS verbal fluency were 27.9 ± 9.5 . The overall frequency of cognitive dysfunction on our sample, considering the presence of abnormal scores in either the MEEM, MoCA, FAB, or verbal fluency scores, was 72.2 % (39 patients).

Obsessive-compulsive symptoms were frequent in our sample, 15 (27.8%) patients had abnormal scores on the OCI-R. Five patients (9.3%) had moderate or severe symptoms, as detected by the YBOCS. There was a strong positive correlation between OCI-R and YBOCS scores ($r = 0.653$, $p < 0.000$). A diagnosis of ADHD was made in 17 patients (31.5%) according to DSM-IV criteria. Of those, 12 (70.5%) were classified in the predominant inattentive subtype, 3 (17.6%) were in the predominant hyperactive subtype and the remaining 2 (11.7%) were in the combined inattentive-hyperactive subtype. Executive dysfunction was more common ($p = 0.039$) and mSLEDAI-2K scores were higher in patients with ADHD than in patients without the latter -median score of 8 (2-14) vs 2.00 (0-4), $p = 0.003$. Presence of clinically meaningful depressive and anxiety symptoms was found in 16 (29.6%) and 25 (46.3%) patients, respectively, and patients with more severe obsessive-compulsive symptoms were more anxious ($r = 0.544$, $p < 0.000$). Mean and standard deviations of scores in each neuropsychiatric test are shown in Table 2.

OCI-R and YBOCS scores correlated with mSLEDAI-2K scores ($r = 0.286$, $p = 0.036$ and $r = 0.369$, $p = 0.006$, respectively). Patients with higher disease activity also were more depressed ($r = 0.286$, $p = 0.036$) and scored lower on the FAS fonemic fluency test ($r = -0.301$, $p = 0.027$). Table 3 shows the frequency of abnormal results for each neuropsychiatric test.

We found a positive correlation between daily corticoid dosage and Beck's Depressive Inventory ($r = 0.375$, $p = 0.006$). Cognitive dysfunction also appears to be more common in patients currently using corticosteroids, although statistical significance was not reached ($p = 0.056$). There was a negative correlation between FAB scores and Beck's Depressive Inventory ($r = -0.289$, $p = 0.034$). We found no correlation of depressive or anxiety symptoms with MMSE, MoCA or verbal fluency tests.

Movement disorders was identified at the time of examination in one patient, who developed parkinsonism associated with cognitive impairment, depression and systemic activity characterized by nephritis, cutaneous vasculitis, hemolytic anemia, lymphopenia and low complement. Other causes of parkinsonism as CNS infection and Wilson's disease were ruled out. She had a modest response to levodopa although there was poor compliance to treatment. Another patient who had had chorea at age 22 but is currently in remission was identified during chart review, retrospectively.

Table 4 shows other neuropsychiatric syndromes identified in our sample by clinical examination and chart review. Overall frequency of neuropsychiatric SLE was 98.1%. However, in a more conservative approach, in which we excluded the frequency of headache, mood dysfunction and anxiety disorders, which are also frequent in the general population and are difficult to directly attribute to SLE, yields a frequency of 77.8% (42 patients). We found no difference between patients with or without neuropsychiatric manifestations in respect to age, disease duration, use of and daily dose of corticoid or immunosuppressive agents, mSLEDAI-2K, SLICC, or presence of antiphospholipid antibodies.

DISCUSSION

Cognitive dysfunction is frequent in patients with SLE. Indeed, 39 (72.2%) patients had cognitive impairment in our sample. This is in keeping with other studies, where up to 80% of SLE patients had cognitive deficits²⁵. Multiple cognitive domains can be affected in SLE, including memory, attention, executive functions and visuospatial abilities²⁶. Because it better evaluates global cognitive function than the MMSE, we submit that MoCA is a more adequate screening tool for the detection of cognitive impairment in SLE. In fact, MoCA has been found to be superior to MMSE for the detection of cognitive dysfunction in diseases with predominant subcortical deficits as expected in SLE, such as PD and cerebrovascular disease^{27,28}. Adhikari *et al.* compared the MoCA with a computerized battery of neuropsychiatric tests, called ANAM (Automated Neuropsychologic Assessment Metrics), a well-validated tool for testing of cognitive impairment in SLE, which they considered a gold standard. The MoCA identified cognitive dysfunction in 29.5% of patients, with a sensitivity of 83% and a specificity of 73%²⁹.

Executive dysfunction plays a major role in the production of cognitive impairment and cognitive complaints in patients with SLE³⁰. To the best of our knowledge, this is the first study to use the FAB in the evaluation of executive function in patients with SLE. Eleven (20.4%) of cases in our series had abnormal FAB scores, whereas other studies have found deficits in executive function in up to 52% of patients, when assessed with a battery of neuropsychological test that included the FAS test, animal naming, Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and part B of the Trial Making Test.³¹ This difference in figures could be due to the different methodologies used in evaluating executive dysfunction. In other subcortical dementias such as Parkinson's Disease Dementia (PDD) and HD, where executive function is also prominently affected, the FAB has been found to be a useful test in identifying cognitive impairment in these diseases^{32,33}.

Executive dysfunction in patients with SLE correlates with white matter abnormalities, as detected by MRI spectroscopy, even in patients without overt NPSLE^{2,34}. Concurrently, basal ganglia dysfunction could play a part in executive impairment in SLE. Tao Ren *et al.*, reported hypofunction of the globus pallidus and thalamus of SLE patients, in comparison to controls, in association with response inhibition and set-shifting during the WCST³⁵. In SC, executive dysfunction is a known manifestation of basal ganglia dysfunction, with studies

demonstrating impaired verbal fluency, speed of processing of information, and planning, even after remission of chorea³⁶.

Patients with NPSLE have a more aggressive course of the disease than patients without CNS manifestations of SLE³⁷. In our study, we found a negative correlation between FAB scores and SLICC ($r = -0.302$, $p = 0.026$), meaning that patients with executive dysfunction had higher rates of organ damage. Thus, in our sample, executive dysfunction was associated with more aggressive forms of SLE. However, we found no difference in measures of disease activity or cumulative damage between patients with or without neuropsychiatric SLE. We also found a correlation between FAB scores and the presence of depressive symptoms. Even though the influence of psychiatric symptoms in performance on cognitive tests is well known³⁸⁻⁴⁰, we found no association of depressive or anxiety symptoms in the other cognitive tests. We propose that the FAB is a potentially useful brief instrument for the detection of executive dysfunction in patients with SLE.

The influence of corticoid therapy on cognitive dysfunction in SLE is not completely elucidated. Data from the literature is conflicting, with some studies supporting an association with corticosteroid therapy and decreased cognitive function^{41,42}, while others have found no such association^{30,38,43}. In our sample, there was a trend towards higher corticoid dosage in patients with cognitive dysfunction, however, statistical significance was not reached. The possibility that higher corticoid dosage is a surrogate marker for disease activity should also be considered. In relation to depressive symptoms, our finding of association of depressive symptoms and corticoid use is in line with the known adverse effects of the medication⁴⁴, and its association with psychiatric symptoms in patients with SLE⁴⁵, even though the attribution of depressive symptoms to corticoid therapy in the face of NPSLE is complicated by the fact that it could be a manifestation of the disease itself.

The frequency of OCS was very high in our study (27.8%) when compared to the prevalence of 6.7 % found in a recent Brazilian community based survey⁴⁶. To our knowledge, there is only another study on the frequency of obsessive-compulsive symptoms in patients with SLE, which found a similar frequency of OCD of 32%⁴. The pathophysiology of OCS in SLE is unknown, but the orbito-frontal-striato-thalamo-cortical circuit is thought to play an important role in this neuropsychiatric disease. Basal ganglia lesions can produce OCS in patients after stroke^{47, 48}. In fact, Chuan-Hsun Yu, *et al.* reported a patient with OCD in the context of

NPSLE and basal ganglia lesions on imaging⁴⁹. Similarly, in SC, OCS and OCD have been recognized as part of the spectrum of non-motor symptoms of basal ganglia dysfunction of the disease, where it can be seen in, respectively, up to 19% and 23.2% of patients⁶.

The frequency of ADHD in our sample (31.5%) was six times the expected compared to a Brazilian nonclinical sample⁵⁰. Interestingly, we also found a significant correlation between the presence of ADHD and disease activity as measured by the SLEDAI. In line with what has been discussed in relation to OCS, our finding suggests that ADHD may also reflect CNS inflammatory activity. This suggests that ADHD can be a previously unrecognized neuropsychiatric manifestation of SLE. We are aware of only another study of ADHD in 49 patients with SLE, which also found an association between ADHD and higher disease activity⁵.

Two patients (3.7%) had movement disorders in our sample – one had chorea at age 22 and the other, acute parkinsonism. Interestingly, this patient had moderate obsessive-compulsive symptoms (OCI-R score of 16) and fulfilled DSM-IV criteria for ADHD. Due to our small sample size limiting further statistical analyses, we could not correlate the presence of movement disorders with the occurrence of non-motor neuropsychiatric symptoms.

The frequency of movement disorders in series of NPSLE patients varies from 0.0 to 6.7%. Most of these studies, performed by non-movement disorders doctors, tend to be very scarce on the description of the movement disorders encountered, and some use the term chorea and movement disorder interchangeably, as if implying that chorea is the only movement disorder associated with SLE. Nonetheless, there is a growing number of case reports in the literature of other movement disorders in patients with SLE, including parkinsonism, myoclonus, tremor and dystonia⁵¹. One can speculate that physicians not familiar with these phenomena may not recognize them, leading to underestimating their frequency in SLE. Indeed, we found movement disorders in two (3.7%) of our patients, one being of parkinsonism in a patient in whom the diagnosis of the movement disorder was delayed for nine months, even in the face of a previous neurologist consultation.

There is evidence, from other conditions such as SC, that OCD and ADHD can be manifestations of autoimmune CNS dysfunction. Indeed, interestingly the frequency of OCD and ADHD found in our study is comparable to those found in SC in a study with comparable

methodology⁶. Chorea and other movement disorders described in SLE patients are thought to be a manifestation of autoimmune basal ganglia dysfunction, although other mechanisms, such as vasculopathy and ischemia, could also play a role⁵². The association of OCS and ADHD in SLE merits further research.

In conclusion, executive impairment, OCD and ADHD are frequent in patients with SLE. We propose that, analogous to other autoimmune disorders, these neuropsychiatric syndromes could be the manifestation of autoimmune mediated basal ganglia dysfunction in SLE.

Table 1 – Demographic and clinical data

Variables		
	No. of patients	%
Age	36.1 ± 10.4*	
Disease duration	9.0 (6.0 – 14.5)#	
SLICC	1.0 (0.0 – 2.0)#	
mSLEDAI-2K	2.5 (0.0 – 9.25)#	
Gender		
Male	6	11.1
Female	48	88.9
Race		
White	17	31.5
Non-white	37	68.5
Years of education		
1-3 years	2	3.7
4-7 years	13	24.1
8-11 years	30	55.6
12 or more years	9	16.7
APS		
Absent	49	90.3
Present	5	9.3
Medications		
Corticosteroids	45	83.3
Antimalarials	29	53.7
Immunosuppressants	32	59.2
Antidepressants/anxiolytics	23	42.6
Anticonvulsants	5	9.2
Clinical manifestations		
Malar rash	4	7.4
Oral Ulcers	11	20.4
Vasculitis	1	1.9
Arthritis	6	11.1
Psychosis	1	1.9
Nephritis	9	16.7
Leukopenia	1	1.9
Thrombopenia	1	1.9

SLICC - Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology Damage Index, mSLEDAI-2K–Modified Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index - 2000, APS – Antiphospholipid syndrome.

* mean; # median

Table 2 – Mean and standard deviation of scores of neuropsychiatric tests

Test	Score
MMSE	28.0 (27.0 – 29.0) [#]
MoCA	23.6 ± 3.1*
FAB	15.0 (11.0 – 16.0) [#]
SF-A	15.6 ± 3.7*
FAS	27.9 ± 9.5*
OCI-R	14.9 ± 12.5*
YBOCS	0.0 (0.0 – 6.2) [#]
Beck-A	13.0 (5.0 – 24.2) [#]
Beck-D	14.6 ± 10.5*

MMSE: Mini Mental State Examination, MoCA: Montreal Cognitive Assessment, FAB: Frontal Assessment Battery, SF-A: Semantic fluency (Animals), FAS: FAS Verbal Fluency; OCI-R: Obsessive and Compulsive Inventory – Revised, YBOCS: Yale-Brown Obsessive and Compulsive Scale, Beck-A: Beck's Anxiety inventory, Beck-D: Beck's Depression Inventory.

* mean; # median

Table 3 – Frequency of abnormal results on the neuropsychiatric tests

Test	n	%
MMSE	6	11.1
MoCA	33	61.1
FAB	11	20.4
SF-A	5	9.3
ADHD-DSM	17	31.5
YBOCS	5	9.3
OCI-R	15	27.5
Beck-A	25	46.3
Beck-D	16	29.6

MMSE: Mini Mental State Examination, MoCA: Montreal Cognitive Assessment, FAB: Frontal Assessment Battery, SF-A: Semantic fluency (Animals), ADHA-DSM: DSM-IV criteria for Attention deficit and hyperactivity disorder, YBOCS: Yale-Brown Obsessive and Compulsive Scale, OCI-R: Obsessive and Compulsive Inventory – Revised, Beck-A: Beck's Anxiety inventory, Beck-D: Beck's Depression Inventory.

Table 4 – Frequency of Neuropsychiatric Manifestations

Syndrome	n	%
Cognitive dysfunction	39	72.2
Aseptic meningitis	1	1.8
Cerebrovascular disease	2	3.7
Headache	12	22.2
Myelopathy	2	3.7
Epileptic syndromes	5	9.2
Psychosis	2	3.7
Polyneuropathy	1	1.8
Mood disorder	16	29.6
Anxiety disorder	25	46.3

REFERENCES

1. Unterman A, Nolte JES, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Neuropsychiatric Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *Semin in Arthritis Rheum* 2011;41:1-11.
2. Kozora E, Filley CM. Cognitive Dysfunction and White Matter Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus. *J Int Neuropsychol Soc* 2011;17:385-392.
3. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
4. Slattery MJ, Dubbert BK, Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE, Gourley MF. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Psychiatry* 2004;65:301-306.
5. Garcia RJ, Francis L, Dawood M, Lai Z-W, Faraone SV, Perl A. Brief Report: Attention Deficit and Hyperactivity Disorder Scores Are Elevated and Respond to N-Acetylcysteine Treatment in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2013;65:1313-1318.
6. Maia DP, Teixeira AL, Quintão Cunningham MC, Cardoso F. Obsessive compulsive behavior, hyperactivity, and attention deficit disorder in Sydenham chorea. *Neurology* 2005;64:1799-1801.
7. de Alvarenga PG, Flores AC, Torres AR, et al. Higher prevalence of obsessive-compulsive spectrum disorders in rheumatic fever. *GenHospPsychiatry* 2009;31:178-180.
8. Baizabal-Carvallo JF, Bonnet C, Jankovic J. Movement disorders in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *J Neural Transm* 2013;120:1579-1589.
9. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277.
10. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *JPsychiatrRes*1975;12:189-198.
11. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *JAm Geriatr Soc* 2005;53:695-699.
12. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000;55:1621-1626.
13. Strauss E, Sherman E, Spreen O. Verbal fluency. A compendium of neuropsychological tests, Third Ed ed. New York: Oxford University Press, 2006: 499-526.

14. Foa EB, Huppert JD, Leiberg S, Langner R, et al. The Obsessive-Compulsive Inventory: development and validation of a short version. *Psychol Assess* 2002;14:485-496.
15. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1006-1011.
16. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571.
17. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *JConsultClin Psychol* 1988;56:893-897.
18. Uribe AG, Vila LM, McGwin G, Jr., Sanchez ML, Reveille JD, Alarcon GS. The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004;31:1934-1940.
19. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, 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;40:809-813.
20. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:777-781.
21. Smith T, Gildeh N, Holmes C. The Montreal Cognitive Assessment: validity and utility in a memory clinic setting. *CanJ Psychiatry* 2007;52:329-332.
22. Memoria CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza OV. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *Int J Geriatr Psychiatry*;28:34-40.
23. Beato R, Amaral-Carvalho V, Guimarães HC, et al. Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. *ArqNeuropsiquiatr* 2012;70:278-280.
24. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *JThromHaemost*2006;4:295-306.
25. Ainiola H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2001;57:496-500.
26. Kozora E, Hanly JG, Lapteva L, Filley CM. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: Past, present, and future. *Arthritis Rheum* 2008;58:3286-3298.

27. Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, et al. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology* 2010;75:1717-1725.
28. Dong Y, Sharma VK, Chan BP-L, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. *J Neurol Sci* 2010;299:15-18.
29. Adhikari T, Piatti A, Luggen M. Cognitive dysfunction in SLE: development of a screening tool. *Lupus* 2011;20:1142-1146.
30. Hanly JG, Hong C, Smith S, Fisk JD. A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *ArthritisRheum* 1999;42:728-734.
31. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002;58:1214-1220.
32. Lima CF, Meireles LP, Fonseca R, Castro SL, Garrett C. The Frontal Assessment Battery (FAB) in Parkinson's disease and correlations with formal measures of executive functioning. *J Neurol* 2008;255:1756-1761.
33. Rodrigues GR, Souza CP, Cetlin RS, et al. Use of the frontal assessment battery in evaluating executive dysfunction in patients with Huntington's disease. *J Neurol* 2009;256:1809-1815.
34. Filley CM, Kozora E, Brown MS, et al. White matter microstructure and cognition in non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Cognitive BehavNeurol* 2009;22:38-44.
35. Ren T, Ho RC, Mak A. Dysfunctional Cortico-Basal Ganglia-Thalamic Circuit and Altered Hippocampal-Amygdala Activity on Cognitive Set-Shifting in Non-Neuropsychiatric Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:4048-4059.
36. Beato R, Maia DP, Teixeira AL, Cardoso F. Executive functioning in adult patients with Sydenham's chorea. *Mov Disord* 2010;25:853-857.
37. Kampylafka EI, Alexopoulos H, Kosmidis ML, et al. Incidence and prevalence of major central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a 3-year prospective study of 370 patients. *PLoS One* 2013;8:e55843.
38. Hay EM, Black D, Huddy A, et al. Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992;35:411-416.
39. Kozora E, Thompson LL, West SG, Kotzin BL. Analysis of cognitive and psychological deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt nervous system disease. *Arthritis Rheum* 1996;39:2035-2045.
40. Hay EM, Huddy A, Black D, et al. A prospective study of psychiatric disorder and cognitive function in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1994;53:298-303.

41. McLaurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey RL. Predictors of cognitive dysfunction in patients with lupus erythematosus. *Neurology* 2005;64:297-303.
42. Hanly JG, Fisk JD, Sherwood G, Jones E, Jones JV, Eastwood B. Cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:562-567.
43. Ginsburg KS, Wright EA, Larson MG, et al. A controlled study of the prevalence of cognitive dysfunction in randomly selected patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992;35:776-782.
44. Bhangle SD, Kramer N, Rosenstein ED. Corticoid-induced neuropsychiatric disorders: review and contrast with neuropsychiatric lupus. *Rheumatol Int* 2013;33:1923-1932.
45. Glanz BI, Slonim D, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J, MacKinnon A. Pattern of neuropsychologic dysfunction in inactive systemic lupus erythematosus. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1997;10:232-238.
46. Viana MC, Andrade LH. Lifetime Prevalence, age and gender distribution and age-of-onset of psychiatric disorders in the Sao Paulo Metropolitan Area, Brazil: results from the Sao Paulo Megacity Mental Health Survey. *Rev Bras Psiquiatr* 2012;34:249-260.
47. Carmin CN, Wiegartz PS, Yunus U, Gillock KL. Treatment of late-onset OCD following basal ganglia infarct. *Depress Anxiety* 2002;15:87-90.
48. Rodrigo Escalona P, Adair JC, Roberts BB, Graeber DA. Obsessive-compulsive disorder following bilateral globus pallidus infarction. *Biol Psychiatry* 1997;42:410-412.
49. Yu C-H, Lee M-B, Tseng MM-C, Liao S-C. Obsessive-Compulsive Symptoms as a Manifestation of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *J Formos Med Assoc* 2008;107:68-72.
50. Polanczyk G, Laranjeira R, Zaleski M, Pinsky I, Caetano R, Rohde LA. ADHD in a representative sample of the Brazilian population: estimated prevalence and comparative adequacy of criteria between adolescents and adults according to the item response theory. *Int J Methods Psychiatr Res* 2010;19:177-184.
51. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Movement disorders in autoimmune diseases. *Mov Disord* 2012;27:935-946.
52. Baizabal-Carvallo JF, Alonso-Juarez M, Koslowski M. Chorea in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2011;17:69-72.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este é o primeiro estudo brasileiro a utilizar a MoCA na avaliação de déficit cognitivo em pacientes com LES. A MoCA é um poderoso teste de rastreio para deficit cognitivo, com utilidade comprovada em uma gama de doenças do SNC e sistêmicas. Embora nosso estudo não tenha sido desenhado para avaliara performance da MoCA no diagnóstico de comprometimento cognitivo no LES, consideramos que esta escala pode ser útil na prática clínica pela sua facilidade e praticidade, demandando menos de 15 minutos para sua aplicação. De fato, a MoCA parece ser superior ao MEEM, detectando déficit cognitivo em cerca de 60% dos pacientes de nossa amostra.

A grande frequência de deficit cognitivo no LES chama a atenção neste estudo, com cerca de 70% de nossa amostra apresentando valores menores que o esperado em pelo menos um dos testes cognitivos aplicados. É importante ressaltar, no entanto, que os valores de corte utilizados neste estudo se basearam em estudos de validação das escalas na população brasileira idosa, uma vez que não há em nossa literatura estudos normativos destas escalas para a população jovem. Portanto, é provável que nossos achados subestimem a real frequência de deficit cognitivo em nossa amostra, uma vez que utilizamos notas de corte conservadoras, esperadas para uma população idosa em que se espera pior desempenho cognitivo. Concomitantemente, não podemos excluir o papel de outros vieses nos resultados dos testes cognitivos em nosso estudo, como por exemplo, pior performance secundaria a fatores confundidores como fadiga (tanto relacionada ao tempo relativamente longo de aplicação dos testes, quanto à fadiga associada à própria doença) ou a presença de sintomas depressivos.

Este estudo, ao demonstrar uma maior de frequência de sintomas obsessivo-compulsivos e TDAH em pacientes com LES em relação ao esperado na população geral, e, principalmente, ao demonstrar a associação entre estes distúrbios a uma miaor atividade de doença (medida pelo SLEDAI-2K modificado) é um importante passo no melhor entendimento da disfunção de gânglios da base no LES.

Este estudo apresenta algumas limitações, sendo a seguir, elencadas as principais: a) amostra de conveniência e pequena de pacientes, o que pode introduzir viéses aos resultados; b)

ausência de um grupo controle; c) ausência de pesquisa de anticorpos antifosfolípidos e outros marcadores laboratoriais de atividade lúpica (dosagem de complemento C3, C4 e anti-DNA) concomitante à avaliação clínica. Novos estudos, com a introdução de um grupo controle e avaliação da correlação com marcadores laboratoriais de atividade da doença, serão úteis na melhor definição da relação destes sintomas neuropsiquiátricos com o LES.

7.0 APÊNDICES

7.1 APÊNDICE 1: PROTOCOLO DE PESQUISA

PROTOCOLO DE PESQUISA

PROT0C2.DOC OU ETICPROT.897(3)

I.1. TÍTULO DO PROJETO:

FREQÜÊNCIA DE MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS NOS PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO DO AMBULATÓRIO DE REUMATOLOGIA DO HC-UFMG

I.2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL*

Nome: Francisco Eduardo Costa Cardoso
Identidade: SSPAI 455116 CPF: 445472184-04
Endereço: Av Pasteur 89/1107 30150-290 Belo Horizonte MG
Correspondência: Mesmo
Telefone: 32101055 Fax: 32134951
Correio eletrônico:
cardosofe@terra.com.br

Nome: Ricardo Oliveira Horta Maciel
Identidade: MG13405572 CPF: 063396936-28

Nome: Gilda Aparecida Ferreira
Identidade: MG3063963 CPF: 788099596-04
Endereço: Av. Pasteur 135/1403 Funcionários CEP 30150-290 Belo Horizonte MG
Correspondência: Mesmo
Telefone: (31) 3273-3911 Fax:
Correio eletrônico: gildap@terra.com.br

Endereço: R. São Paulo, 1931/1601 Lourdes CEP 30170-132 Belo Horizonte, MG
Correspondência: Mesmo
Telefone: (31) 4103-1515 Fax:
Correio eletrônico:
ric.ohmaciel@gmail.com

* Orientador(a) e Aluno(a) em caso de programas de mestrado ou doutorado. O princípio da co-responsabilidade é válido. Para alunos(as) de graduação, somente o(a) orientador(a).

I.3. INSTITUIÇÃO RESPONSÁVEL:

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA DA UFMG

I.4. PROJETO APROVADO EM

Diretor da Unidade

Chefe do Departamento

Recebido na Comissão de Ética da UFMG em

Para o relator em

Parecer avaliado em reunião de

Aprovado:
Diligência/pendências:
Não aprovado:

II. TÍTULO DO PROJETO

FREQÜÊNCIA DE MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS NOS PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO DO AMBULATÓRIO DE REUMATOLOGIA DO HC-UFMG

III. SUMÁRIO DO PROJETO (NÃO EXCEDA O ESPAÇO ABAIXO)

Este projeto tem como objetivo avaliar de modo prospectivo e consecutivo uma coorte de pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) que se encontra em controle no Ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG), quanto à freqüência de manifestações neuropsiquiátricas de acordo com a classificação estabelecida pelo Colégio Americano de Reumatologia em 1999. Será realizada coleta dos seguintes dados: critérios para o diagnóstico de LES, início dos sintomas e do tratamento, presença de anticorpos específicos de LES, presença de síndrome antifosfolípide, exames laboratoriais atuais, exames complementares neurológicos prévios (Tomografia Computadorizada, análise de Líquido cefalorraquidiano, Ressonância Magnética), índice de dano e de atividade da doença (Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology Damage Index – SLICC/ACR-DI e Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index - SLEDAI).

O paciente será submetido, após consentimento, a avaliação neurológica com anamnese objetiva sobre as 19 síndromes neuropsiquiátricas, exame neurológico completo, avaliação cognitiva com o mini exame do estado mental e bateria de avaliação frontal, e aplicação de inventários de depressão e de ansiedade.

Os dados serão computados no pacote estatístico SPSS® versão 20.0, e avaliados em relação à freqüência de cada síndrome na população estudada, assim como características dos pacientes, da doença de base, alterações laboratoriais e seu tratamento.

Lúpus, neuropsiquiátrico, antifosfolípide, anticardiolipina, prevalência.

Palavras-chave (8 palavras, no máximo):

Data prevista para o início do projeto: assim que aprovado pelo COEP

Data prevista para o encerramento: 2 anos

Declaração de apoio institucional

Eu confirmo ter lido este protocolo e, se a proposta for financiada, o trabalho será realizado e administrado pelo Departamento/Instituição, de acordo com as condições gerais do edital e das normas do Conselho Nacional de Saúde. Eu também confirmo que o Pesquisador Principal é funcionário desta instituição.

Nome:

Data:

Cargo:

IV. DESCRIÇÃO DA PESQUISA

- IV.1. Objetivos da pesquisa / Hipóteses a testar
- IV.2. Antecedentes científicos, relevância e justificativa da pesquisa (explicitando as referências bibliográficas)
- IV.3. Descrição detalhada e ordenada do projeto de pesquisa (material e métodos, casuística)
- IV.4. Plano de coleta e análise dos dados
- IV.5. Análise crítica dos possíveis riscos e benefícios
- IV.6. Plano de divulgação dos resultados
- IV.7. Explicitação dos critérios para interromper ou suspender a pesquisa

IV.1 Objetivos da Pesquisa

Avaliar a frequência de manifestações neurológicas e psiquiátricas, com ênfase na presença de movimentos anormais, nos pacientes portadores de LES no ambulatório de Reumatologia do HC-UFMG, de acordo com a nomenclatura do Colégio Americano de Reumatologia de 1999.

IV.2 Antecedentes científicos, relevância e justificativa da pesquisa (explicitando as referências bibliográficas)

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença auto-imune caracterizada pelo dano inflamatório em múltiplos órgão e tecidos de forma concomitante ou subsequente. É uma doença freqüente, acometendo praticamente todos os grupos étnicos, com predomínio no sexo feminino, e com pico de incidência entre a segunda e sexta décadas de vida⁵⁶.

O Colégio Americano de Reumatologia (ACR, do inglês) organizou critérios clínicos de apoio para o diagnóstico do LES^{57, 58}. São necessários a presença de 4 dos 11 critérios para o diagnóstico. É importante ressaltar, no entanto, que muitos pacientes com LES não preencherão os 4 critérios clínicos apesar de serem portadores da doença (podendo ou não, em avaliações subsequentes, apresentarem novas manifestações que permitam satisfazer os demais critérios) e de forma isolada, os sintomas e sinais são inespecíficos, podendo estar presentes em pessoas saudáveis ou com outras afecções.

O LES está associado a uma gama de manifestações neurológicas envolvendo tanto o sistema nervoso central quanto o periférico^{2, 5, 59-62}. Estas manifestações podem ser secundárias a outros fatores como infecções e neoplasias em pacientes imunossuprimidos, efeitos colaterais de drogas ou serem propriamente decorrentes da doença. O maior reconhecimento, nas últimas décadas, da importante morbidade e frequência dos transtornos neurológicos decorrentes do LES, e a necessidade de melhor padronização dos estudos na literatura culminou na proposta de nomenclatura e definições de caso das síndromes neuropsiquiátricas relacionadas ao LES pelo ACR em 1999¹.

Apesar da padronização da nomenclatura a partir de 1999 possibilitar melhor consenso no diagnóstico e permitir melhores estimativas de prevalência, a maioria dos estudos diferem quanto à frequência das síndromes neuropsiquiátricas no LES (meningite asséptica, doença cerebrovascular, síndrome desmielinizante, cefaléia, distúrbios do movimento, mielopatia, epilepsia, síndrome confusional aguda, transtorno de ansiedade, disfunção cognitiva, transtorno do humor, psicose,

síndrome de Guillain-Barré, distúrbios autonômicos, mononeuropatias, miastenia gravis, neuropatia craniana, plexopatias e polineuropatias) com resultados que variam entre menos de vinte a mais de 90% de prevalência². Possivelmente essa grande variabilidade se deve à diferenças na metodologia utilizada, nas estratégias de seleção e diagnóstico, na natureza da população estudada e ao tempo de acompanhamento².

As síndromes neuropsiquiátricas que apresentam maior dificuldade de diagnóstico, por serem de diagnóstico mais subjetivo, dependendo, por exemplo, da aplicação de testes, são aquelas que têm mais resultados conflitantes quanto à prevalência. São exemplos deste grupo os transtornos cognitivos e do humor, e são as síndromes neuropsiquiátricas mais frequentes no LES.

Dentre as síndromes mais raras, com prevalência estimada entre 0,5 e 4% dos pacientes, os distúrbios do movimento têm natureza ainda pouco esclarecida³⁶. Pouco se entende sobre a fisiopatologia por trás do seu aparecimento e sua fenomenologia. Coréia é o transtorno do movimento mais comumente relatado e existe uma forte associação entre a presença de anticorpos antifosfolípidos e o seu aparecimento³³. Como somente uma parcela destes pacientes apresenta evidência de isquemia em exames de imagem, levanta-se a hipótese que outros fatores, possivelmente imunológicos, contribuam para o aparecimento de coréia neste subgrupo. Recentemente, alguns autores têm chamado a atenção para outros distúrbios do movimento presentes nos pacientes com LES, como parkinsonismo e distonia^{63, 64}. São poucos casos descritos na literatura e não há dados suficientes para estimar a prevalência destes achados e fatores associados à sua ocorrência. Algumas destas síndromes são de difícil reconhecimento, com altos índices de falha diagnóstica mesmo entre neurologistas⁴¹⁻⁴³, o que levanta a hipótese de que eles possam ser sub-diagnosticados na prática do dia-a-dia, uma vez que a maioria destes pacientes é acompanhada por clínicos sem treinamento formal em distúrbios do movimento.

Ademais a escassez, pelos fatos já mencionados, de estudos de séries consecutivas de pacientes lúpicos com vistas à detecção de movimentos anormais, não há na literatura estudos que investiguem a sua associação a transtornos comportamentais e cognitivos, freqüentemente vistos em pacientes com movimentos anormais de natureza semelhante, secundários ao acometimento das mesmas vias e circuitos cerebrais (núcleos da base e suas conexões). A Coréia de Sydenham, por exemplo, é uma forma de coréia aguda em que há disfunção dos núcleos da base após infecção estreptocócica. Um estudo recente demonstrou que pacientes com Coréia de Sydenham apresentam maior freqüência de transtorno obsessivo e de déficit de atenção e hiperatividade que controles saudáveis⁴⁴. Raramente, psicose⁶⁵ e tricotilomania⁶⁵ podem fazer parte do quadro. Do mesmo modo, a Doença de Huntington, uma importante causa genética de coréia, é reconhecida, desde sua descrição seminal por George Huntington, como uma doença com importante morbidade psiquiátrica, sendo a doença marcada, em todo o seu curso, por expressivo acometimento das esferas comportamentais e cognitivas⁶⁶.

O objetivo deste estudo é, portanto, descrever nos pacientes com diagnóstico de LES, a prevalência das diversas síndromes neuropsiquiátricas, em especial movimentos anormais, conforme classificação da ACR através da avaliação de um único examinador especialista em distúrbios do movimento e através de aplicação de testes padronizados para o diagnóstico de transtornos psiquiátricos e cognitivos, deste modo aumentando a confiabilidade, reprodutibilidade e validade deste estudo.

1. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
2. Unterman A, Nolte JES, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Neuropsychiatric Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2010;1-11.
3. Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis Care & Research* 2001;45:419-423.
4. Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, Douglas J-A, Thompson K. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *The Journal of Rheumatology* 2004;31:2156-2162.
5. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2003;30:985-992.
6. Tomietto P, Annese V, D'Agostini S, et al. General and specific factors associated with severity of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research* 2007;57:1461-1472.
7. Menon S, Jameson-Shortall E, Newman SP, Hall-Craggs MR, Chinn R, Isenberg DA. A longitudinal study of anticardiolipin antibody levels and cognitive functioning in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 1999;42:735-741.
8. Hanly Jg Fau - Hong C, Hong C Fau - Smith S, Smith S Fau - Fisk JD, Fisk JD. A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 1999;42:728-734.
9. McLaurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey RL. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2005;64:297-303.
10. Hanly JG, Urowitz MB, Siannis F, et al. Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis: Results from an international inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2008;58:843-853.
11. Hanly Jg Fau - Urowitz MB, Urowitz Mb Fau - Su L, Su L Fau - Bae SC, et al. Autoantibodies as biomarkers for the prediction of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus.
12. Denburg SD, Carbotte RM, Ginsberg JS, Denburg JA. The relationship of antiphospholipid antibodies to cognitive function in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 1997;3:377-386.
13. Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, et al. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med* 1987;317:265-271.
14. Gerli R, Caponi L, Tincani A, et al. Clinical and serological associations of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus: prospective evaluation in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology* 2002;41:1357-1366.
15. van Dam A, Nossent H, de Jong J, et al. Diagnostic value of antibodies against ribosomal phosphoproteins. A cross sectional and longitudinal study. *J Rheumatol* 1991;18:1026-1034.
16. Matus S, Burgos PV, Bravo-Zehnder M, et al. Antiribosomal-P autoantibodies from psychiatric lupus target a novel neuronal surface protein causing calcium influx and apoptosis. *The Journal of Experimental Medicine* 2007;204:3221-3234.

17. Mitsias P, Levine SR. Large cerebral vessel occlusive disease in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1994;44:385-393.
18. Ellison D, Gatter K, Heryet A, Esiri M. Intramural platelet deposition in cerebral vasculopathy of systemic lupus erythematosus. *Journal of clinical pathology* 1993;46:37-40.
19. Hanly JG, Walsh NM, Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:732-741.
20. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *The Journal of nervous and mental disease* 1986;174:357-364.
21. Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2001;57:496-500.
22. West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: A 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *The American Journal of Medicine* 1995;99:153-163.
23. Sibley JT, Olszynski WP, Decoteau WE, Sundaram MB. The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:47-52.
24. Carlomagno S Fau - Migliaresi S, Migliaresi S Fau - Ambrosone L, Ambrosone L Fau - Sannino M, Sannino M Fau - Sanges G, Sanges G Fau - Di Iorio G, Di Iorio G. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a follow-up study.
25. Monastero R, Bettini P, Del Zotto E, et al. Prevalence and pattern of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *Journal of the Neurological Sciences* 2001;184:33-39.
26. Benedict Rh Fau - Shucard JL, Shucard JI Fau - Zivadinov R, Zivadinov R Fau - Shucard DW, Shucard DW. Neuropsychological impairment in systemic lupus erythematosus: a comparison with multiple sclerosis.
27. Asano NM, Coriolano MD, Asano BJ, Lins OG. Psychiatric comorbidities in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review of the last 10 years. *Revista brasileira de reumatologia* 2013;53:431-437.
28. Jarpa E, Babul M, Calderon J, et al. Common mental disorders and psychological distress in systemic lupus erythematosus are not associated with disease activity. *Lupus* 2011;20:58-66.
29. Pego-Reigosa JM, Isenberg DA. Psychosis due to systemic lupus erythematosus: characteristics and long-term outcome of this rare manifestation of the disease. *Rheumatology* 2008;47:1498-1502.
30. Bachen EA, Chesney MA, Criswell LA. Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research* 2009;61:822-829.
31. Slattery MJ, Dubbert BK, Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE, Gourley MF. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of clinical psychiatry* 2004;65:301-306.
32. Garcia RJ, Francis L, Dawood M, Lai Z-W, Faraone SV, Perl A. Brief Report: Attention Deficit and Hyperactivity Disorder Scores Are Elevated and Respond to N-Acetylcysteine Treatment in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 2013;65:1313-1318.

33. Cervera R, Asherson RA, Font J, et al. Chorea in the antiphospholipid syndrome. Clinical, radiologic, and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:203-212.
34. García-Moreno JM, Chacón J. Juvenile parkinsonism as a manifestation of systemic lupus erythematosus: Case report and review of the literature. *Movement Disorders* 2002;17:1329-1335.
35. Santos MJ, Reis P, da Silva JA, de Queiroz MV. [Ischemic lesion of the CNS in patients with systemic lupus erythematosus]. *Acta medica portuguesa* 1994;7:201-206.
36. Joseph FG, Lammie GA, Scolding NJ. CNS lupus: A study of 41 patients. *Neurology* 2007;69:644-654.
37. Munhoz RP, Fameli H, Teive HA. Stiff person syndrome as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Mov Disord* 2010;25:516-517.
38. Goeb V, Dubreuil F, Cabre P, Jean-Baptiste G, Arfi S. Lupus revealing itself after a stiff-person syndrome. *Lupus* 2004;13:215.
39. Robert M, Sunitha R, Thulaseedharan NK. Neuropsychiatric manifestations systemic lupus erythematosus: a study from South India. *Neurology India* 2006;54:75-77.
40. Venegoni E, Biasioli R, Lamperti E, Rinaldi E, Salmaggi A, Novi C. Tremor as an early manifestation of systemic lupus erythematosus. *Clinical and experimental rheumatology* 1994;12:199-201.
41. Newman EJ, Breen K, Patterson J, Hadley DM, Grosset KA, Grosset DG. Accuracy of Parkinson's disease diagnosis in 610 general practice patients in the West of Scotland. *Mov Disord* 2009;24:2379-2385.
42. Jain S, Lo SE, Louis ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Arch Neurol* 2006;63:1100-1104.
43. Lalli S, Albanese A. The diagnostic challenge of primary dystonia: Evidence from misdiagnosis. *Mov Disord* 2010;25:1619-1626.
44. Maia DP, Teixeira AL, Quintão Cunningham MC, Cardoso F. Obsessive compulsive behavior, hyperactivity, and attention deficit disorder in Sydenham chorea. *Neurology* 2005;64:1799-1801.
45. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277.
46. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:777-781.
47. Memoria CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza OV. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *Int J Geriatr Psychiatry*;28:34-40.
48. Beato R, Amaral-Carvalho V, Guimarães HC, et al. Frontal assessment battery in a Brazilian sample of healthy controls: normative data. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2012;70:278-280.
49. Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 1997;55:56-61.
50. Foa EB, Huppert JD, Huppert JD, Leiberg S, Leiberg S, Langner R, et al. The Obsessive-Compulsive Inventory: development and validation of a short version.
51. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, 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;40:809-813.

52. Strauss E, Sherman E, Spreen O. Verbal fluency. A compendium of neuropsychological tests, Third Ed ed. New York: Oxford University Press, 2006: 499-526.
53. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1006-1011.
54. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology* 1988;56:893-897.
55. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571.
56. Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews* 2010;9:A277-A287.
57. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
58. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 1982;25:1271-1277.
59. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002;58:1214-1220.
60. Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, et al. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: An international inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2006;56:265-273.
61. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, et al. Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010;69:529-535.
62. Muscal E, Brey RL. Neurologic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adults. *Neurologic Clinics* 2010;28:61-73.
63. Carecchio M, Comi C, Varrasi C, et al. Complex movement disorders in primary antiphospholipid syndrome: a case report. *Journal of the Neurological Sciences* 2009;281:101-103.
64. Martino D, Chew N-K, Mir P, Edwards MJ, Quinn NP, Bhatia KP. Atypical movement disorders in antiphospholipid syndrome. *Mov Disord* 2006;21:944-949.
65. Teixeira AL, Maia DP, Cardoso F. Psychosis following acute Sydenham's chorea. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16:67-69.
66. Walker FO. Huntington's disease. *Lancet* 2007;369:218-228.

IV.3 Descrição detalhada e ordenada do projeto de pesquisa (material e métodos, casuística)

Material e métodos

Serão avaliados consecutivamente pacientes do ambulatório de Reumatologia do HC-UFMG que preenchem os critérios para o diagnóstico de LES de acordo com o Colégio Americano de Reumatologia e com a nova revisão proposta pela SLICC em 2009, em um período mínimo de 18 meses. A avaliação consiste na coleta de dados com a completa identificação do paciente quanto a idade, gênero, escolaridade, raça, critérios diagnósticos do LES, tempo de diagnóstico e de tratamento, manifestação clínica inicial e tratamento imunossupressor passado ou atual, identificação de síndrome antifosfolípide, anticorpos antifosfolípide (anticoagulante lúpico, anti- β 2-glicoproteína, anticardiolipina IgA, IgG e IgM), e anticorpos específicos (Anti-SM, Anti-DNA, Anti-Ro, anti-La, Anti-RNP, e anti-P

ribossomal), exames laboratoriais de rotina para avaliação de atividade da doença de base ou complicações da terapêutica.

Avaliação neurológica objetiva sobre sintomas das diversas síndromes neurológicas, exame neurológico completo realizado por um único neurologista treinado em distúrbios do movimento, identificação de exames neurológicos específicos realizados previamente e suas respectivas alterações.

Todos os pacientes serão submetidos a testes de avaliação cognitiva: Mini Exame do Estado Mental (MEEM), bateria de avaliação frontal (FAB), teste FAS de fluência semântica e verbal, Montreal Cognitive Assessment (MoCA), aos inventários de depressão e ansiedade de Beck, ao Inventário de Obsessões e Compulsões Revisado, à escala de Yale-Brown de sintomas obsessivos e compulsivos e aos critérios diagnósticos de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade do DSM-IV. Estes dados serão comparados com a frequência de transtornos cognitivos e comportamentais em uma amostra controle de pacientes saudáveis, pareados por idade, gênero e escolaridade.

Serão utilizadas as escalas SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) e SLICC (Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) para correlacionar a atividade de doença e índice de dano, respectivamente. Será feita a identificação da presença das 19 síndromes neuropsiquiátricas com base nos dados obtidos.

Aqueles pacientes que tiverem diagnóstico de complicações neurológicas resultantes do Lúpus ou outras doenças de natureza neurológica indetificadas durante a consulta serão acompanhados em ambulatório de Neurologia do HC-UFMG para darem seguimento, naqueles casos em que se julgar necessário, a seu tratamento.

IV.4 Plano de coleta e análise dos dados

Os dados serão coletados por um único médico neurologista e serão analisados pelo SPSS, identificando a frequência das 19 síndromes neuropsiquiátricas na população estudada e correlacionando com os critérios diagnósticos de LES, atividade da doença, tratamento realizado, perfil dos pacientes, associação com a síndrome antifosfolípide e seus anticorpos, como também com anticorpos específicos do LES.

IV.5. Análise crítica dos possíveis riscos e benefícios

Os pacientes avaliados serão orientados sobre as manifestações neuropsiquiátricas do LES e se necessário encaminhados ao serviço de neurologia HC-UFMG para acompanhamento específico.

O melhor entendimento destas síndromes pode levar a um diagnóstico mais precoce e possíveis formas de prevenção.

IV.6. Plano de divulgação dos resultados

Os resultados serão publicados em forma de artigo em periódicos científicos de amplo alcance e apresentações em congressos médicos e sob forma de dissertação de mestrado.

IV.7. Explicitação dos critérios para interromper ou suspender a pesquisa

Devido à natureza do estudo e ao fato de não envolver tratamento, não se antevê situação em que a pesquisa precise ser interrompida.

Utilize, no máximo, 5 páginas, numerando-as 3a.,3b. etc

IV.8. Local da pesquisa (detalhar as instalações dos serviços, centros, comunidades e instituições nas quais se processarão as várias etapas da pesquisa; Demonstrativo da existência de infraestrutura necessária ao desenvolvimento da pesquisa e para atender os eventuais problemas dela resultantes):

A pesquisa será realizada inteiramente dentro das dependências do HC-UFMG, principalmente no ambulatório de Reumatologia do HC-UFMG, localizado no Amb. Bias Fortes, 2º andar e as revisões de prontuário no local destinado a isto, também neste ambulatório.

IV.9. Orçamento financeiro detalhado (recursos, fontes e destinação, bem como a forma e o valor da remuneração do pesquisador) - preencher as folhas específicas

Os dados serão colhidos durante avaliação médica de rotina dos pacientes, de forma que não haverão gastos adicionais.

IV.10. Explicitação de existência ou não de acordo preexistente quanto à propriedade das informações geradas (demonstrando a inexistência de qualquer cláusula restritiva quanto à divulgação pública dos resultados, a menos que se trate de caso de obtenção de patenteamento; neste caso, os resultados devem se tornar públicos tão logo se encerre a etapa de patenteamento).

Se houver acordo ou contrato, incluí-lo.

Não existe qualquer acordo preexistente quanto à propriedade das informações geradas pela pesquisa.

IV.12. Declaração que os resultados da pesquisa serão tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não.

Declaro que os resultados da pesquisa serão tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não.

IV.13. Declaração sobre o uso e destinação do material e/ou dados coletados

Os materiais e dados coletados ao longo deste estudo serão destinados exclusivamente para as finalidades descritas no protocolo, resguardando-se a absoluta confidencialidade dos pacientes.

V. INFORMAÇÕES RELATIVAS AOS SUJEITOS DA PESQUISA

V.1. Descrição das características da população a estudar (tamanho, faixa etária, sexo, cor (classificação do IBGE), estado geral de saúde, classes e grupos sociais, etc. Caso se trate de pesquisa em grupos vulneráveis, justificar as razões para o envolvimento destes grupos).

A população a ser estudada somente deverá preencher os critérios para o diagnóstico de LES, sendo avaliados todos os pacientes independente de idade, sexo, cor ou estado de saúde.

V.2. Descrição dos métodos que possam afetar diretamente os sujeitos da pesquisa

Não será realizado nenhum método que possa afetar os sujeitos da pesquisa.

V.3. Identificação das fontes de material para a pesquisa (tais como espécimens, registros e dados a serem obtidos de seres humanos), com indicações se esse material será usado especificamente para os propósitos da pesquisa ou se será usado para outros fins.

As fontes de material serão obtidos através do prontuário, exames prévios realizados e avaliação neurológica específica.

V.4. Descrição do plano de recrutamento de indivíduos e os procedimentos a serem seguidos

Após consentimento informado, os pacientes serão avaliados aleatoriamente em uma única ocasião, no dia de sua consulta reumatológica. O período proposto é de 18 meses em que serão estudados em torno de 150 pacientes. Os controles serão avaliados após a coleta da maioria dos dados, para pareamento em relação as características da população estudada. Não será realizado nenhum procedimento invasivo para a pesquisa, e nenhum paciente será prejudicado em relação a seu tratamento.

V.5. Anexar o formulário de consentimento livre e esclarecido (de acordo com o item IV da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde), específico para a pesquisa, para a apresentação do Comitê de Ética em Pesquisa, com informações sobre as circunstâncias nas quais o consentimento será obtido, quem irá tratar de obtê-lo e a natureza das informações a serem fornecidas aos sujeitos da pesquisa:

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Encontra-se anexado o termo de consentimento informado.

V.6. Descrição de quaisquer riscos, com avaliação de sua possibilidade e gravidade

Os pacientes não sofrerão qualquer intervenção de risco a sua saúde física ou mental.

V.7. Descrição das medidas para proteção ou minimização de quaisquer riscos eventuais (quando apropriado, descrever as medidas para assegurar os necessários cuidados à saúde, no caso de danos aos indivíduos; e os procedimentos para monitoramento de coleta de dados para prover a segurança dos indivíduos, incluindo as medidas de proteção a confidencialidade das informações obtidas)

Não se aplica.

V.8. Explicitar se há previsão de ressarcimento de gastos (quais) aos sujeitos da pesquisa (a importância referente não poderá ser de tal monta que possa interferir na decisão do indivíduo ou responsável de participar ou não da pesquisa)

Não há previsão de ressarcimento.

TERMO DE COMPROMISSO

Termo de Compromisso do pesquisador responsável em cumprir os termos da Resolução 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde (Escrever o termo, sendo assinado por todos os pesquisadores envolvidos na pesquisa).

VI. QUALIFICAÇÃO DOS PESQUISADORES

Os dados encontram-se disponíveis no Currículo Lattes.

<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4239378H6>

<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4701209P6>

<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4785396H5>

7.2 APÊNDICE 2: TERMO DE CONSENTIMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Pesquisa: Freqüência de distúrbios neuropsiquiátricos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico do ambulatório de Reumatologia do HC-UFMG.

1. Introdução

O objetivo do nosso estudo será avaliar através de questionário, exame neurológico e avaliação do prontuário, as manifestações neurológicas e psiquiátricas mais comuns nos portadores de Lúpus. Este estudo é um projeto de Pesquisa da Clínica de Distúrbios do Movimento e do ambulatório de Reumatologia da UFMG, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais que se situa na Av. Alfredo Balena 110, 1º andar. Os responsáveis são o Prof. Dr. Francisco Cardoso, Profa. Dra. Gilda Aparecida Ferreira e Dr. Ricardo Maciel.

2. Procedimento

Caso o(a) Sr(a). aceite participar realizará uma consulta médica habitual (incluindo entrevista e exame neurológico) e responderá a questionários aplicados por um dos pesquisadores. O tempo total para esta avaliação será de cerca de uma hora. Ao final da consulta, poderão ser solicitados exames complementares para complementar a investigação, se necessários.

3. Benefícios

Os dados coletados servirão para melhor definir as características clínicas desta doença, identificar precocemente as manifestações neurológicas e possivelmente direcionar a terapêutica.

4. Riscos Possíveis

A coleta de dados e o exame neurológico não conferem risco a você. Caso seja necessária a realização de Tomografia Computadorizada de crânio, este exame acarreta exposição a radiação iônica em baixa dose, além do risco decorrente do uso de contraste iodado que inclui reações alérgicas e piora da função renal em pacientes susceptíveis (aqueles que já tem problemas renais ou são diabéticos, por exemplo). A Ressonância Magnética de crânio pode ser desconfortável para pacientes que não se sintam a vontade em espaços fechados. O exame de eletroneuromiografia utiliza pequenas agulhas que são introduzidas na pele, podendo levar a pequenas hemorragias cutâneas no local de inserção, desconforto e dor. Raramente, podem ocorrer infecções locais.

5. Confidenciabilidade

Os dados obtidos neste estudo serão divulgados na forma de números por uma análise estatística e o seu nome será mantido em estrito sigilo.

6. Participação

A sua participação é voluntária e não lhe acarretará nenhum ônus. Se o(a) Sr(a) não desejar participar, não haverá qualquer mudança na sua relação com o seu médico. Na eventualidade de ocorrer dúvidas entre em contato com um dos médicos responsáveis pela pesquisa no numero 3409-9545 ou no Ambulatório Bias Fortes, situado na Alameda Álvaro Celso, 6º andar ou pelo celular 9189-3272.

Caso aceite participar deste estudo, pedimos que assine e date este documento.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 201__

Paciente

Testemunha

Ricardo Maciel

Francisco Cardoso

7.3 APÊNDICE 3: INSTRUMENTOS DE PESQUISA

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Prontuário: _____ Sexo: _____

Escolaridade: _____

Raça: _____

Data de Nascimento: _____ Data Avaliação: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

CARACTERÍSTICAS DO LES

Data do Diagnóstico: _____

Manifestação inicial: _____

Uso de corticóide oral na data da avaliação?

_____ Sim _____ Não

Qual: _____ Dose: _____

Em pulsoterapia com metilprednisolona na data da avaliação?

_____ Sim _____ Não

Em uso de imunossupressor na data da avaliação?

_____ Sim _____ Não

Em uso de antimalárico na data da avaliação?

_____ Sim _____ Não

Qual: _____

Anotar outros medicamentos de uso atual:

Antidepressivo/ansiolítico: _____

Bensodiazepínico: _____

Antipsicótico: _____

Antiepiléptico: _____

Critérios Clínicos ACR 1997:

- Rash malar
- Rash discoide
- Fotossensibilidade
- Úlceras orais
- Artrites (2 ou mais)
- Serosite
- Disfunção renal (proteinúria $>0.5g$ ou 3+; ou cilindros hemáticos, tubulares, granuloses)
- Disfunção Hematológica (anemia hemolítica ou $L < 4000$ ou $Linf < 1500$ ou $Plq < 100.000$)
- Disfunção Neurológica
- Acometimento Imunológico (anti-DNA ou Anti-Sm ou AAF)
- FAN +

EXAME NEUROLÓGICO

Nervos cranianos:

FO :

MOE:

V nervo:

VII:

N. bulbares:

Força:

ROT:

Sensibilidade superficial: _____ profunda:

Sinais piramidais/frontais:

Marcha e equilíbrio:

Distúrbios do movimento:

Outros:

Sd. NP	Presente?	Data Dx	Fatores associados	Contexto Flare?	Propedêutica confirmatória?
Meningite asséptica					
Cerebrovascular					
Desmielinizante					
Cefaléia					
Transtorno do Movimento					
Mielopatia					
Epilepsia					
Confusional					
Transtorno de Ansiedade					
Transtorno de humor					
Transtorno cognitivo					
Psicose					
Guillain-Barré					
Disautonomia					
Mononeurite única/múltipla					
Miastenia gravis					
Neuropatia craniana					
Plexopatia					
Polineuropatia					

Critérios de Classificação do LES da SLICC (2009)

Classificar um paciente com LES se: O paciente tem nefrite comprovada por biópsia com anticorpos anti-nucleares ou anti-dDNA OU o paciente satisfaz 4 dos critérios, incluindo pelo menos um critério clínico e um imunológico.

Critérios Clínicos

- Lúpus cutâneo agudo ou subagudo
- Lúpus cutâneo crônico
- Úlceras nasais/orais
- Alopecia não-escarificada
- Sinovite inflamatória com edema objetivo de 2 ou mais articulações OU dor articular com rigidez matinal
- Serosite
- Renal: Prot/Creat urina (ou proteinúria de 24h) com o equivalente a pelo menos 500mg pt/24h ou cilindros hemáticos
- Neurológico: Epilepsia, psicose, mononeurite múltipla, mielite, neuropatia periférica ou craniana, cerebrite
- Anemia hemolítica
- Leucopenia ($<4000/mm^3$) OU trombocitopenia ($<100.000/mm^3$)

Critérios Imunológicos

- FAN acima do VR
- Anti-dsDNA acima do VR (exceto ELISA: 2 vezes acima do VR)
- Anti-Sm
- Anticorpos antifosfolípides
 - Anticoagulante lúpico
 - VDRL falso positivo
 - Anticardiolipina (pelo menos 2x VR ou título moderado a alto)
 - Anti-B2 glicoproteína 1
- Complemento baixo
 - C3
 - C4
 - CH50

- Coombs direto na ausência de anemia hemolítica

Índice de Atividade da Doença no Lúpus Eritematoso Sistêmico – 2000

Pontuar os últimos 10 dias

- 8. Convulsões
- 8. Psicose
- 8. Síndrome cerebral orgânica
- 8. Distúrbios visuais (Retina)
- 8. Distúrbios dos nervos cranianos
- 8. Cefaléia (resistente a opióides)
- 8. AVC
- 8. Vasculite
- 4. Artrite (mais de 2 articulações)
- 4. Miosite (confirmada)
- 4. Cilindros urinários (granular ou hemático)
- 4. Hematúria (>5/c)
- 4. Proteinúria (>0.5g/24h)
- 4. Piúria (>5/c)
- 2. Rash malar
- 2. Alopecia
- 2. Úlceras orais ou nasais
- 2. Pleurisia
- 2. Pericardite
- 2. Hipocomplementenemia
- 2. Anti-dsDNA elevado
- 1. Febre (exceto infecção)
- 1. PLaquetopenia <100.000/mm³
- 1. Leucopenia <3000/mm³

Pontuação total: _____

SCORE DA SLICC DE ÍNDICE DE DANO

Ocular

- (1) Catarata em qualquer olho, primária ou secundária à corticoterapia, documentada por oftalmoscopia.
- (1) Alteração retinal documentada por oftalmoscopia ou
- (1) Atrofia óptica documentada por exame oftalmoscópico.

Neuropsiquiátrico

- (1) Disfunção cognitiva (por exemplo, prejuízo de memória, dificuldade de cálculo, prejuízo da concentração, dificuldade de linguagem falada ou escrita) documentada por exame clínico ou teste neurocognitivo ou
- (1) Psicose maior definida por distúrbios graves da percepção da realidade caracterizados por delírios, alucinações auditivas ou visuais, incoerência, perda de associação de idéias, empobrecimento de idéias, pensamento ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico.
- (1) Convulsões caracterizadas por movimentos tônicos e clônicos, requerendo terapia anticonvulsivante por mais de seis meses.
- (1) (2) Acidente vascular cerebral que resulte em achados focais como paresia e fraqueza ou ressecção cirúrgica por outras causas, exceto malignidade (score 2 se mais de um evento).
- (1) Neuropatia craniana ou periférica, excluindo-se neuropatia óptica, resultando em distúrbio motor ou sensitivo.
- (1) Mielite transversa (fraqueza de membros inferiores ou perda sensitiva com perda do controle esfinteriano retal e urinário).

Renal

- (1) Taxa de filtração glomerular < 50%,
- (1) Proteinúria $\geq 3,5$ g/24 horas ou
- (3) Insuficiência renal terminal (mesmo em diálise ou transplante).

Pulmonar

- (1) Hipertensão pulmonar (proeminência de ventrículo direito ou ausculta em foco pulmonar).
- (1) Fibrose pulmonar (exame físico e radiografia).
- (1) Shrinking lung syndrome (radiografia).
- (1) Fibrose pleural (radiografia).
- (1) Infarto pulmonar (radiografia), ressecção por outra causa que não malignidade.

Cardiovascular

- (1) Angina pectoris ou angioplastia.
- (1) (2) Infarto agudo do miocárdio documentado por eletrocardiograma e perfil enzimático (escore 2 se mais de um evento).
- (1) Miocardiopatia (disfunção ventricular documentada clinicamente).
- (1) Doença valvular (murmúrio diastólico ou sistólico > 3/6).
- (1) Pericardite por seis meses ou pericardiectomia.

Vascular periférico

- (1) Claudicação persistente por seis meses.
- (1) Perda tecidual menor (perda de polpa tecidual).
- (1) (2) Perda tecidual significativa (por exemplo, perda digital ou de membro) (escore 2 se mais de um sítio).
- (1) Trombose venosa com edema, ulceração ou evidência clínica de estase venosa.

Gastrointestinal

- (1) (2) Infarto ou ressecção intestinal abaixo do duodeno, baço, fígado ou vesícula biliar por qualquer causa (escore 2 se mais de um sítio).
- (1) Insuficiência mesentérica com dor abdominal difusa ao exame clínico.
- (1) Peritonite crônica com dor abdominal persistente e irritação peritoneal.
- (1) Constrição esofágica observada por endoscopia ou cirurgia de trato gastrointestinal superior como correção da constrição, cirurgia de úlcera, etc., ou por

história de insuficiência pancreática requerendo reposição enzimática ou por pseudocisto.

Musculoesquelético

(1) Atrofia muscular ou fraqueza muscular, demonstradas pelo exame físico.

(1) (Artrite deformante ou erosiva (incluindo-se deformidades redutíveis e excluindo-se osteonecrose) no exame físico.

(1) Osteoporose com fratura ou colapso vertebral (excluindo-se osteonecrose) demonstrada radiograficamente.

(1) (2) Osteonecrose demonstrada por qualquer técnica de imagem (score 2 se mais de um evento).

(1) Osteomielite documentada clinicamente e confirmada por cultura ou ruptura tendínea.

Dermatológico

(1) Alopecia cicatricial crônica documentada clinicamente.

(1) Cicatriz extensa ou paniculite em localização diferente do couro cabeludo ou polpa tecidual, documentada clinicamente.

(1) Ulceração cutânea (excluindo-se trombose) por mais de seis meses.

Falência Gonadal

(1) Prematura Amenorréia secundária antes dos 40 anos de idade.

Diabetes

(1) Requerendo tratamento e independente deste.

Malignidade

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

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

Pontuação total: _____

7.4 APÊNDICE 4: MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

Orientação temporal - pergunte ao indivíduo: (dê um ponto para cada resposta correta)

- . *Que dia é hoje?*
- . *Em que mês estamos?*
- . *Em que ano estamos?*
- . *Em que dia da semana estamos?*
- . *Qual a hora aproximada? (considere a variação de mais ou menos uma hora)*

Orientação espacial - pergunte ao indivíduo: (dê um ponto para cada resposta correta)

- . *Em que local nós estamos? (consultório, dormitório, sala . apontando para o chão)*
- . *Que local é este aqui? (apontando ao redor num sentido mais amplo: hospital, casa de repouso, própria casa).*
- . *Em que bairro nós estamos ou qual o nome de uma rua próxima.*
- . *Em que cidade nós estamos?*
- . *Em que Estado nós estamos?*

Memória imediata: *Eu vou dizer três palavras e você irá repeti-las a seguir: carro, vaso, tijolo* (dê 1 ponto para cada palavra repetida acertadamente na 1ª vez, embora possa repeti-las até três vezes para o aprendizado, se houver erros). Use palavras não relacionadas.

Cálculo: subtração de setes seriadamente (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65). Considere 1 ponto para cada resultado correto.

Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinado espontaneamente se autocorrigir.

Evocação das palavras: pergunte quais as palavras que o sujeito acabara de repetir .1 ponto para cada.

Nomeação: peça para o sujeito nomear os objetos mostrados (relógio, caneta) .1 ponto para cada.

Repetição: *Preste atenção: vou lhe dizer uma frase e quero que você repita depois de mim: .Nem aqui, nem ali, nem lá.* Considere somente se a repetição for perfeita (1 ponto)

Comando: Pegue este papel com a mão direita (1 ponto), dobre-o ao meio (1 ponto) e coloque-o no chão (1 ponto). Total de 3 pontos. Se o sujeito pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas.

Leitura: mostre a frase escrita. **FECHE OS OLHOS.** e peça para o indivíduo fazer o que está sendo mandado. Não auxilie se pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando.

Frase: Peça ao indivíduo para escrever uma frase. Se não compreender o significado, ajude com: alguma frase que tenha começo, meio e fim; alguma coisa que aconteceu hoje; alguma coisa que queira dizer. Para a correção não são considerados erros gramaticais ou ortográficos (1 ponto).

Cópia do desenho: mostre o modelo e peça para fazer o melhor possível. Considere apenas se houver 2 pentágonos interseccionados (10 ângulos) formando uma figura de quatro lados ou com dois ângulos (1 ponto)

7.5 APÊNDICE 5: BATERIA DE AVALIAÇÃO FRONTAL

1. Similaridades (conceituação)

“De que maneira eles são parecidos?”

“Uma banana e uma laranja”.

(Caso ocorra falha total: “eles não são parecidos” ou falha parcial: “ambas têm casca”, ajude o paciente dizendo: “tanto a banana quanto a laranja são...”; mas credite 0 para o item; não ajude o paciente nos dois itens seguintes).

“Uma mesa e uma cadeira”.

“Uma tulipa, uma rosa e uma margarida”.

Escore (apenas respostas de categorias [frutas, móveis, flores] são consideradas corretas).

Três corretas: 3

Duas corretas: 2

Uma correta: 1

Nenhuma correta: 0

2. Fluência lexical (flexibilidade mental)

“Diga quantas palavras você puder começando com a letra ‘S’, qualquer palavra exceto sobrenomes ou nomes próprios”.

Se o paciente não responder durante os primeiros 5 segundos, diga: “por exemplo, sapo”. Se o paciente fizer uma pausa de 10 segundos, estimule-o dizendo: ”qualquer palavra começando com a letra ‘S’”.

O tempo permitido é de 60 segundos.

Escore: (repetições ou variações de palavras [sapato, sapateiro], sobrenomes ou nomes próprios não são contados como respostas corretas).

Mais do que nove palavras: 3

Seis a nove palavras: 2

Três a cinco palavras: 1

Menos de três palavras: 0

3. Série motora (programação)

“Olhe cuidadosamente para o que eu estou fazendo”.

O examinador, sentado em frente ao paciente, realiza sozinho, três vezes, com sua mão esquerda a série de Luria “punho-borda-palma”.

“Agora, com sua mão direita faça a mesma série, primeiro comigo, depois sozinho”.

O examinador realiza a série três vezes com o paciente, então diz a ele/ela: “Agora, faça sozinho”.

Escore

Paciente realiza seis séries consecutivas corretas sozinho: 3

Paciente realiza pelo menos três séries consecutivas corretas sozinho: 2

Paciente fracassa sozinho, mas realiza três séries consecutivas corretas com o examinador: 1

Paciente não consegue realizar três séries consecutivas corretas mesmo com o examinador: 0

4. Instruções conflitantes (sensibilidade à interferência)

“Bata duas vezes quando eu bater uma vez”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

“Bata uma vez quando eu bater duas vezes”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada:

2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

Nenhum erro: 3

Um ou dois erros: 2

Mais de dois erros: 1

Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

5. Vai-não vai (controle inibitório)

“Bata uma vez quando eu bater uma vez”

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 1-1-1.

“Não bata quando eu bater duas vezes”.

Para ter certeza de que o paciente entendeu a instrução, uma série de três tentativas é executada: 2-2-2.

O examinador executa a seguinte série: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Escore

Nenhum erro: 3

Um ou dois erros: 2

Mais de dois erros: 1

Paciente bate como o examinador pelo menos quatro vezes consecutivas: 0

6. Comportamento de preensão (autonomia ambiental)

“Não pegue minhas mãos”

O examinador está sentado em frente ao paciente. Coloca as mãos do paciente, com as palmas para cima, sobre os joelhos dele/dela. Sem dizer nada ou olhar para o paciente, o examinador coloca suas mãos perto das mãos do paciente e toca as palmas de ambas as mãos do paciente, para ver se ele/ela pega-as espontaneamente. Se o paciente pegar as mãos, o examinador tentará novamente após pedir a ele/ela: “Agora, não pegue minhas mãos”.

Escore

Paciente não pega as mãos do examinador: 3

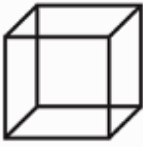
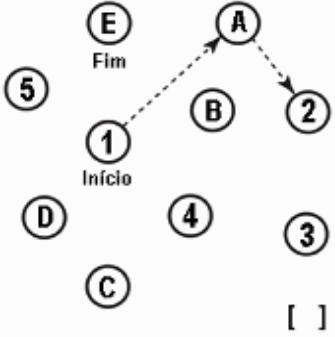
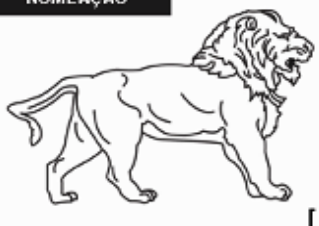
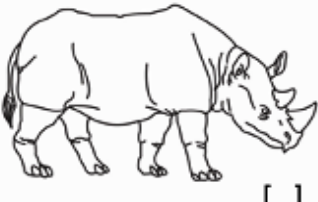
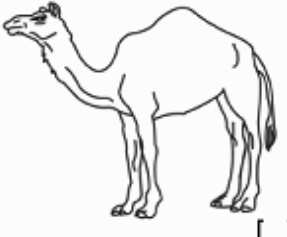
Paciente hesita e pergunta o que ele/ela deve fazer: 2

Paciente pega as mãos sem hesitação: 1

Paciente pega as mãos do examinador mesmo depois de ter sido avisado para não fazer isso: 0

7.6: APÊNDICE 6: MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MoCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Versão Experimental Brasileira
 Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____
 Escolaridade: _____ Data de avaliação: ____/____/____
 Sexo: _____ Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		 Copiar o cubo [] []		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos) [] [] [] Contorno Números Ponteiros	Pontos ____/5																				
 [] []		 []  []  []		____/3																					
MEMÓRIA		Leia a lista de palavras. O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos.		<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td></td> <td>Rosto</td> <td>Veludo</td> <td>Igreja</td> <td>Margarida</td> <td>Vermelho</td> <td rowspan="2" style="font-size: small;">Sem Pontuação</td> </tr> <tr> <td>1ª tentativa</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> </tr> <tr> <td>2ª tentativa</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td>[]</td> <td></td> </tr> </table>			Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Sem Pontuação	1ª tentativa	[]	[]	[]	[]	[]	2ª tentativa	[]	[]	[]	[]	[]	
	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Sem Pontuação																			
1ª tentativa	[]	[]	[]	[]	[]																				
2ª tentativa	[]	[]	[]	[]	[]																				
ATENÇÃO		Leia a seqüência de números (1 número por segundo). O sujeito deve repetir a seqüência em ordem direta [] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a seqüência em ordem indireta [] 7 4 2		____/2																					
		Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros. [] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B		____/1																					
		Subtração de 7 começando pelo 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto		____/3																					
LINGUAGEM		Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. [] O gato sempre se esconde embaixo do sofá quando o cachorro está na sala. []		____/2																					
		Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [] _____ (N ≥ 11 palavras)		____/1																					
ABSTRAÇÃO		Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta [] trem - bicicleta [] relógio - régua		____/2																					
EVOCAÇÃO TARDIA		Deve recordar as palavras SEM PISTAS		____/5																					
OPCIONAL		Pista de categoria [] [] [] [] [] Pista de múltipla escolha [] [] [] [] []		Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS																					
ORIENTAÇÃO		[] Dia do mês [] Mês [] Ano [] Dia da semana [] Lugar [] Cidade		____/5																					
		© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP - SP 2007)		TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade ____/30																					

7.7 APÊNDICE 7: TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL FONÊMICA F.A.S E SÊMANTICA (CATEGORIA ANIMAIS)

“Vou dizer uma letra do alfabeto. Quero que você me fale quantas palavras puder que comecem com aquela letra. Diga o mais rápido possível. Por exemplo, se eu disser “B”você poderá falar “boi, batalha, bengala...” Não quero que use nomes próprios como Bruno ou Belém. Não fale também nomes com sufixos diferentes, como beijar, beijando. Alguma pergunta? Comece quando eu disser a letra. A primeira letra é “F”. Pode começar” (quando finalizada a ordem para iniciar comece a cronometrar)

Tempo: 1 minuto para cada letra. Procure dizer palavras de incentivo, como “muito bem”ao final de cada minuto. Se o examinado tender a parar antes do final do tempo encoraje-o. Se houver pausa de 15 segundos repetir as instruções básicas e a letra. Realizar o mesmo procedimento com as letras “A” e “S”.

FLUÊNCIA ANIMAIS (SEMÂNTICA)

“Fale todos os animais que conseguir lembrar. Vale qualquer tipo de bicho”. Após o comando é cronometrado um minuto e todos os animais mencionados são anotados. O escore corresponde ao número de animais lembrados nesse período. Os animais citados que só diferem devido ao gênero, como gato e gata, recebem apenas um ponto. Palavras distintas quanto a semântica, como boi e vaca, são consideradas duas, valendo assim dois pontos. Também valem pontos as categorias, exemplo: pássaros. Indivíduos sem disfunção cognitiva com escolaridade de oito anos ou mais são capazes de evocar pelo menos 13 animais, enquanto os com escolaridade menor que oito anos evocam pelo menos nove animais.

7.8 APÊNDICE 8: CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA TRASTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE DO DSM-IV

Critérios Diagnósticos para Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade DSM-IV

A. Ou (1) ou (2)

1) seis (ou mais) dos seguintes sintomas de desatenção persistiram por pelo menos 6 meses, em grau mal-adaptativo e inconsistente com o nível de desenvolvimento:
Desatenção:

(a) freqüentemente deixa de prestar atenção a detalhes ou comete erros por descuido em atividades escolares, de trabalho ou outras

(b) com freqüência tem dificuldades para manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas

(c) com freqüência parece não escutar quando lhe dirigem a palavra

(d) com freqüência não segue instruções e não termina seus deveres escolares, tarefas domésticas ou deveres profissionais (não devido a comportamento de oposição ou incapacidade de compreender instruções)

(e) com freqüência tem dificuldade para organizar tarefas e atividades

(f) com freqüência evita, antipatiza ou reluta a envolver-se em tarefas que exijam esforço mental constante (como tarefas escolares ou deveres de casa)

(g) com freqüência perde coisas necessárias para tarefas ou atividades (por ex., brinquedos, tarefas escolares, lápis, livros ou outros materiais)

(h) é facilmente distraído por estímulos alheios à tarefa

(i) com freqüência apresenta esquecimento em atividades diárias

(2) seis (ou mais) dos seguintes sintomas de hiperatividade persistiram por pelo menos 6 meses, em grau mal-adaptativo e inconsistente com o nível de desenvolvimento:

Hiperatividade:

(a) freqüentemente agita as mãos ou os pés ou se remexe na cadeira

(b) freqüentemente abandona sua cadeira em sala de aula ou outras situações nas quais se espera que permaneça sentado

(c) freqüentemente corre ou escala em demasia, em situações nas quais isto é inapropriado (em adolescentes e adultos, pode estar limitado a sensações subjetivas de inquietação)

(d) com freqüência tem dificuldade para brincar ou se envolver silenciosamente em atividades de lazer

(e) está freqüentemente "a mil" ou muitas vezes age como se estivesse "a todo vapor"

(f) freqüentemente fala em demasia

Impulsividade:

(g) freqüentemente dá respostas precipitadas antes de as perguntas terem sido completadas

(h) com freqüência tem dificuldade para aguardar sua vez

(i) freqüentemente interrompe ou se mete em assuntos de outros (por ex., intromete-se em conversas ou brincadeiras)

B. Alguns sintomas de hiperatividade-impulsividade ou desatenção que causaram prejuízo estavam presentes antes dos 7 anos de idade.

C. Algum prejuízo causado pelos sintomas está presente em dois ou mais contextos

(por ex., na escola [ou trabalho] e em casa).

D. Deve haver claras evidências de prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, acadêmico ou ocupacional.

E. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de um Transtorno Invasivo do Desenvolvimento, Esquizofrenia ou outro Transtorno Psicótico e não são melhor explicados por outro transtorno mental (por ex., Transtorno do Humor, Transtorno de Ansiedade, Transtorno Dissociativo ou um Transtorno da Personalidade).

7.9 APÊNDICE 9: INVENTÁRIO DE OBSESSÕES E COMPULSÕES (OCI-R)

As afirmativas a seguir referem-se a experiências que muitas têm em sua vida diária. Circule o número que melhor descreve O QUANTO a experiência mencionada tem lhe causado ansiedade ou incomodado NESTE ÚLTIMO MÊS. Os números referem-se às seguintes etiquetas verbais:

0 – Nem um pouco

1 – Um pouco

2 – Moderadamente

3 – Muito

4 – Extremamente

1. Tenho guardado tantas coisas que elas atravancam o caminho.
2. Verifico coisas mais freqüentemente que o necessário.
3. Fico perturbado se os objetos não estão arrumados apropriadamente (de maneira adequada).
4. Sinto-me compelido a (tenho necessidade de) contar enquanto estou fazendo coisas .
5. Acho difícil (não gosto de) tocar um objeto quando eu sei que ele já foi tocado por estranhos ou certas pessoas.
6. Acho difícil controlar meus próprios pensamentos.
7. Coleciono coisas de que não preciso.
8. Verifico repetidamente portas, janelas gavetas, etc.
9. Perturbo-me se outras pessoas mudam a forma como arrumei as coisas.
10. Sinto que tenho que repetir certos números.
11. Às vezes tenho que me lavar ou me limpar pelo simples fato de me sentir contaminado.
12. Pensamentos desagradáveis vêm à minha mente contra a minha vontade e não consigo me livrar deles.
13. Evito jogar coisas fora, pois tenho receio de que possa precisar delas mais tarde.
14. Verifico repetidamente o gás, as torneiras e os interruptores de luz após desligá-los.

15. Necessito que as coisas estejam arrumadas em uma certa ordem.
16. Sinto que há números bons e maus.
17. Lavo minhas mãos com maior frequência e por mais tempo que .o necessário (do que a maioria das outras pessoas).
18. Freqüentemente tenho pensamentos sórdidos/sujos (maus ou ruins) e tenho dificuldade de me livrar deles.

Total: _____

7.10 APÊNDICE 10: ESCALA DE SINTOMAS OBSESSIVO-COMPULSIVOS DE YALE-BROWN (Y-BOCS)

As questões 1 a 5 são sobre PENSAMENTOS OBSESSIVOS.

Obsessões são idéias, imagens ou impulsos indesejados que penetram no pensamento contra a vontade ou esforços para resistir a eles. Geralmente envolvem temas relacionados a danos, riscos ou perigos. Algumas obsessões comuns são: medo excessivo de contaminação, dúvidas recorrentes sobre perigo, preocupação extrema com ordem, simetria ou perfeição, medo de perder coisas importantes.

Por favor, responda cada questão assinalando o quadrado respectivo.

1. TEMPO OCUPADO POR PENSAMENTOS OBSESSIVOS

P.: Quanto de seu tempo é ocupado por pensamentos obsessivos?

0 = Nenhum

1 = Menos de 1 hora/dia ou ocorrência ocasional

2 = 1 a 3 horas/dia ou freqüente

3 = Mais de 3 horas até 8 horas/dia ou ocorrência muito freqüente

4 = Mais de 8 horas/dia ou ocorrência quase constante

2. INTERFERÊNCIA provocada pelos PENSAMENTOS OBSESSIVOS

P.: Até que ponto seus pensamentos obsessivos interferem com seu trabalho, escola, vida social ou outras atividades importantes? Há qualquer coisa que você não faça por causa deles?

0 = Nenhuma

1 = Alguma: leve interferência com atividades sociais ou ocupacionais, mas o desempenho geral não é prejudicado

2 = Moderada: clara interferência no desempenho social ou ocupacional, mas conseguindo ainda desempenhar

3 = Grave: provoca prejuízo considerável no desempenho social ou ocupacional

4 = Muito grave: incapacitante

3. SOFRIMENTO relacionado aos PENSAMENTOS OBSESSIVOS P.: Até que ponto os

seus pensamentos obsessivos o perturbam ou provocam mal-estar em você? (Na maior parte

dos casos, a perturbação/mal-estar é equivalente à ansiedade; contudo, alguns pacientes podem descrever as suas obsessões como perturbadoras mas negam sentir ansiedade. (Avalie somente a ansiedade que parece ser desencadeada pelas obsessões, não a ansiedade generalizada ou a ansiedade associada a outras condições).

0 = Nenhuma

1 = Não atrapalha muito

2 = Incomoda, mas ainda é controlável

3 = Muito incômoda

4 = Angústia constante e incapacitante

4. RESISTÊNCIA CONTRA OBSESSÕES P.: Até que ponto você se esforça para resistir aos seus pensamentos obsessivos? Com que frequência você tenta não ligar ou distrair a atenção desses pensamentos quando eles entram na sua mente?

0 = Faz sempre esforço para resistir, ou sintomas mínimos que não necessitam de resistência ativa.

1 = Tenta resistir a maior parte das vezes

2 = Faz algum esforço para resistir

3 = Entrega-se a todas as obsessões sem tentar controlá-las, ainda que faça isso com alguma relutância

4 = Cede completamente a todas as obsessões de modo voluntário

5. GRAU DE CONTROLE SOBRE OS PENSAMENTOS OBSESSIVOS P.: Até que ponto você consegue controlar os seus pensamentos obsessivos? É habitualmente bem-sucedido quando tenta afastar a atenção dos pensamentos obsessivos ou interrompê-los? Consegue afastá-los?

0 = Controle total

1 = Bom controle: geralmente capaz de interromper ou afastar as obsessões com algum esforço e concentração

2 = Controle moderado: algumas vezes capaz de interromper ou afastar as obsessões

3 = Controle leve: raramente bem sucedido quando tenta interromper ou afastar as obsessões, consegue somente desviar a atenção com dificuldade.

___ 4 = Nenhum controle: as obsessões experimentadas como completamente involuntárias, raramente capaz, mesmo que seja momentaneamente, de desviar seus pensamentos obsessivos.

Uso do entrevistador

_____ ESCORE OBSESSÕES (parcial)

As questões seguintes são sobre COMPORTAMENTOS COMPULSIVOS. As compulsões são impulsos que as pessoas têm que fazer para diminuir sentimentos de ansiedade ou outro desconforto. Frequentemente, elas têm comportamentos intencionais repetitivos, propostos, chamados rituais. O comportamento em si pode parecer apropriado, mas se torna um ritual quando feito em excesso. Lavar, conferir, repetir, organizar, acumular coisas e outros comportamentos podem ser rituais. Alguns rituais são mentais. Por exemplo, pensar ou dizer coisas várias vezes em voz baixa.

6. TEMPO GASTO COM COMPORTAMENTOS COMPULSIVOS P.: Quanto tempo você gasta com comportamentos compulsivos? Quanto tempo você leva a mais do que a maioria das pessoas para realizar atividades rotineiras por causa de seus rituais? Com que frequência você faz rituais?

0 = Nenhum

___ 1 = Leve: menos de 1 hora/dia ou ocorrência ocasional de comportamentos compulsivos

___ 2 = Moderado: passa 1 a 3 horas/dia realizando as compulsões (ou execução freqüente de comportamentos compulsivos)

___ 3 = Grave: mais de 3 horas/dia até 8 horas/dia ou execução muito freqüente de comportamentos compulsivos

___ 4 = Muito grave: passa mais de 8 horas/dia realizando compulsões (ou execução quase constante de comportamentos compulsivos - muito numerosos para contar)

7. INTERFERÊNCIA provocada pelos COMPORTAMENTOS COMPULSIVOS P.: Até que ponto suas compulsões interferem em sua vida social ou profissional? Existe alguma atividade que você deixa de fazer por causa das compulsões? (se atualmente não estiver

trabalhando, avalie até que ponto o desempenho seria afetado se o paciente estivesse empregado)

__ 0 = Nenhuma

__ 1 = Alguma: leve interferência com atividades sociais ou ocupacionais, mas o desempenho global não está deteriorado

__ 2 = Moderada: clara interferência no desempenho social ou ocupacional, mas conseguindo ainda desempenhar

__ 3 = Grave: provoca prejuízo considerável no desempenho social ou ocupacional

__ 4 = Muito grave: incapacitante

8. SOFRIMENTO relacionado aos COMPORTAMENTOS COMPULSIVOS P.: Como você sentiria se fosse impedido de realizar sua(s) compulsão(ões)? Quão ansioso você ficaria?

__ 0 = Nenhum

__ 1 = Leve: ligeiramente ansioso se as compulsões forem interrompidas, ou ligeiramente ansioso durante a sua execução

__ 2 = Moderado: A ansiedade sobe a um nível controlável se as compulsões forem interrompidas, ou a ansiedade sobe a um nível controlável durante a sua execução

__ 3 = Intenso: aumento proeminente e muito perturbador da ansiedade se as compulsões forem interrompidas, ou aumento de ansiedade proeminente e muito perturbador durante sua execução

__ 4 = Muito intenso: ansiedade incapacitante a partir de qualquer intervenção com o objetivo de modificar as compulsões, ou ansiedade incapacitante Durante a execução das compulsões

9. RESISTÊNCIA às COMPULSÕES P.: Até que ponto você se esforça para resistir às suas compulsões?

__ 0 = Faz sempre esforço para resistir ou sintomas tão mínimos que não necessitam de resistência ativa

__ 1 = Tenta resistir na maior parte das vezes

__ 2 = Faz algum esforço para resistir

__ 3 = Cede a todas as compulsões sem tentar controlá-las, ainda que faça isso com alguma relutância

__ 4 = Cede completamente a todas as compulsões de modo voluntário

10. GRAU DE CONTROLE SOBRE O COMPORTAMENTO COMPULSIVO

P.: Com que força você se sente obrigado a executar os comportamentos compulsivos? Até que ponto consegue controlar as suas compulsões?

___ 0 = Controle total

___ 1 = Bom controle: sente-se pressionado a realizar as compulsões mas tem algum controle voluntário

___ 2 = Controle moderado: sente-se fortemente pressionado a realizar as compulsões e somente consegue controlá-las com dificuldade

___ 3 = Controle leve: pressão muito forte para executar as compulsões; o comportamento compulsivo tem que ser executado até o fim e somente com dificuldade consegue retardar a execução dessas compulsões

___ 4 = Nenhum controle: a pressão para realizar as compulsões é experimentada como completamente dominadora e involuntária; raramente capaz de, mesmo que seja momentaneamente, de retardar a execução das compulsões

Uso do entrevistador

_____ ESCORE COMPULSÕES

ESCORE TOTAL: _____ (OBSESSÕES +COMPULSÕES)

7.11 APÊNDICE 11: ESCALA DE ANSIEDADE DE BECK

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a **última semana, incluindo hoje**, colocando um “x” no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absolutament e não	Levement e Não me incomodou muito	Moderadament e Foi muito desagradável mas pude suportar	Gravement e Difícilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensação de calor				
3. Tremores nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo que aconteça o pior				
6. Atordoado ou tonto				
7. Palpitação ou aceleração do coração				
8. Sem equilíbrio				
9. Aterrorizado				
10. Nervoso				
11. Sensação de				

sufocação				
	Absolutament e não	Levement e Não me incomodou muito	Moderadament e Foi muito desagradável mas pude suportar	Gravement e Difícilmente pude suportar
12. Tremores nas mãos				
13. Trêmulo				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				
17. Assustado				
18. Indigestão ou desconforto no abdome				
19. Sensação de desmaio				
20. Rosto afogueado				
21. Suor (não devido ao calor)				

Pontuação total: _____

7.12: ESCALA DE DEPRESSÃO DE BECK

Instruções

Neste questionário existem grupos de afirmações. Por favor leia cuidadosamente cada uma delas. A seguir seleccione a afirmação, em cada grupo, que melhor descreve como se sentiu NA SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE. Desenhe um círculo em torno do número ao lado da afirmação seleccionada. Se escolher dentro de cada grupo várias afirmações, faça um círculo em cada uma delas. Certifique-se que leu todas as afirmações de cada grupo antes de fazer a sua escolha.

1.

- 0 Não me sinto triste.
- 1 Sinto-me triste.
- 2 Sinto-me triste o tempo todo e não consigo evitá-lo.
- 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

2.

- 0 Não estou particularmente desencorajado(a) em relação ao futuro.
- 1 Sinto-me desencorajado(a) em relação ao futuro.
- 2 Sinto que não tenho nada a esperar.
- 3 Sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não podem melhorar.

3.

- 0 Não me sinto fracassado(a).
- 1 Sinto que falhei mais do que uma pessoa comum.
- 2 Quando analiso a minha vida passada, tudo o que vejo é uma quantidade de fracassos.
- 3 Sinto que sou um completo fracasso.

4.

- 0 Eu tenho tanto prazer nas coisas como antes.
- 1 Não tenho prazer com as coisas como costumava ter.
- 2 Não consigo sentir verdadeiro prazer em mais nada.
- 3 Estou insatisfeito(a) ou entediado(a) com tudo.

5.

- 0 Não me sinto particularmente culpado(a).
- 1 Sinto-me culpado(a) grande parte do tempo.
- 2 Sinto-me bastante culpado(a) a maior parte do tempo.
- 3 Sinto-me culpado(a) durante o tempo todo.

6.

- 0 Não me sinto que esteja sendo punido(a).
- 1 Sinto que posso ser punido(a).
- 2 Sinto que mereço ser punido(a).
- 3 Sinto que estou sendo punido(a).

7.

- 0 Não me sinto decepcionado(a) comigo mesmo(a).
- 1 Sinto-me decepcionado(a) comigo mesmo(a).
- 2 Sinto-me enojado(a) comigo mesmo(a).
- 3 Eu me odeio.

8.

- 0 Não me sinto que seja pior que qualquer outra pessoa.

- 1 Critico-me pelas minhas fraquezas ou erros.
- 2 Culpo-me constantemente pelas minhas faltas.
- 3 Culpo-me de todas as coisas más que acontecem.

9.

- 0 Não tenho qualquer ideia de me matar.
- 1 Tenho ideias de me matar, mas não sou capaz de as concretizar.
- 2 Gostaria de me matar.
- 3 Me mataria se tivesse uma oportunidade.

10.

- 0 Não costumo chorar mais do que o habitual.
- 1 Choro mais agora do que costumava fazer.
- 2 Atualmente, choro o tempo todo.
- 3 Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo, ainda que queira.

11.

- 0 Não me irrito mais do que costumava.
- 1 Fico aborrecido(a) ou irritado(a) mais facilmente do que costumava.
- 2 Atualmente, sinto-me permanentemente irritado(a).
- 3 Já não consigo ficar irritado(a) com as coisas que antes me irritavam.

12.

- 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.
- 1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
- 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
- 3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.

13.

- 0 Tomo decisões como antes.
- 1 Adio as minhas decisões mais do que costumava.
- 2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
- 3 Já não consigo tomar qualquer decisão.

14.

- 0 Não sinto que a minha aparência seja pior do que costumava ser.
- 1 Preocupo-me porque estou a parecer velho(a) ou nada atraente.
- 2 Sinto que há mudanças permanentes na minha aparência que me tornam nada atraente.
- 3 Considero-me feio(a).

15.

- 0 Sou capaz de trabalhar tão bem como antes.
- 1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
- 2 Tenho que me forçar muito para fazer qualquer coisa.
- 3 Não consigo fazer nenhum trabalho.

16.

- 0 Durmo tão bem como habitualmente.
- 1 Não durmo tão bem como costumava.
- 2 Acordo 1 ou 2 horas antes que o habitual e tenho dificuldade em voltar a adormecer.
- 3 Acordo várias vezes mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.

17.

- 0 Não fico mais cansado(a) do que o habitual.
- 1 Fico cansado(a) com mais dificuldade do que antes.
- 2 Fico cansado(a) ao fazer quase tudo.
- 3 Estou demasiado cansado(a) para fazer qualquer coisa.

18.

- 0 O meu apetite é o mesmo de sempre.
- 1 Não tenho tanto apetite como costumava ter.
- 2 O meu apetite, agora, está muito pior.
- 3 Perdi completamente o apetite.

19.

- 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.
- 1 Perdi mais de 2,5 kg.
- 2 Perdi mais de 5 kg.
- 3 Perdi mais de 7,5 kg.

Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos.

Sim _____ Não _____

20.

- 0 A minha saúde não me preocupa mais do que o habitual.
- 1 Preocupo-me com problemas físicos, como dores e aflições, má disposição do estômago, ou prisão de ventre.
- 2 Estou muito preocupado(a) com problemas físicos e torna-se difícil pensar em outra coisa.
- 3 Estou tão preocupado(a) com os meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.

21.

- 0 Não tenho observado qualquer alteração recente no meu interesse sexual.
- 1 Estou menos interessado(a) na vida sexual do que costumava.
- 2 Sinto-me, atualmente, muito menos interessado(a) pela vida sexual.
- 3 Perdi completamente o interesse na vida sexual.

Pontuação total: _____

8.0 ANEXO

8.1 ANEXO 1: COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



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

Projeto: CAAE – 0615.0.203.000-11

Interessado(a): **Prof. Francisco Eduardo Costa Cardoso**
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

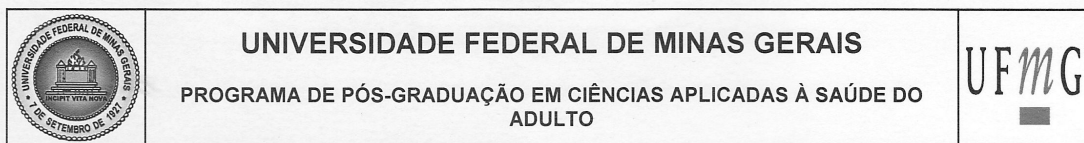
DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 14 de dezembro de 2011, o projeto de pesquisa intitulado "**Frequência de manifestações neuropsiquiátricas nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico do ambulatório de reumatologia do HC-UFMG** " 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.

Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

8.2 ANEXO 2: DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO EM BANCA EXAMINADORA DE MESTRADO



FOLHA DE APROVAÇÃO

ESTUDO DAS MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS NOS PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO DO AMBULATÓRIO DE REUMATOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

RICARDO OLIVEIRA HORTA MACIEL

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 04 de julho de 2014, pela banca constituída pelos membros:

Francisco Costa

Prof(a). Francisco Eduardo Costa Cardoso - Orientador

UFMG

Gilda Aparecida Ferreira

Prof(a). Gilda Aparecida Ferreira

UFMG

Cristina Lanna

Prof(a). Cristina Costa Duarte Lanna

UFMG

Orlando Graziani Povoas Barsottini

Prof(a). Orlando Graziani Povoas Barsottini

UNIFESP

Belo Horizonte, 4 de julho de 2014.

8.3 ANEXO 3: CÓPIA DA ATA DA DEFESA DO ALUNO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO
ADULTO

UFMG

ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DO ALUNO RICARDO OLIVEIRA HORTA MACIEL


Realizou-se, no dia 04 de julho de 2014, às 09:00 horas, sala 062, Faculdade de Medicina da UFMG, em sala a ser definida, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada *ESTUDO DAS MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS NOS PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO DO AMBULATÓRIO DE REUMATOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS*, apresentada por RICARDO OLIVEIRA HORTA MACIEL, número de registro 2012656166, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Francisco Eduardo Costa Cardoso - Orientador (UFMG), Prof(a). Gilda Aparecida Ferreira (UFMG), Prof(a). Cristina Costa Duarte Lanna (UFMG), Prof(a). Orlando Graziani Povoas Barsottini (UNIFESP).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 04 de julho de 2014.


Prof(a). Francisco Eduardo Costa Cardoso (Doutor)


Prof(a). Gilda Aparecida Ferreira (Doutora)


Prof(a). Cristina Costa Duarte Lanna (Doutora)


Prof(a). Orlando Graziani Povoas Barsottini (Doutor)