



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FILOSOFIA E CIÊNCIAS HUMANAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA

HUNAYARA LORENA SOUSA TAVARES

Déficits cognitivos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico (LESNP): uma análise comparativa

Belo Horizonte
2014

HUNAYARA LORENA SOUSA TAVARES

Déficits cognitivos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico (LESNP): uma análise comparativa

Belo Horizonte
2014

HUNAYARA LORENA SOUSA TAVARES

Déficits cognitivos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico (LESNP): uma análise comparativa

Dissertação apresentada à banca examinadora do Programa de Pós-Graduação em Psicologia do Desenvolvimento da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Psicologia.

Área de concentração: Psicologia do Desenvolvimento

Orientador: Prof. Dr Maycoln Leôni Martins Teodoro

Belo Horizonte

2014

150
T231d
2014

Tavares, Hunayara Lorena Sousa

Déficits cognitivos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico (LESNP) [manuscrito] : uma análise comparativa / Hunayara Lorena Sousa Tavares Tavares. - 2014.

91 f.

Orientador: Maycoln Leôni Martins Teodoro.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas.

Inclui bibliografia

1. Psicologia – Teses. 2. Lupus eritematoso sistêmico. – Teses. 3. Cognição - Teses. I. Teodoro, Maycoln Leôni Martins. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas. III. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA

PPG
PSICO
LOGIA
UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

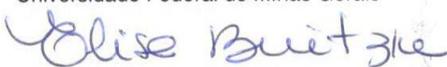
Déficits cognitivos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico (LESNP): uma análise comparativa

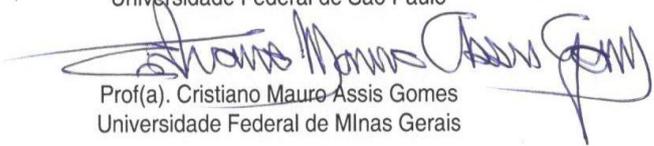
HUNAYARA LORENA SOUSA TAVARES

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em PSICOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em PSICOLOGIA, área de concentração DESENVOLVIMENTO HUMANO, linha de pesquisa Desenvolvimento e Diferenças Individuais.

Aprovada em 23 de abril de 2014, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Maycoln Leoni Martins Teodoro - Orientador
Universidade Federal de Minas Gerais


Prof(a). Elisa Macedo Brietzke
Universidade Federal de São Paulo


Prof(a). Cristiano Mauro Assis Gomes
Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, 23 de abril de 2014.

Dedico este trabalho a todos os pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico e Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico que diante do imprevisível conseguem domar seus lobos e continuarem suas vidas, fazendo planos e realizando seus objetivos. O lobo quando acorda traz consigo a ira do incerto, mas também a vontade de viver!

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais por tornarem possível minha formação acadêmica ao renunciarem seus sonhos para que eu pudesse estudar e me formar. Ao meu pai, grande mestre da vida, aprendi sobre a leveza, a persistência e que tudo tem a hora certa para acontecer. Com minha mãe aprendi a ser mulher, a ser mãe e que às vezes, a fragilidade é necessária para nos tornamos fortes. À minha família, de forma geral, por partilhar momentos alegres e apoiar nos acontecimentos difíceis.

Ao meu marido, Everton, um grande companheiro e incentivador dos estudos. Obrigada por compreender os momentos de ausência, dedicação e stress. Aos meus filhos Saulo e Alice, por me fazer cada dia mais feliz e me mostrar que o amor é infinito!

Ao meu orientador, Professor Maycoln Teodoro, pela paciência, disponibilidade e incentivo. Sou muito grata por aceitar minha proposta de estudo e tornar possível a realização de um sonho.

Ao Doutor Paulo Madureira, pelas horas de conversas em seu consultório, pelas leituras dos rascunhos e por acreditar que eu poderia contribuir com sua equipe e abrir as portas deste trabalho.

Aos professores do PPG em Psicologia da UFMG, Cristiano Gomes, Elizabeth Nascimento e Ângela Pinheiro pelas contribuições enquanto aluna de pós-graduação.

Aos meus colegas do PPG em Psicologia da UFMG, Vanessinha e Thiago por estarem sempre presentes mesmo que virtualmente e dividirem as angústias, desesperos e a grande conquista.

A todos do Ambulatório de Reumatologia do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte pela presteza e gentileza.

À Késia (UFMG) e à Rhubia (UNA), que contribuíram imensamente para o andamento da pesquisa me ajudando na coleta de dados.

A Iemanjá, mãe do mar, obrigada pela proteção!

"Renda-se, como eu me rendi. Mergulhe no que você não conhece como eu mergulhei. Não se preocupe em entender, viver ultrapassa qualquer entendimento".

Clarice Lispector

RESUMO

TAVARES, H. L. S. Déficits cognitivos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico (LESNP): uma análise comparativa. Dissertação (Mestrado), Programa de Pós-Graduação em Psicologia, Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014.

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença inflamatória crônica de origem autoimune, cujos sintomas podem surgir em diversos órgãos. As manifestações podem variar em períodos de exacerbação e inatividade. A presente dissertação teve como objetivo a investigação de déficits cognitivos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico (LESNP) comparados com controles saudáveis. Inicialmente foi conduzida uma revisão sistemática da literatura sobre os estudos que avaliam déficits cognitivos em pacientes com LES e LESNP. Utilizou-se as bases de dados *BVS Medline*, *PubMed Central*, *Web of Science* e *American Psychological Association* na busca dos artigos. Foram selecionados sete artigos e os resultados indicaram presença de déficits cognitivos na avaliação psicológica de pacientes LES, LESNP comparados com controles saudáveis ou outras doenças crônicas. Com base nas hipóteses levantadas na revisão da literatura, foi realizado um estudo comparativo com 48 participantes, sendo 19 pacientes LES, seis pacientes LESNP e 23 sujeitos saudáveis. Os grupos foram pareados com relação ao sexo, idade e escolaridade. Os instrumentos utilizados foram o *Wisconsin Card Sorting Test*; a *Wechsler Adult Intelligence Scale III*; o Teste das Trilhas Coloridas (Formas 1 e 2). Os resultados encontrados não apontam diferença significativa entre os grupos LES e LESNP. Indicam, por outro lado, que pacientes LES e LESNP apresentaram desempenho inferior ao grupo não clínico nas tarefas que exigem atenção dividida, memória de curto-prazo, memória de trabalho, raciocínio abstrato, linguagem, funções executivas e habilidade visuoespacial. Os resultados encontrados somam-se às crescentes evidências da existência de comprometimento cognitivo em pacientes LES e LESNP sem queixas ou com doença inativa.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico; Avaliação Psicológica; Déficits Cognitivos.

ABSTRACT

TAVARES, H. L. S. Cognitive deficits in patients with Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Erythematosus Neuropsychiatric: a comparative analysis. Dissertação (Mestrado), Programa de Pós-Graduação em Psicologia, Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014.

Systemic Lupus Erythematosus is a chronic inflammatory disease of autoimmune origin, whose symptoms can appear in various organs. The symptoms may vary in periods of exacerbation and inactivity, this thesis aimed to investigate cognitive deficits in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Neuropsychiatric Lupus Erythematosus (NPSLE) compared with healthy controls. First, a systematic literature review of studies was conducted assessing cognitive deficits in patients with SLE and NPSLE. The databases VHL Medline, PubMed Central, Web of Science and the American Psychological Association were used for articles search. Seven articles were selected and the results indicated the presence of cognitive deficits in psychological assessment of SLE, NPSLE patients compared with healthy controls or other chronic diseases. Based on the hypotheses raised in the literature review, a comparative study was conducted with 48 participants, which 19 SLE patients, six NPSLE patients and 23 healthy people. The groups were matched based on sex, age and education. The instruments used were: Wisconsin Card Sorting Test, the Wechsler Adult Intelligence Scale III, Color Trails Test (Forms 1 and 2). The results did not show significant difference between SLE and NPSLE groups. In the other hand, indicate that SLE and NPSLE patients showed lower performance than the non-clinical group for tasks requiring divided attention, short term memory, working memory, abstract reasoning, language, executive functions and visuospatial ability. The results add to the growing evidence for cognitive impairment in SLE and NPSLE patients without complaints or inactive disease.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Psychological Assessment; Cognitive Deficits.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estudos sobre Déficits Cognitivos em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico e Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico.....	26
Tabela 2 – Síndromes Neuropsiquiátricas segundo o Colégio Americano de Reumatologia.....	51
Tabela 3 – Dados Sociodemográficos dos Grupos I, II e III.....	57
Tabela 4 – Tempo de Duração da Doença, Índice de Atividade da Doença (SLEDAI 2K) e Tratamento Psiquiátrico dos Grupos I e II.....	58
Tabela 5 – Estatísticas Descritivas Separadas por Grupos, Testes de Kruskal-Wallis e de Mann-Whitney em Relação ao Teste Wisconsin.....	66
Tabela 6 – Estatísticas Descritivas Separadas por Grupos, Testes de Kruskal-Wallis e de Mann-Whitney em Relação ao Teste WAIS III (Dígitos OD e OI / Compreensão); Teste das Trilhas Coloridas e Figuras Complexas de Rey.....	70

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Critérios de Exclusão dos Artigos.....	24
---	----

LISTA DE SIGLAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ANAM	<i>Automated Neuropsychological Assessment Metrics</i>
APA	<i>American psychological Association</i>
CII	Índice de Comprometimento Cognitivo
DP	Desvio padrão
EUA	Estados Unidos da América
FCR	Figuras Complexas de Rey
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LESNP	Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico
M	Média
MANOVA	Análise Multivariada da Variância
MD	Mediana
PMC	PubMed Central
QI	Quociente de Inteligência
RN	Rio Grande do Norte
SLEDAI 2K	<i>Systemic Lúpus Erythematosus Disease Index 2000</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
TTC	Teste das Trilhas Coloridas
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
WAIS	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	13
2	ARTIGO 1 - DÉFICITS COGNITIVOS EM PACIENTES COM LES E LESNP: UMA REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1	Introdução	20
2.2	Método	22
2.3	Resultados.....	23
2.4	Discussão	42
3	ARTIGO 2 - DÉFICITS COGNITIVOS EM PACIENTES COM LES E LESNP: UMA ANÁLISE COMPARATIVA	46
3.1	Introdução	50
3.2	Método	55
3.2.1	Amostra.....	55
3.2.2	Instrumentos	59
3.2.3	Procedimentos.....	64
3.2.4	Análises.....	64
3.2	Resultados.....	65
3.3	Discussão	73
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	76
	REFERÊNCIAS	78
	ANEXOS	84

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

No século X, o termo Lupus foi utilizado pela primeira vez na literatura para descrever as lesões cutâneas de Eraclius (963 d.C.), Bispo de Liége, no santuário de St. Martin em Tours. No entanto, Hipócrates (460 – 377 a.C.) é considerado o primeiro a ter descrito tais lesões na pele, a qual ele chamou de “*herpes esthiomenos*” e que significa “mordida na pele”. Durante a Idade Média, as lesões na face e corpo semelhantes às mordidas de um lobo eram consideradas manifestações demoníacas, surgindo o mito do Lobisomen, no qual essas pessoas eram perseguidas, excluídas e temidas, pois poderiam se tornar lobos durante a noite (Mallavarapu & Grimsley, 2007; Rampuda, Marson & Pasero, 2009; Scolfield & Oates, 2009).

De acordo com Scolfield e Oates (2009), a doença como é descrita e conhecida atualmente, passou por grandes reformulações desde sua descoberta com Hipócrates. A afecção cutânea semelhante à mordida de lobo recebeu vários nomes e muitos foram os pesquisadores interessados em estudá-la. Virchow (1821-1902) concluiu que o termo Lúpus descrito na Idade Média não era claro e fez suas contribuições. No início do século XIX, Robert Wilan (1757-1812) e William Bateman (1778-1821) publicaram um Manual de Doenças de Pele, aonde classificaram as patologias de acordo com a observação clínica da aparência da pele, sendo que o Lúpus foi considerado doença com característica destrutiva ou ulcerativa da face e chamado de Lúpus Vulgar. Mais tarde em Paris, no Hospital Saint Louis, os estudiosos Pierre Cazenave (1795-1877) e Henri Schedel (1804-1856), tendo como referência o tipo de lesão causada na pele subdividiu o Lúpus em três tipos (Lúpus Discoide, Lúpus Sistêmico e Lúpus induzido por drogas) (Scolfield & Oates, 2009).

Não obstante, as pesquisas de Kaposi em 1875 foram inéditas ao descreverem os sinais sistêmicos da doença, tais como perda de peso, anemia, artrite e febre, além de apontarem as

diferenças entre a forma exclusivamente cutânea da doença (Lúpus discoide) e a forma sistêmica (Lúpus Eritematoso Sistêmico). William Osler (1849 – 1919) prosseguiu as pesquisas de Kaposi e observou os acometimentos cardíacos, renais e pulmonares da doença, dando início às descrições dos demais sintomas do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) por diversos estudiosos (Ruiz, 1988).

Achado importante para o diagnóstico e compreensão do LES foi a descoberta das células *LE* por Malcolm Hargraves e colaboradores em 1948 (Scolfield & Oates, 2009). Dellavance e Andrade (2007) destacam que a descoberta destas células contribuiu durante décadas na detecção da doença, porém era considerado um exame complexo de interpretar, com baixa sensibilidade e exigia profissionais treinados para executar o ensaio. O resultado foi a substituição da pesquisa com células *LE* por ensaios laboratoriais mais simples e de maior sensibilidade, culminando no teste de Imunofluorescência Indireta para pesquisa de anticorpos antinúcleo.

Em relação ao tratamento medicamentoso do LES, Rampudda *et al.* (2009) reiteram grandes avanços desde sua descoberta. Segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia (2006) são prescritos aos pacientes com LES antimaláricos para uso contínuo e glicocorticóides de acordo com a gravidade e evolução da doença, considerando a singularidade de cada paciente. Adicionalmente, Scofield e Oates (2009) evidenciam uma melhora no prognóstico da patologia, uma vez que na década de 1950 a taxa de sobrevivência em cinco anos foi de apenas 5% e nos dias de hoje, ela pode ultrapassar 95% no mesmo período.

Observa-se no LES uma desorganização no sistema imune, através da produção de autoanticorpos que atuam contra as células do próprio organismo. A patogenia da doença ainda é pouco conhecida. O LES é caracterizado como multifatorial e sistêmico por comprometer vários órgãos e sistemas, incluindo as manifestações neuropsiquiátricas. De

acordo com Vargas e Romano (2009), o Sistema Nervoso Central (SNC) também pode ser atingido pelo LES.

O presente estudo enfoca a avaliação psicológica de paciente com Lúpus Eritematoso Sistêmico, Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico (LESNP) comparados com controles saudáveis. A hipótese principal da pesquisa se refere à presença de déficits cognitivos em pacientes LES e LESNP. A avaliação de déficits cognitivos na população pesquisada consistiu na aplicação de uma bateria psicológica composta por testes padronizados que avaliavam os processos cognitivos: atenção, memória, linguagem, habilidade visuoespacial e funções executivas. O motivo da escolha do estudo de verificação de déficits cognitivos em pacientes LES e LESNP quando comparados com sujeitos saudáveis, especificamente, se deve à escassez de pesquisas sobre o tema com amostras compostas por grupos clínicos e não clínico, bem como ao impacto significativo de possíveis déficits cognitivos na vida do sujeito e para a efetividade de intervenções precoces.

A dissertação é composta por dois artigos, sendo o primeiro uma revisão sistemática da literatura sobre estudos de déficits cognitivos em pacientes com LES e LESNP. Com isto, objetivava-se obter um panorama geral da literatura sobre o tema. Posteriormente foi realizado um estudo comparativo com dois grupos clínicos (LES; LESNP) e um grupo não clínico, com o intuito de avaliar a frequência de déficits cognitivos. Conforme hipóteses levantadas na revisão da literatura, formulou-se uma bateria psicológica para a avaliação dos seguintes processos psicológicos: atenção, memória, linguagem, habilidade visuoespacial e funções executivas. Com base nisto, hipotetizou-se sobre a existência de déficits cognitivos nos grupos clínicos quando comparados com o grupo não clínico e, por outro lado, a existência de diferenças significativas no grupo clínico, entre indivíduos LES e LESNP, conforme resultados encontrados no estudo de Emori, Matsushima, Aihara, Ohta, Koike, Miyasaka & Kato, (2005).

2 ARTIGO 1 – Déficits cognitivos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico e Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico: uma revisão da literatura.

Cognitive deficits in patients with Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Erythematosus Neuropsychiatric: a literature review.

Hunayara Lorena Sousa Tavares - Mestranda em Psicologia pela Universidade Federal de Minas Gerais.

Maycoln Leôni Martins Teodoro - Professor do Programa de Pós-Graduação em Psicologia na Universidade Federal de Minas Gerais.

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença crônica e autoimune. No organismo acometido pela doença, ocorre um aumento da produção de autoanticorpos que destroem as próprias células, causando desequilíbrio no sistema imunológico. O Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico está relacionado às manifestações neuropsiquiátricas causadas também por processos autoimunes. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os estudos que avaliam déficits cognitivos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico (LESNP), ou seja, pretende-se investigar quais instrumentos psicológicos mais utilizados, as funções cognitivas avaliadas e os principais resultados encontrados. Utilizou-se as bases de dados *BVS Medline, PubMed Central, Web of Science e American Psychological Association* na busca dos artigos. Foram selecionados sete artigos e os resultados indicaram presença de déficits cognitivos na avaliação psicológica de pacientes LES, LESNP comparados com controles saudáveis ou outras doenças crônicas. Desta forma, são apontados possíveis estudos futuros que possibilitem lançar luz sobre o tema.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico; Avaliação Psicológica; Déficit Cognitivos.

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus is a chronic autoimmune disease. In the body affected by the disease, there is an increased production of autoantibodies that destroy its own cells, causing immunological system imbalance. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus is related to neuropsychiatric symptoms also caused by autoimmune processes. The aim of this study was to systematically review the literature on studies evaluating cognitive deficits in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus (NPSLE), so, we intend to investigate which are the most used psychological instruments, the assessed cognitive functions and the main results. The databases VHL Medline, PubMed Central, Web of Science and the American Psychological Association were used for articles search. Seven articles were selected and the results indicated the presence of cognitive deficits in psychological assessment of SLE, NPSLE patients compared with healthy controls or other chronic diseases. Thus, possible future studies that could shed a light on the subject are pointed out.

Key-words: Systemic Lupus Erythematosus, Psychological Assessment, Cognitive Deficits.

2.1 Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença crônica que pode afetar órgãos e sistemas. Manifesta-se em forma de inflamações crônicas e pode variar com fases de exacerbação e remissão. O diagnóstico baseia-se no quadro clínico somado a parâmetros laboratoriais. Os sintomas são diversos e podem estar localizados em várias partes do corpo devido seu caráter inflamatório. A interação da predisposição genética do indivíduo com fatores hormonais e ambientais pode causar alterações imunológicas como o desequilíbrio na produção de anticorpos, reação com proteínas do próprio organismo e consequente inflamação em diversos órgãos como rins, pulmão, cérebro, pele, coração, entre outros (Freire, Souto & Ciconelli, 2011).

O LES até a década de 1950 era considerado uma doença muito rara devido à dificuldade de diagnóstico em exames laboratoriais pouco precisos. Os primeiros estudos de incidência e prevalência da patologia na população foram descritos na mesma época nos Estados Unidos, Inglaterra e países nórdicos (Borba *et al.*, 2008). No Brasil, um grande estudo realizado no ano de 2000 na cidade de Natal (RN), encontrou uma estimativa de 8,7/100.000 habitantes (Bezerra *et al.*, 2005). Em relação à prevalência, estudos norte-americanos apontam que mulheres negras em idade fértil são mais acometidas com a doença e que a associação com histórico familiar positivo para LES aumenta exponencialmente as chances de desenvolver a patologia em algum momento da vida. Gladdman, D. (2004 como citado em Meinão & Sato, 2008, p. 41).

Avanços atuais no estudo da sorologia do lúpus permitem o diagnóstico da doença na fase inicial mesmo nos casos em que a expressão clínica não é tão óbvia (Rampuda *et al.*, 2009). Atualmente, considerando os critérios estabelecidos pelo *American College of Rheumatology (ACR)* em 1982 e revistos em 2007, é necessário que o indivíduo apresente

pelo menos quatro dos 11 critérios estabelecidos, sendo eles: eritema malar, lesão discoide, fotossensibilidade, úlcera oral e/ou nasal, artrite, serosite, comprometimento renal, alterações neurológicas, alterações hematológicas, alteração imunológica e presença de anticorpos antinucleares (Borba *et al.*, 2008).

Destarte, são notáveis os progressos para o diagnóstico precoce do LES, mas ainda pouco se sabe sobre a etiologia da doença. É consenso na literatura que fatores ambientais, genéticos e hormonais participam do desenvolvimento da patologia e que a produção anormal de auto-anticorpos pelas células B é a principal característica da doença (Ruiz, 1988; Salas & Amatller, 2004).

No que diz respeito aos acometimentos sistêmicos do LES, Meinão e Sato (2008) relatam que os órgãos e sistemas podem ser afetados simultaneamente ou isoladamente. O comprometimento cutâneo pode aparecer em até 80% dos casos, alteração do sedimento urinário ocorre em cerca de 50% e o comprometimento neurológico pode acontecer em 24 – 59% dos sujeitos, sendo que Maneeton, Maneeton e Louthrenoo (2010) apontam uma incidência de 13 – 81% de déficit cognitivo. Esta variação ocorre devido aos diferentes tipos de metodologia utilizada. O déficit cognitivo relatado no estudo de Maneeton *et al.* (2010) se refere a uma limitação da capacidade da pessoa ao realizar atividades que necessitam de memória, atenção, velocidade motora e habilidade visuoespacial e elucidam que as alterações psíquicas podem variar desde simples déficits cognitivos até psicoses mais graves.

De acordo com Meinão e Sato (2008), o comprometimento do Sistema Nervoso Central pode trazer prejuízos cognitivos ao paciente e dificultá-lo nas tarefas de vida diária. Em muitos estudos, pacientes com LES que apresentavam comprometimento neuropsiquiátrico foram classificados com Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico ou LESNP, e aqueles sem alterações neuropsiquiátricas têm sido tipicamente classificados apenas como Lúpus Eritematoso Sistêmico ou LES (Kozora, West, Maier, Filley, Arciniegas,

Brown, Miller, Grimm & Zhang, 2011; Mak, Ren, Fu, Cheak & Ho, 2012; Maneeton *et al.*, 2010; Muscal, Bloom, Hunter & Myones, 2010).

Em 1999, na mais recente nomenclatura para distúrbios neuropsiquiátricos no LES, o *American College of Rheumatology (ACR)* identificou 19 síndromes, incluindo disfunção cognitiva (Kozora *et al.*, 2011). Porém, o reconhecimento precoce dos sintomas neuropsiquiátricos é algo difícil para o profissional e muitas vezes, como no caso dos déficits cognitivos, pode passar despercebido. Devido à ausência de teste com padrão-ouro para diagnosticar tais comprometimentos, é necessária uma variedade de procedimentos para avaliação. As provas psicológicas são utilizadas na grande maioria dos estudos que visam avaliar a prevalência de comprometimento cognitivo em pacientes LES e LESNP. Não obstante, tal variedade de instrumentos psicológicos e a falta de consenso na avaliação das funções cognitivas, dificultam a escolha de artigos que apresentam resultados mais confiáveis e replicáveis (Vieira, Pinheiro, Sampaio, Callado, Vieira & Callado, 2008).

Desta forma, o objetivo do presente artigo consiste na realização de uma revisão sistemática da literatura sobre a avaliação de déficits cognitivos em pacientes com LES e LESNP, ou seja, pretende-se investigar quais os instrumentos psicológicos mais utilizados, as funções cognitivas avaliadas e os principais resultados encontrados. A investigação da metodologia utilizada nos estudos já existentes pode proporcionar uma síntese dos resultados de pesquisas relacionados com o tema e ajudar a explicar as diferenças entre estudos com a mesma questão clínica.

2.2 Método

Foram consultadas as bases de dados BVS Medline, *PubMed Central (PMC)*, *Web of Science* e *American Psychological Association (APA)* para a seleção de artigos. A busca foi

realizada em agosto de 2013 e se restringiu a publicações em português, inglês ou espanhol disponíveis nas bases de dados. Foram escolhidos como descritores “*systemic lupus erythematosus*”, “*neuropsychiatric systemic lupus erythematosus*”, “*cognitive deficits*” e “*assessment neuropsychological*”. A seleção destes termos se baseou nas palavras-chave utilizadas em artigos examinados previamente.

Consideraram-se como critérios para inclusão do artigo na revisão: 1) a utilização de provas psicológicas para averiguação dos déficits cognitivos na população estudada 2) o uso de método quantitativo com a presença de um grupo de comparação 3) amostra constituída por adultos. Para avaliar a adequação dos artigos aos critérios de inclusão pré-estabelecidos, fora realizada a leitura do resumo de todas as pesquisas. A posteriori, os artigos selecionados foram lidos na íntegra, analisados e separados de acordo com os seguintes tópicos: Amostra, Instrumentos de Coleta de Dados e Resultados.

2.3 Resultados

Foram encontrados, ao todo, 148 artigos a partir dos descritores selecionados, já retirados os repetidos. A partir da leitura dos resumos dos mesmos foi realizada a seleção, de acordo com os critérios estabelecidos na Figura 1.

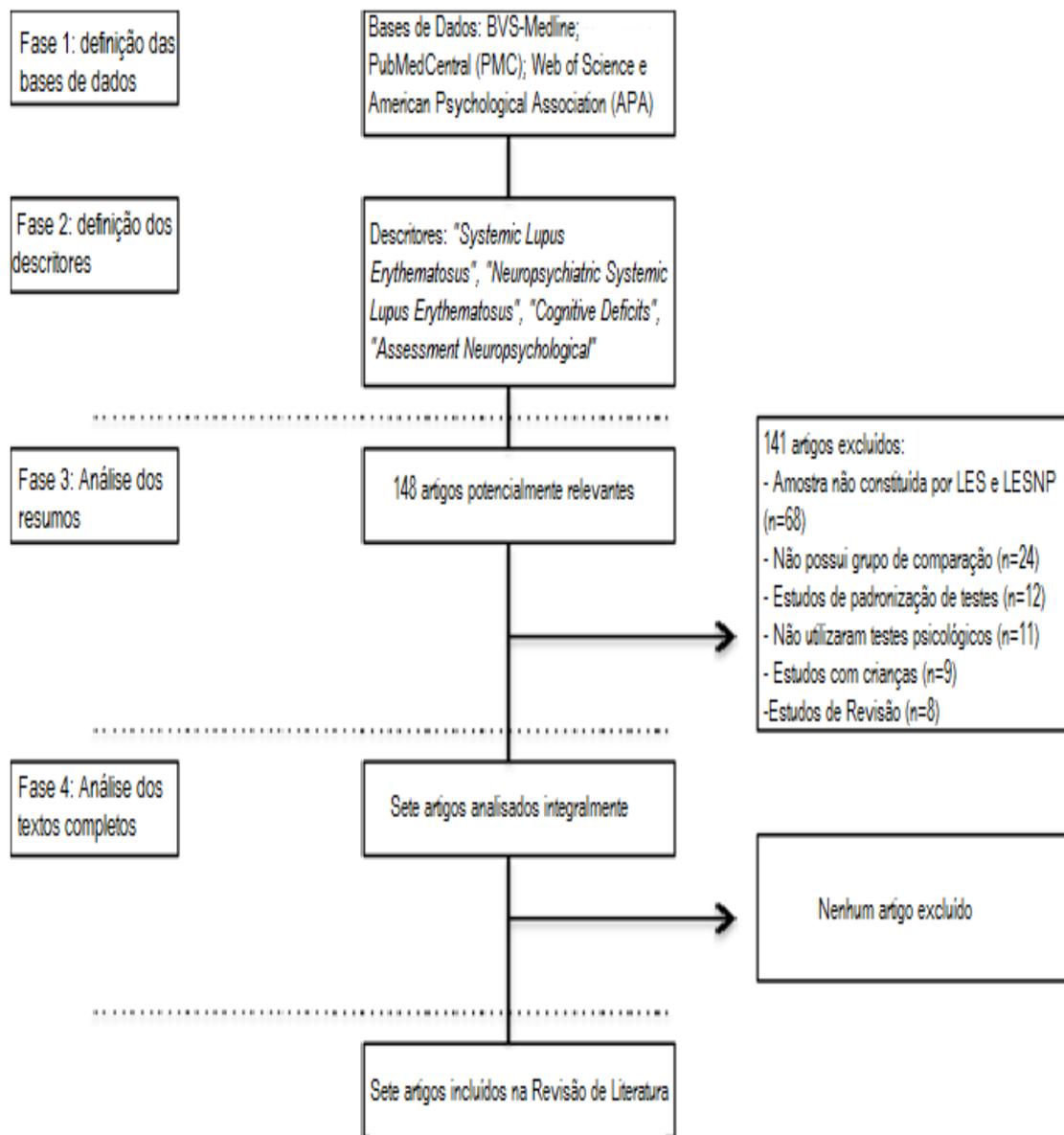


Figura 1 - Esquema representativo dos procedimentos de seleção dos artigos

Dos 148 artigos encontrados, 68 artigos não possuíam amostra constituída por pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico ou Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico. Estes estudos avaliavam aspectos psicológicos de outras doenças auto-imunes (Esclerose Múltipla, Artrite Reumatoide, Síndrome de Sjogren, Diabetes Mellitus, Síndrome de Raynaud, Síndrome de Bowel, Doença de Behçet, Síndrome da Fadiga Crônica) e patologias comuns (Hepatite C, Esquizofrenia, Depressão, entre outros). Os artigos que

possuíam amostra de pacientes LES ou LESNP utilizaram a avaliação psicológica como secundária, pois tinham como objetivos fazer correlações de déficits cognitivos com depressão, desemprego, habilidades sociais, auto-anticorpos nos receptores N-methyl-D-aspartate, índice elevado de proteína C reativa, nível de autoanticorpos, entre outros. Dando continuidade aos critérios de exclusão dos artigos, foram retirados 24 artigos que não descreviam a existência de um grupo de comparação na metodologia, também foram excluídos nove estudos que utilizaram apenas modelos animais (camundongos), 11 artigos que não fizeram uso de testes psicológicos, 12 pesquisas que tinham como objetivo a padronização de testes, oito revisões de literatura e nove pesquisas com amostras constituídas por crianças. Os sete artigos restantes foram incluídos na revisão. Os estudos selecionados encontram-se elencados na Tabela 1.

Tabela 1

Estudos sobre déficits cognitivos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico e Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico

Referência	Amostra	Pareamento das Amostras	Instrumentos Neuropsicológicos Utilizados	Processos Cognitivos Avaliados	Resultados
Emori, Matsushima, Aihara, Ohta, Koike, Miyasaka & Kato (2005)	21 pacientes com LES e 17 controles saudáveis	Idade Sexo	<i>Benton Visual Retention Test</i> <i>Rey Verbal (Immediate, Delayed, Interference)</i> <i>Rey-Osterrieth Complex Figure</i> <i>Stroop Color-Word Interference Test</i> <i>Trail Making Test A and B</i> <i>Wechsler Adult Intelligence Scale Revised WAIS R (Comprehension, Similarities, Block Design, Digits Forward and Backward, Digits Symbol Substitution Test)</i>	Atenção Funções executivas Memória Verbal e Não-Verbal Linguagem	Os pacientes com LES apresentaram desempenho inferior ao grupo controle nos itens imediata, atrasada e interferência do <i>Rey verbal test</i> , na <i>Wechsler Memory</i>

				<i>Wechsler Memory Scale WMS</i>		<i>Scale</i> e apresentou
				<i>Wisconsin Card Sorting Test WCST</i>		tempo de reação
						menor no <i>Trail Making Test A/B</i> .
Hanly,	68	pacientes	Idade	<i>The Automated Neuropsychological Assessment Metrics (ANAM)</i>	Atenção	Indivíduos do grupo
Omisade,	com	LES,	Sexo		Funções Executivas	controle
Su,	33	pacientes	Etnia		Memória	apresentaram
Farewell &	com	AR,	Escolaridad			melhores resultados
Fisk (2010)	20	pacientes	e			no ANAM. 11%
	com	EM e	Uso de			LES tiveram
	29	controles	medicação			resultados inferiores
	saudáveis					em quatro ou mais
						subtestes.

Kozora, Thompson, West & Kotzin (1996)	51 pacientes com LES sem envolvimento do SNC, 29 pacientes e 27 controles saudáveis	- Idade - Sexo - Escolaridad e	<i>Boston Diagnostic Aphasia Exam (Complex Material)</i> <i>California Verbal Learning Test</i> <i>Category Test</i> <i>Controlled Oral Word Association Test</i> <i>Digit Vigilance Test</i> <i>Figure Memory Test (Learning and Delayed Component)</i> <i>Paced Auditory Serial Addition Test</i> <i>Peabody Individual Achievement Test (Reading Comprehension)</i> <i>Ruff Figural Fluency Test</i> <i>Story Memory Test (Learning and Delayed Component)</i> <i>Trail Making Test</i>	Funções Executivas Atenção Inteligência Linguagem Memória Percepto-motor Raciocínio	29% dos pacientes com LES sem envolvimento do SNC apresentaram comprometimento cognitivo. Houve comprometimento nos processos de Atenção, Inteligência e Fluência.
--	---	--------------------------------------	--	---	--

<i>Wechsler Adult Scale Revised WAIS R</i>						
<i>(Vocabulary, Object Assembly, Block Design, Similarities)</i>						
Kozora,	67	pacientes	Escolaridad	<i>ACR-SLE Battery (WAIS R – Digit Symbol</i>	Atenção	Comparados com o
Hanly,	com LES e	e		<i>Subtest, Block Design; Trail Making Test B;</i>	Funções Executivas	grupo controle, os
Lapteva &	29	controles	Etnia	<i>Stroop Color and Word Test; California Verbal</i>	Linguagem	pacientes LES
Filley	saudáveis		Idade	<i>Learning Test CVLT-III; Rey-Osterrieth Rey-O;</i>	Memória	tiveram taxas
(2008).			Sexo	<i>The Controlled Oral Word Association Test;</i>	Raciocínio Lógico	significativamente
				<i>Animal Naming Test e The Finger Tapping Test)</i>		mais altas em
				<i>The Wechsler Test of Adult Reading (WTAR)</i>		raciocínio lógico,
						memória verbal e
						tendências de maior
						comprometimento
						na atenção visual e
						memória de

 trabalho.

Melo, & Da-Silva (2012)	13 pacientes com FB, 13 pacientes e com AR e 11 pacientes com LES	Idade e Escolaridade	Escala de Inteligência Adulta Wechsler EIAW-III (Semelhanças SM) Escala de Memória Wechsler EMW (Dígitos DD e DI; Memória Lógica ML-I e ML-II) Miniexame do Estado Mental (MEEM) Teste do Desenho do Relógio (TDR) Teste dos 5 pontos (T5P) Testes de Fluência de Linguagem Verbal Fonêmica (FLV-Fo) e Semântica categoria animais (FLV-SeAn) e frutas (FLV-SeFr)	Fluência de Linguagem Verbal, Fonêmica e Semântica Funções Executivas Habilidade Visuoespacial Memória de Trabalho	Os dados revelaram presença de distúrbios cognitivos associados às três patologias, porém com diferenças significativas entre grupos.
Monastero, Bettini,	52 pacientes com LES, e	Escolaridade	<i>Corsi Block-tapping</i> <i>Phonemic Fluency</i>	Atenção Habilidade	O prejuízo cognitivo foi

Nomicka-Sauer, Czuszynska, Majkowitz, Smolenska, Jarmoszewicz, Olesinska & Siebert (2012)	74 pacientes com LESNP, e 37 pacientes LES, 30 pacientes com DMTC	Escolaridade e Idade Sexo	<i>ACR-SLE Battery (WAIS R – Digit Symbol Subtest, Block Design; Trail Making Test B; Stroop Color and Word Test; California Verbal Learning Test CVLT-III; Rey-Osterrieth Rey-O; The Controlled Oral Word Association Test; Animal Naming Test e The Finger Tapping Test)</i>	Atenção Funções Executivas Linguagem Memória Raciocínio Lógico	Pacientes DMTC obtiveram resultados significativamente superiores em sete dos 11 testes em comparação com pacientes com LESNP. Pacientes DMTC e LES não diferiram significativamente.
---	---	---------------------------	--	--	---

Nota: LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico; LESNP – Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico; AR – Artrite Reumatóide; EM – Esclerose Múltipla; DMTC – Doença Mista do Tecido Conjuntivo; FB – Fibromialgia; SNC – Sistema Nervoso Central.

Dos sete artigos encontrados sobre déficits cognitivos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico, três enfocaram a avaliação psicológica de pacientes tipicamente classificados com LES sem envolvimento do Sistema Nervoso Central ou existência de Síndromes Neuropsiquiátricas (Kozora *et al.*, 1996; Kozora *et al.*, 2008; Emori *et al.*, 2005), dois abordaram a prevalência e padrão de comprometimento cognitivo em pacientes LES e LESNP (Monastero *et al.*, 2001; Emori *et al.*, 2005), e por fim, outros três avaliaram a presença de déficits cognitivos na população LES comparados com outras doenças crônicas, como a Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla, Fibromialgia e Doença Mista do Tecido Conjuntivo (Hanly *et al.*, 2010; Melo & Da-Silva 2012; Nowicka-Sauer *et al.*, 2012). Tais estudos serão apresentados a seguir, visando fornecer um panorama geral das pesquisas sobre o tema em questão.

Estudos que investigam a presença de déficits cognitivos em pacientes LES sem envolvimento do Sistema Nervoso Central ou Síndromes Neuropsiquiátricas

Kozora *et al.* (2008) examinaram através de testes psicológicos o funcionamento cognitivo de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico sem histórico de distúrbios neuropsiquiátricos. Para tal, foram selecionados 67 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico do Ambulatório de Reumatologia do *National Jewish Medical and Research Center*, da *University of Colorado Denver Health Sciences Center* e 29 indivíduos saudáveis recrutados através de anúncios de jornal e *sites*. Não houve diferenças significativas na idade, nível de educação, sexo e etnia entre os dois grupos. Para garantir que parte da amostra fosse constituída por pacientes LES sem síndromes neuropsiquiátricas, os pacientes selecionados para o estudo foram examinados por reumatologistas que verificavam a atividade da doença através do Índice de Atividade da Doença (SLEDAI), o uso de medicamentos e a exclusão das

19 síndromes neuropsiquiátricas descritas pelo *American College of Rheumatology (ACR)*. Também foi realizada uma entrevista clínica estruturada com itens sobre Depressão Maior nos dois grupos como critério de exclusão.

Os instrumentos utilizados na pesquisa Kozora *et al.* (2008) para avaliação psicológica foram o *The Wechsler Test of Adult Reading*, usado para fornecer uma medida de inteligência e assegurar que não existam diferenças entre os grupos e a *ACR-LES Battery*, composta pelos testes *WAIS R – Digit Symbol Subtest, Block Design; Trail Making Test B; Stroop Color and Word Test; California Verbal Learning Test CVLT-III; Rey-Osterrieth Rey-O; The Controlled Oral Word Association Test; Animal Naming Test e The Finger Tapping Test*. A *ACR-LES Battery* possui um índice de comprometimento cognitivo (CII) que é calculado através da conversão do escore bruto obtido em cada teste em escore T utilizando normas demográficas corrigidas. É considerado comprometimento cognitivo quando o escore $T < 40$. Adicionalmente, os dois grupos também responderam ao *The Beck Depression Inventory* e *The Cognitive Failures Questionnaire* com a finalidade de avaliar sintomas depressivos e percepção do funcionamento cognitivo respectivamente.

Os resultados apontam que quando comparados com indivíduos saudáveis, os pacientes LES têm taxas significativamente mais altas de déficits nas tarefas que envolvem raciocínio lógico, memória verbal e tendências de maior comprometimento em atenção e memória de trabalho. Em relação ao comprometimento cognitivo, 20,9% do grupo LES e 13,8% do grupo controle apresentaram escore $T < 40$, ou seja, não houve diferenças significativas entre os grupos. Em contrapartida, os pacientes LES pontuaram mais na escala de sintomas depressivos e percepção de queixas cognitivas em comparação com o grupo controle (Kozora *et al.*, 2008).

Outro estudo realizado por Kozora *et al.* (1996) que também examinou o funcionamento cognitivo e psicológico de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico sem

história prévia de doença do Sistema Nervoso Central, apresentou resultados de comprometimento cognitivo no grupo LES quando comparado com pacientes com Artrite Reumatoide e indivíduos saudáveis. A amostra do estudo era composta por 51 pacientes LES, 29 pacientes com artrite reumatoide e 27 controles saudáveis pareados por idade, escolaridade e sexo. Os pacientes com lúpus foram recrutados na *Lupus Foundation of Colorado* e responderam a entrevistas para descartar presença de alguma patologia do sistema nervoso central e ao SLEDAI para medir o nível de atividade da doença. Os pacientes com AR foram selecionados em clínicas locais e na *Rocky Mountain chapter of the Arthritis Foundation*, já os indivíduos saudáveis por anúncios na mídia.

Os instrumentos psicológicos utilizados no estudo de Kozora *et al.* (1996) foram *Boston Diagnostic Aphasia Exam (Complex Material)*, *California Verbal Learning Test*, *Category Test*, *Controlled Oral Word Association Test*, *Digit Vigilance Test*, *Figure Memory Test (Learning and Delayed Component)*, *Paced Auditory Serial Addition Test*, *Peabody Individual Achievement Test (Reading Comprehension)*, *Ruff Figural Fluency Test*, *Story Memory Test (Learning and Delayed Component)*, *Trail Making Test* e *Wechsler Adult Scale Revised WAIS R (Vocabulary, Object Assembly, Block Design, Similarities)*. Para complementar, foi também utilizado um instrumento de medida psicológica, o *Minnesota Multiphasic Personality Inventory MMPI-2*, uma escala de saúde geral, a *Visual Analog Scale* e coletada amostras de sangue para quantificação de auto-anticorpos da proteína P antiribossomal. Toda a aplicação e coleta tinha duração média de quatro horas.

Os resultados foram expressos em escore T para os oito domínios medidos pelos testes psicológicos (atenção, funções executivas, inteligência, linguagem, memória, percepto-motor e raciocínio), sendo que T entre 40 e 45 é considerado abaixo da média e T < 40 indica comprometimento cognitivo. Nos domínios atenção e funções executivas, o grupo LES ficou abaixo da média. O grupo artrite reumatóide também ficou abaixo da média nas tarefas que

exigem atenção e o grupo controle não apresentou nenhum resultado abaixo da média. A comparação entre grupos foi realizada através Análise Multivariada da Variância (MANOVA) devido à existência de mais de uma variável dependente. Os grupos LES e artrite reumatoide tiveram desempenhos significativamente inferiores do que o grupo controle nos domínios inteligência, atenção e fluência verbal ($p < 0,005$). A comparação entre o grupo LES e artrite reumatoide utilizando *post hoc* Tukey-Kramer não encontrou diferenças significativas entre os grupos. Porém, os grupos LES e artrite reumatoide apresentaram uma maior frequência de déficits cognitivos em vários domínios quando comparados com o grupo controle. Os grupos LES e artrite reumatoide apresentaram resultados semelhantes no Quociente de Inteligência – QI (18% e 14%, respectivamente), fluência (13% e 17%), percepto-motor (16% e 17%) e linguagem (13% e 14%). Destarte, a pesquisa de Kozora *et al.* (1996) indica que alguns pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico sem envolvimento do SNC apresentam déficits cognitivos, sendo que 1/3 dos pacientes LES deste estudo demonstraram déficits em dois ou mais domínios cognitivos avaliados (Kozora *et al.*, 1996).

Dessa forma, é possível observar que as pesquisas que investigam a presença de déficits cognitivos em pacientes LES sem envolvimento do Sistema Nervoso Central ou Síndromes Neuropsiquiátricas são convergentes em seus resultados ao apontarem que pacientes LES obtiveram piores avaliações quando comparados com controles saudáveis principalmente na tarefa que exige atenção, seguido das tarefas de raciocínio lógico, memória verbal e memória de trabalho relatados no estudo de Kozora *et al.* (2008) e funções executivas descrito na pesquisa de Kozora *et al.* (2008). Porém, é importante ressaltar que ambos os estudos foram realizados pelo mesmo grupo de pesquisa.

Estudos que abordam a prevalência, padrão e diferenças de comprometimento cognitivo em pacientes LES e LESNP

Monastero *et al.* (2001) investigaram a prevalência de déficits cognitivos em 52 mulheres com Lúpus Eritematoso Sistêmico, 23 mulheres com Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico e 27 mulheres saudáveis, pareados por idade, escolaridade e nível socioeconômico. O objetivo da pesquisa era verificar o padrão e diferenças de comprometimento cognitivo entre os dois grupos LES (com e sem manifestações neuropsiquiátricas) e comparar com controles saudáveis. Todos os participantes realizaram uma avaliação clínica que incluía uma entrevista psiquiátrica e teste de rastreio *Mini Mental State Examination*.

O diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico foi realizado de acordo com os 19 critérios estabelecidos pelo ACR. A amostra LESNP era composta por oito mulheres (34,7%) que apresentaram neuropatia craniana, seis (26,1%) neuropatia periférica, quatro (17,4%) doença vascular cerebral, quatro (17,4%) crises convulsivas, quatro (17,4%) confusão mental e duas (8,7%) coma. A presença de sintomas isolados de dores de cabeça, ansiedade e alterações do humor não foi considerada diagnóstico de LESNP. A duração da doença, o índice de atividade, o uso de medicamentos e amostras sorológicas também foram documentados (Monastero *et al.*, 2001).

A amostra da pesquisa de Monastero *et al.* (2001) foi submetida a uma bateria psicológica de testes padronizados com o intuito de avaliar atenção, habilidade visuoespacial, linguagem, memória e raciocínio não verbal. Para tal, os seguintes testes foram utilizados: *Corsi Block-tapping*, *Phonemic Fluency*, *Raven Coloured Progressive Matrices*, *Rey's Complex Figure*, *Trial Making Test A and B* e *Wechsler Adult Intelligence Scale WAIS (Digits Span Subtest)*.

Os resultados apontam que 14 (26,9%) das mulheres LES e 12 (52,2%) LESNP apresentaram comprometimento cognitivo na bateria psicológica. Ambos os grupos LES mostraram um prejuízo significativo em comparação com controles em tarefas que avaliam

memória de longo prazo verbal e não-verbal e habilidade visuoespacial. Pode-se concluir que déficits cognitivos estão presentes no LES e LESNP, já que os dois grupos mostraram um padrão semelhante de disfunção cognitiva envolvendo principalmente a memória verbal de longo prazo e habilidade visuoespacial. Porém, a maior frequência de comprometimento cognitivo no grupo LES pode estar relacionada à presença de transtornos depressivos coexistentes e por isso, antes de qualquer conclusão definitiva, seriam necessários mais estudos longitudinais com foco diretamente sobre a fenomenologia da depressão e sua relação com o funcionamento cognitivo (Monastero *et al.*, 2001).

Em Emori *et al.* (2005) a amostra possuía 21 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico que foram divididos em três grupos de acordo com a presença de sintomas neuropsiquiátricos e 17 controles saudáveis, pareados ao grupo de pacientes em relação à idade e sexo. O objetivo desta pesquisa era também avaliar déficits cognitivos através de instrumentos psicológicos em pacientes com LES, LESNP e comparar com indivíduos saudáveis.

A divisão dos pacientes LES se sucedeu da seguinte forma, o primeiro grupo (n=8) era formado por pacientes que apresentavam transtornos de humor, alucinações/delírios e perturbação da consciência, já o segundo (n=7) era composto de pacientes com transtornos de ansiedade, dores de cabeça e tonturas e por último, faziam parte do terceiro grupo (n= 6) os pacientes LES sem sintomas neuropsiquiátricos. Foram utilizados os seguintes testes psicológicos: *Benton Visual Retention Test*, *Rey Verbal (Immediate, Delayed, Interference)*, *Rey-Osterrieth Complex Figure*, *Stroop Color-Word Interference Test*, *Trail Making Test A and B*, *Wechsler Adult Intelligence Scale Revised WAIS R (Comprehension, Similarities, Block Design, Digits Forward and Backward, Digits Symbol Substitution Test)*, *Wechsler Memory Scale WMS* e *Wisconsin Card Sorting Test WCST* (Emori *et al.*, 2005).

Os resultados de Emori *et al.* (2005) corroboraram os achados de Kozora *et al.* (1996), sugerindo a existência de diferenças significativas entre os grupos LES e controle. Os pacientes com LES tiveram um desempenho pior do que o grupo controle nas três tarefas do *Rey Verbal (Immediate, Delayed, Interference)* que investigam memória verbal e na *Wechsler Memory Scale*. O tempo de reação foi menor nos testes *Trail Making Test A and B*, sendo que os grupos LESNP tiveram resultados mais baixos. Em síntese, os resultados sugerem que a memória verbal e a velocidade psicomotora são subjacentes aos sintomas neuropsiquiátricos observados nos pacientes LES.

Desse modo, o estudo de Monastero *et al.* (2001) apresenta resultados divergentes em relação a pesquisa de Emori *et al.* (2005), uma vez que o primeiro estudo aponta frequência de déficits cognitivos maior em pacientes LES quando comparados com LESNP. Por outro lado, os dois estudos são parcimoniosos ao relatarem a presença de déficits cognitivos significativos quando os grupos LES e LESNP são comparados com controles saudáveis nas tarefas que avaliam memória.

Estudos que avaliam a presença de déficits cognitivos na população LES comparados com outras doenças crônicas

O primeiro estudo que avaliava a presença de déficits cognitivos na população LES comparados com outras doenças autoimunes encontrado, tinha como objetivo comparar o desempenho cognitivo de pacientes com lúpus, artrite reumatoide e esclerose múltipla com controles saudáveis (Hanly *et al.*, 2010). Para tal, foram avaliados 68 pacientes LES, 33 artrite reumatóide, 20 esclerose múltipla e 29 indivíduos saudáveis. Hanly e colaboradores utilizaram em seu estudo a Automated Neuropsychological Assessment Metrics (ANAM), trata-se uma bateria de testes psicológicos com uma variedade de tarefas destinadas a avaliar a

eficiência cognitiva através de medidas de tempo de resposta e precisão. Os domínios cognitivos avaliados pela ANAM são: atenção, funções executivas (velocidade de processamento e tomada de decisão) e memória.

A avaliação dos domínios cognitivos supracitados utilizando a ANAM apontou que ao examinar a média das diferenças do tempo de reação dos três grupos, o grupo controle apresentou um tempo de reação baixo quando comparado com esclerose múltipla ($p < 0,001$), LES ($p < 0,05$) e artrite reumatóide ($p < 0,05$). Comparando os três grupos de doenças no desempenho geral ANAM, pacientes com esclerose múltipla apresentaram o menor número de respostas corretas por minuto em relação aos pacientes LES ($t=3,03$, $p < 0,01$) e AR ($t=4,64$, $p < 0,01$), enquanto LES e artrite reumatoide não diferiram ($t=0,44$, $p > 0,05$). Não obstante, 61% dos pacientes com artrite reumatoide, 50% dos pacientes LES e 75% dos pacientes com esclerose múltipla apresentaram resultados inferiores em um ou mais subtestes ANAM e 9% artrite reumatóide, 11% LES e 20% esclerose múltipla tiveram desempenho prejudicado em quatro ou mais testes, ou seja, metade da bateria. Destarte, pode-se confirmar que pacientes LES apresentam déficits cognitivos quando comparados com controles saudáveis, mas quando avaliados com pacientes de outras doenças autoimunes, os pacientes LES apresentam desempenho equivalente ou superior, como no caso da artrite reumatóide e esclerose múltipla, respectivamente.

Ainda utilizando amostra de pacientes com artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico, Melo & Da-Silva (2012) conduziram um novo estudo com o objetivo de analisar a possível existência de distúrbios cognitivos associados ao lúpus, a artrite reumatóide e a fibromialgia e a influência das variáveis idade, escolaridade e sintomas psiquiátricos. Nesta pesquisa foi utilizada uma amostra de 13 pacientes com fibromialgia, 13 com artrite reumatoide e 11 com lúpus eritematoso sistêmico, com idades entre 30 e 80 anos,

encaminhados pelo Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB).

Foram utilizados como instrumentos de avaliação psicológica a Escala de Inteligência Adulta Wechsler (Semelhanças SM), Escala de Memória Wechsler (Dígitos e Memória Lógica, Miniexame do Estado Mental, Teste do Desenho do Relógio, Teste dos 5 pontos, Testes de Fluência de Linguagem Verbal Fonêmica e Semântica categoria animais e frutas. Os testes avaliaram os domínios cognitivos: fluência de linguagem verbal, fonêmica e semântica; funções executivas; habilidade visuoespacial e memória de trabalho. A possibilidade de associação entre doenças de dor crônica e distúrbios cognitivos foi verificada pela correlação entre o desempenho dos pacientes nos testes psicológicos aplicados e os pontos de corte considerados normais nesses testes.

A análise não paramétrica de Kruskal-Wallis revelou que há diferenças significativas entre os três grupos de doenças crônicas. O grupo de pacientes com artrite reumatoide obteve desempenho reduzido nas tarefas que avaliam a habilidade visuoespacial e fluência de linguagem verbal fonêmica. Por outro lado, o grupo de pacientes com fibromialgia apresentou prejuízos em testes que avaliam memória de trabalho. Já o grupo LES apresentou os melhores desempenhos comparados aos outros dois grupos, mas obteve desempenho abaixo do ponto de corte da normalidade cognitiva nos testes de fluência de linguagem verbal fonêmica e semântica. Além de configurar significativamente como o grupo com maior taxa indicadora de alterações psiquiátricas. Vale resaltar que a amostra LES era prevalentemente composta por adultos jovens com média-alta escolaridade, o que pode explicar o melhor desempenho do grupo em relação aos outros dois grupos.

Já citado dentre as pesquisas que investigaram a presença de déficits cognitivos em pacientes LES sem envolvimento do SNC ou síndromes neuropsiquiátricas, o estudo de Kozora *et al.* (1996) utilizou como amostra também paciente com doença crônica, que nesse

caso, foi a artrite reumatoide. A pesquisa aponta que os grupos LES e artrite reumatoide tiveram desempenhos significativamente inferiores do que o grupo controle nos domínios inteligência, atenção e fluência verbal ($p < 0,005$) e quando os grupos artrite reumatoide e LES são comparados, não apresentam diferenças significativas.

Nowicka-Sauer *et al.* (2012), por sua vez, visava avaliar a função cognitiva em pacientes com doença mista do tecido conjuntivo ($n=30$) e comparar com pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ($n=37$) e lúpus eritematoso sistêmico neuropsiquiátrico ($n=74$). Para tal, os autores utilizaram a *ACR-SLE Battery*. Como resultado, os autores encontraram comprometimento cognitivo em seis pacientes com doença mista do tecido conjuntivo (20%), sendo que um paciente (3%) apresentou prejuízo grave. Porém, o grupo doença mista do tecido conjuntivo obteve resultados significativamente superiores em sete dos 11 testes quando comparados com o grupo LESNP. Desse modo, apesar de semelhantes algumas manifestações neuropsiquiátricas da doença mista do tecido conjuntivo e do LES, claras diferenças são visíveis entre as duas doenças em termos de prevalência, tipo e gravidade de déficits cognitivos, sendo que indivíduos com LESNP tendem a apresentar maior comprometimento cognitivo.

Destarte, as pesquisas que avaliam a presença de déficits cognitivos em pacientes LES comparados com outras doenças crônicas demonstram a presença de comprometimento cognitivo nas populações estudadas e algumas diferenças de desempenho nos testes. Tais resultados apontam que as diferenças entre grupos podem explicar o nível de comprometimento cognitivo que patologias crônicas podem causar em seus pacientes e que quando comparados com controles saudáveis os níveis de diferenças são quase sempre significativos.

2.4 Discussão

Os estudos revisados têm encontrado resultados semelhantes, no que se refere à presença de déficits cognitivos na avaliação psicológica de pacientes LES, LESNP comparados com controles saudáveis ou outras doenças crônicas (Emori *et al.*, 2005; Hanly *et al.*, (2010); Kozora *et al.*, 1996; Melo & Da-Silva 2012; Monastero *et al.*, 2001; Nowicka-Sauer *et al.*, 2012). Na pesquisa de Hanly *et al.* (2010), indivíduos do grupo controle apresentaram melhores resultados no ANAM, sendo que pacientes com esclerose múltipla tiveram os piores resultados quando comparados com LES e artrite reumatoide. Em outro estudo, 29% dos pacientes LES apresentaram comprometimento cognitivo nos processos de atenção, inteligência e linguagem, com déficits significativos em funções executivas (Kozora *et al.*, 1996). Na mesma direção, os resultados de Emori *et al.* (2005) também revelam que os pacientes LES apresentam desempenho inferior ao grupo controle em alguns subtestes de memória, atenção e funções executivas, sendo que os resultados mais significativos estão presentes no grupo que apresenta sintomas neuropsiquiátricos. O estudo de Monastero *et al.* (2001) com os grupos LES e LESNP reitera a pesquisa anterior, ao descrever que ambos os grupos apresentam prejuízo significativo em comparação com o grupo controle nas tarefas que avaliam memória e habilidade visuoespacial, mas os pacientes LESNP tiveram piores resultados. O grupo LESNP quando comparado com o grupo doença mista do tecido conjuntivo na pesquisa de Nomicka-Sauer *et al.* (2012), também teve resultados inferiores, sendo que pacientes com doença mista do tecido conjuntivo obtiveram resultados significativamente superiores em sete dos 11 testes aplicados em comparação com pacientes LESNP. Não obstante, apenas a pesquisa de Kozora *et al.* (2008) não encontrou diferenças significativas entre LES (20,9%) e controles (13,8%) no índice de comprometimento cognitivo, apesar de que o grupo LES apresentou tendências de maior comprometimento na atenção visual e memória de trabalho.

Em relação aos processos cognitivos avaliados e instrumentos psicológicos utilizados os estudos são parcimoniosos . A avaliação de diferentes tipos de memória é encontrado nos sete estudos apresentados (Emori *et al.*, 2005; Hanly, *et al.*, 2010; Kozora *et al.*, 1996; Kozora *et al.*, 2008; Melo & Da-Silva, 2012; Monastero *et al.*, 2001; Nowicka-Sauer *et al.*, 2012). Os processos cognitivos atenção (Emori *et al.*, 2005; Hanly *et al.*, 2010; Kozora *et al.*, 1996; Kozora *et al.*, 2008; Monastero *et al.*, 2001; Nowicka-Sauer *et al.*, 2012), funções executivas (Emori *et al.*, 2005; Hanly *et al.*, 2010; Kozora *et al.*, 1996; Kozora *et al.*, 2008; Melo & Da-Silva, 2012; Nowicka-Sauer *et al.*, 2012) e linguagem (Emori *et al.*, 2005; Kozora *et al.*, 1996; Kozora *et al.*, 2008; Melo & Da-Silva, 2012; Monastero *et al.*, 2001; Nowicka-Sauer *et al.*, 2012) foram avaliados em seis estudos. A avaliação do raciocínio (Emori *et al.*, 2005; Kozora *et al.*, 1996; Monastero *et al.*, 2001; Nowicka-Sauer *et al.*, 2012) é encontrada em quatro pesquisas, seguido de habilidade visuoespacial (Melo & Da-Silva, 2012; Monastero *et al.*, 2001), inteligência e percepto-motor (Kozora *et al.*, 1996). Destarte, a utilização dos instrumentos psicológicos para avaliação dos processos cognitivos nos estudos revisados, também mantém certo padrão.

2.5 Considerações Finais

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura sobre a avaliação de déficits cognitivos em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e lúpus eritematoso sistêmico neuropsiquiátrico, de modo a propiciar uma visão abrangente sobre o estado atual deste campo de pesquisa. Os estudos sobre a presença de déficits cognitivos em pacientes LES e LESNP propiciam reflexões sobre os danos neurológicos que a patologia pode causar e mais ainda, como realizar o diagnóstico e oferecer intervenções precoces que sejam efetivas e retardem o aparecimento dos sintomas.

Sugere-se, a partir disto, a necessidade de desenvolvimento de mais pesquisas sobre o tema em questão, dada a escassez de estudos disponíveis. Dentre os possíveis enfoques de pesquisa, poderia ser padronizado a avaliação dos processos cognitivos atenção, memória, funções executivas, linguagem e habilidade visuoespacial por dois motivos, o primeiro trata-se de que são os processos psicológicos mais avaliados nos estudos revisados e segundo, pacientes LES e LESNP apresentaram comprometimento em tarefas que avaliavam tais processos.

Uma vez que o *American College of Rheumatology (ACR)* desenvolveu uma bateria de avaliação psicológica para mensurar as habilidades cognitivas de pacientes LES e LESNP e têm apresentado bons resultados (Kozora, Ellison & West, 2004), seria interessante estudos de padronização para amostras nacionais. Para isto, a bateria teria que passar por um rigoroso estudo, de modo a garantir que a ferramenta de pesquisa apresente propriedades psicométricas adequadas para a medição de déficits cognitivos na população brasileira.

Outro caminho para estudos futuros consiste na replicação e ampliação de estudos como os de Monastero *et al.* (2001) e Emori *et al.* (2005), que avaliem déficits cognitivos diferenciando os dois subgrupos clínicos: LES e LESNP, comparados com controles saudáveis. Além disso, o desenvolvimento de mais estudos que avaliem comprometimento cognitivo correlacionando com outras variáveis, como atividade e duração da doença, uso de medicamentos e exames sorológicos, permitirão esclarecer se a presença de déficits cognitivos aumenta, diminui ou estabiliza com o uso de medicamentos, com a atividade da doença, com marcadores específicos no sangue e com a duração da patologia. Por fim, devido aos inúmeros fatores etiológicos envolvidos no aparecimento e agravamento do LES, devem-se levar em consideração as múltiplas variáveis a serem investigadas.

3 ARTIGO 2 – Déficits cognitivos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico e Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico: uma análise comparativa.

Cognitive deficits in patients with Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Erythematosus Neuropsychiatric: a comparative analysis.

Hunayara Lorena Sousa Tavares - Mestranda em Psicologia pela Universidade Federal de Minas Gerais.

Maycoln Leôni Martins Teodoro - Professor do Programa de Pós-Graduação em Psicologia na Universidade Federal de Minas Gerais.

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença sistêmica e autoimune, caracterizada pela presença de diversos autoanticorpos. É responsável pela produção de quadros inflamatórios em todos os órgãos, o que determina uma apresentação clínica polimórfica. Lesões cutâneas podem aparecer em 80% dos casos, alteração do sedimento urinário ocorre em cerca de 50% e o comprometimento neurológico pode acontecer em até 81% dos sujeitos. O objetivo do presente estudo se constitui em avaliar a presença de déficits cognitivos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico (LESNP) pareados com indivíduos saudáveis. Foram avaliados 48 participantes, sendo 19 pacientes LES, seis pacientes LESNP e 23 sujeitos saudáveis. Os grupos foram pareados com relação ao sexo, idade e escolaridade. Os instrumentos utilizados foram o *Wisconsin Card Sorting Test*, para avaliar memória de trabalho, raciocínio abstrato e funções executivas; a *Wechsler Adult Intelligence Scale III*, para mensurar linguagem, memória de curto-prazo e memória de trabalho; o Teste das Trilhas Coloridas (Formas 1 e 2) para avaliar atenção sustentada e dividida e o Teste das Figuras Complexas de Rey (Forma A) para identificar a habilidade visuoespacial. Os resultados encontrados não apontam diferença significativa entre os grupos LES e LESNP. Indicam, por outro lado, que pacientes LES e LESNP apresentaram desempenho inferior ao grupo não clínico nas tarefas que exigem atenção dividida, memória de curto-prazo, memória de trabalho, raciocínio abstrato, linguagem, funções executivas e habilidade visuoespacial. Os resultados encontrados somam-se às crescentes evidências da existência de comprometimento cognitivo em pacientes LES e LESNP sem queixas ou com doença inativa. São enumeradas outras possíveis hipóteses explicativas dos resultados da pesquisa. Sugere-se a elaboração de mais estudos sobre o tema, visando maior esclarecimento da relação entre déficits cognitivos e lúpus.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico; Avaliação Psicológica; Déficit Cognitivos.

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus is a systemic autoimmune disease characterized by the presence of autoantibodies. It's responsible for inflammatory conditions production in all organs, which determines a polymorphic clinical presentation. Skin lesions may appear in 80% of cases, urine sediment alteration occurs in about 50 % and neurological impairment may occur in up to 81 % of target people. The objective of this study is to assess the presence of cognitive deficits in Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus (NPSLE) patients matched with healthy individuals. 48 participants were evaluated, from which 19 SLE patients, six NPSLE patients and 23 healthy people. The groups were matched based on sex, age and education. The instruments used were: Wisconsin Card Sorting Test, to assess working memory, abstract reasoning and executive functions. The Wechsler Adult Intelligence Scale III, to measure language, short term memory and working memory. The Color Trails Test (Forms 1 and 2) to evaluate sustained and divided attention and the Rey Complex Figure Test (Form A) to identify the visuospatial abilities. The results did not show significant difference between SLE and NPSLE groups. In the other hand, indicate that SLE and NPSLE patients showed lower performance than the non-clinical group for tasks requiring divided attention, short term memory, working memory, abstract reasoning, language, executive functions and visuospatial abilities. The results add to the growing evidence for cognitive impairment in SLE and NPSLE patients without complaints or inactive disease. Other possible search results explanatory hypotheses are listed. Further development studies on this issue are suggested in order to clarify the relationship between cognitive deficits and lupus.

Key-words: Systemic Lupus Erythematosus, Psychological Assessment, Cognitive Deficits.

3.1 Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença de origem autoimune, causa inflamações crônicas e acomete vários órgãos ou sistemas. Sua etiologia é multifatorial, sabe-se que fatores genéticos, hormonais e ambientais participam de seu desenvolvimento. Os sintomas do LES variam de acordo com a intensidade e os períodos de remissão e atividade da doença. As manifestações clínicas mais comuns são: lesões de pele, dores articulares, inflamação das membranas do coração e pulmão, nefrite, alterações neuropsiquiátricas, entre outras (Sato, 2008). De acordo com a literatura, o envolvimento dos sistemas nervoso central e periférico no lúpus é diversificado, ocorrendo em até 81% dos casos. O comprometimento do sistema nervoso central pode causar várias manifestações, dentre elas, a disfunção cognitiva (Maneeton *et al.*, 2010).

Em decorrência do polimorfismo clínico das manifestações neuropsiquiátricas do Lúpus, um comitê multidisciplinar internacional formado pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) em 1999, elaborou uma classificação de 19 síndromes neuropsiquiátricas relacionadas à doença. O ACR tinha o objetivo de uniformizar a nomenclatura, facilitar e melhorar a investigação clínica, sobretudo os estudos multicêntricos, conforme descrito na Tabela 2. A pesquisa coletou dados das consultas clínicas, realizou leitura de prontuários e aplicação de testes em 108 pacientes diagnosticados com Lúpus com sintomas neuropsiquiátricos.

Tabela 2

Síndromes Neuropsiquiátricas segundo o Colégio Americano de Reumatologia

Sistema Nervoso Central	Sistema Nervoso Periférico
Meningite asséptica	Síndrome de Guillain-Barré
Doença cerebrovascular	Alterações autonômicas
Síndrome desmielinizante	Mononeuropatia simples / múltipla
Cefaleia	Polineuropatia
Desordens dos movimentos (Coréia)	Miastenia grave
Mielopatia	Neuropatia craniana
Desordens convulsivas	Plexopatia
Estado confusional agudo	
Desordens de ansiedade	
Disfunção cognitiva	
Distúrbio de humor	
Psicose	

Não obstante, após a classificação das 19 síndromes neuropsiquiátricas feita pelo ACR, pacientes que apresentam uma ou mais manifestações neuropsiquiátricas são classificados com Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico (LESNP). As manifestações neuropsiquiátricas podem preceder o início do lúpus ou ocorrer em qualquer momento durante o seu curso, também podem surgir em períodos de atividade ou remissão da doença e podem se apresentar como eventos neurológicos únicos ou múltiplos (*American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature, 1999*).

Cunha, Takeda & Skare (2011) realizaram no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, um estudo analítico retrospectivo da prevalência de distúrbios neuropsiquiátricos em 312 pacientes com LES. Os resultados indicaram presença

de manifestações neuropsiquiátricas em 19,55% dos indivíduos e incluíam: convulsões (45%), acidente vascular encefálico (7,79%), psicose (6,10%), polineuropatia (1,79%), neuropatia craniana (1,44%), mononeurite multiplex (1,42%), coreia (0,64%), mielite transversa (0,64%) e neurite óptica (0,64%). A literatura aponta incidência de 37 a 91% de manifestações neuropsiquiátricas diversas em pacientes com lúpus. Há que se considerar que todos os estudos analisados descrevem as dificuldades de classificação e diagnóstico das manifestações neuropsiquiátricas e apontam falta de consenso nas avaliações (Ainiala, Hietaharju, Loukkola, Peltola, Korpela, Metsanoja & Auvinen, 2001; Alarcón, Cianfrini, Bradley, Sanchez, Brooks, Friedman, Baethge, Fessler, Bastian, Roseman, McGwin & Reveille, 2002; Hanly *et al.*, 2010; Jarpa, Babul, Calderón, González, Martínez, Bravo-Zehnder, Henríquez, Jacobelli, González & Massarsdo, 2011; Brey, Holliday, Saklad, Navarrete, Hermosillo-Romo, Stalworth, Valdez, Escalante, Del Rincón, Gronseth, Rhine, Paddila & McGlasson, 2002; Wekking, 1993).

Em um estudo de revisão com o objetivo de verificar a frequência de manifestações do LESNP utilizando os 19 critérios do ACR, León, Henríquez, Calderón & Massardo (2012) encontraram que transtornos de humor, ansiedade e déficits cognitivos são as manifestações neuropsiquiátricas mais relatadas nas pesquisas. De acordo com a revisão, os seis estudos conduzidos em diferentes lugares do mundo apresentam frequências consideráveis de déficits cognitivos na população pesquisada. O país que apresentou o valor mais alto foi a Finlândia (80%), seguidos dos estados do Texas nos EUA (79%) e a cidade de Albuquerque no México (55%). Os autores acrescentam que manifestações neuropsiquiátricas como a convulsão e psicose lúpica são facilmente diagnosticadas e classificadas pelo clínico, mas que os transtornos de humor, ansiedade, cefaleia e comprometimento cognitivo não são tão relatados nas consultas clínicas, pois podem ser confundidos com sintomas de outros quadros clínicos e podem ocorrer quando a doença está inativa.

Apesar do aprimoramento dos estudos sobre as manifestações neuropsiquiátricas do LES, mais especificamente sobre a disfunção cognitiva, verifica-se que ainda há poucas evidências sobre sua fisiopatologia, ou seja, ainda é difícil distinguir se é um fenômeno de outras variáveis como a depressão e ansiedade, o uso de medicamentos e gravidade da doença ou se é reflexo direto de mecanismos etiopatogênicos, como presença de autoanticorpos circulantes dirigidos contra antígenos neuronais (Léon *et al.*, 2012). Uma pesquisa com 123 pacientes lúpicos em que foram avaliados os preditores de disfunção cognitiva em pacientes com LES, os resultados apontaram que a presença de anticorpos antifosfolípeos, uso de prednisona, diabetes, depressão e menor escolaridade se correlacionam positivamente com comprometimento cognitivo (Brey *et al.*, 2002).

De acordo com o American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. (1999) para ser considerada disfunção cognitiva relacionada ao LES, é necessário que pelo menos um de oito grandes domínios cognitivos sejam afetados, são eles: atenção simples (habilidade de registrar e manter informação) e complexa (habilidade de manipular informação e alternar a disposição mental), memória (habilidade de registrar, recordar e reconhecer informação), habilidade visuoespacial (capacidade de analisar, sintetizar e manipular informação visuoespacial), linguagem (habilidade de compreender, repetir e produzir material oral e escrito), raciocínio e resolução de problemas (habilidade de raciocinar e abstrair), velocidade psicomotora (habilidade de rapidamente processar e produzir informação oral e escrita com velocidade manual, destreza e força) e funções executivas (habilidade de planejamento, organização e sequenciamento). Caso uma ou mais medidas no âmbito de um domínio seja afetada, é considerado comprometimento focal e comprometimento multifocal quando dois ou mais domínios são atingidos (Bellini, 2012).

Uma vez que o envolvimento do sistema nervoso central é considerado a terceira maior causa de mortalidade em pacientes com LES e seu aparecimento pode comprometer o funcionamento social, educacional e profissional do sujeito, a investigação clínica de tal fenômeno é imprescindível (Olfat, Al-Mayouf & Muzaffler 2004). Para tal, o ACR (1999) desenvolveu uma bateria psicológica breve que avalia os principais domínios afetados. A intenção do ACR é padronizar as pesquisas e facilitar o diagnóstico ambulatorial, uma vez que todos os testes possuem dados normativos apropriados para idade, escolaridade, sexo e grupo étnico. A bateria psicológica elaborada pelo ACR é composta pelos testes: *North American Adult Reading Test (NART)*; *Digit Symbol Substitution Test*; *Trail Making Test parts A and B (TMT)*; *Stroop Color and Word Test (SCWT)*; *California Verbal Learning Test (CVLT)*; *Rey-O-Osterrieth Complex Figure with delayed recall*; *Letter-number-sequencing (WAIS III)*; *Controlled Oral Association (FAS)*; *Animal Naming e Finger Tapping*. (ACR ad hoc Committee on neuropsychiatric Lupus Nomenclature, 1999).

Devido a falta de estudos estatísticos que comprovam a eficiência e replicabilidade da *ACR-LES Battery* em pacientes lúpicos, Kozora *et al.* (2004), realizaram um estudo de fidedgnidade e validade da mesma comparando seus índices com uma outra bateria psicológica abrangente chamada no artigo como *Cognitive Battery*. A amostra era constituída por 31 pacientes LESNP, 22 pacientes LES e 25 controles saudáveis. Os resultados demonstram que a *ACR-LES Battery* é composta de bons instrumentos para classificação geral de comprometimento cognitivo no LES, no entanto testes abrangentes podem ser úteis na identificação de déficits específicos em LESNP. Sete das 12 medidas da bateria apresentaram índices menores nos pacientes com LES em comparação com os controles. A concordância geral entre disfunção na *ACR Battery* e na *Cognitive Battery* foi de 90%.

O objetivo da presente pesquisa consiste em dar continuidade aos estudos que investigam déficits cognitivos em pacientes LES, LESNP pareados com indivíduos saudáveis

e determinar a frequência e o perfil de disfunção cognitiva dessa população. Supõe-se, assim, que pacientes LESNP apresentem piores resultados comparados aos pacientes LES e indivíduos saudáveis. Hipotetiza-se ainda que os grupos LES e LESNP tenham desempenho inferior quando pareados com sujeitos saudáveis.

3.2 Método

3.2.1 Amostra

Foram convidados a participar do estudo pacientes consecutivos com diagnóstico de LES e/ou LESNP acompanhados e admitidos no ambulatório de Reumatologia do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte, no período de maio de 2013 a julho de 2013. Dessa forma, o grupo clínico é formado pelos Grupo I e II. O Grupo I foi composto por 19 pacientes LES, sendo 18 mulheres (94,7%) e um homem (5,3%), com idades entre 18 e 58 anos (*Média* = 35,47 anos; *DP*= 10,798). O diagnóstico de LES foi firmado por dois reumatologistas preceptores da residência em reumatologia utilizando os critérios do ACR (1997). Já o Grupo II é formado por seis pacientes diagnosticados com LESNP, sendo cinco mulheres (83,3%) e um homem (16,7%), com idades entre 27 e 47 anos (*Média* = 36,33 anos; *DP*= 8,262). O diagnóstico também foi firmado pelos preceptores da residência em reumatologia e seguem os critérios do ACR (1997) para o diagnóstico de LES e a definição das 19 síndromes neuropsiquiátricas classificadas pelo ACR (1999). Nos dois grupos foram definidos como critérios de inclusão: pacientes com hipóteses diagnósticas de LES e/ ou LESNP em acompanhamento rotineiro no ambulatório de reumatologia do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte; pacientes com mais de 18 anos; pacientes com a escolaridade mínima de 4ª série primária e ter condições físicas adequadas para a realização dos testes.

O grupo não clínico ou Grupo III foi constituído por 23 voluntários sadios com idade, distribuição de gênero e escolaridade semelhantes ao grupo de pacientes com LES. Os indivíduos pertenciam à mesma região geográfica dos pacientes (Belo Horizonte e região) e foram recrutados em uma comunidade religiosa. Foram excluídos os sujeitos com escolaridade inferior à 4ª série primária, e aqueles com quaisquer doenças autoimunes ou demais patologias que pudessem dificultar a interpretação adequada dos resultados.

Foram avaliados ao todo 48 sujeitos (Tabela 3), sendo um total de 25 pacientes com LES e LESNP, com idade entre 18 e 58 anos (*Média*=35,58 anos; *DP*=10,133) e 23 indivíduos saudáveis, com idade entre 18 e 58 anos (*Média*=35,58 anos; *DP*=10,405). Nos grupos I e II também foram coletados dados referentes ao tempo de duração da doença, pontuação no *Systemic Lupus Erythematosus Disease Index 2000 (SLEDAI 2K)* e a informação se o paciente está ou esteve em atendimento psiquiátrico nos últimos cinco anos (Tabela 4). O *SLEDAI 2K* é um instrumento que verifica a presença ou ausência de 24 manifestações em vários sistemas orgânicos, incluindo sinais, sintomas e testes laboratoriais. O instrumento utiliza uma pontuação ponderada para órgãos acometidos com maior gravidade, e os escores variam de 0 a 105. Um escore ≥ 8 é considerado como indicador de doença ativa.

Tabela 3

Dados sociodemográficos dos grupos I, II e III

		Grupo I (n=19)	Grupo II (n=6)	Grupo III (n=23)
Sexo	Feminino	18 (94,7%)	05 (83,3%)	21 (91,3%)
	Masculino	01 (5,3%)	01 (16,7%)	02 (8,7%)
Escolaridade	E. Fundamental	06 (31,6%)	01 (16,7%)	05 (21,7%)
	E. Médio	11 (57,9%)	05 (83,3%)	16 (69,6%)
	E. Superior	02 (10,5%)	–	02 (8,7%)
Idade	Idade	35,47 (DP= 10,798)	36,33 (DP=8,262)	35,48 (DP=10,405)
Ocupação Profissional	Sim	08 (42,1%)	02 (33,3%)	21 (91,3%)
	Não	11 (57,9%)	04 (66,7%)	02 (8,7%)
Estado Civil	Solteiro	07 (36,8%)	05 (83,3%)	12 (52,2%)
	Casado	08 (42,1%)	01 (16,7%)	9 (39,1%)
	Separado	04 (21,1%)	–	2 (8,7%)

Nota: Média e Desvio-Padrão da Idade e Frequência (%) dos Participantes divididos nos Grupos I, II e III.

Tabela 4

Tempo de Duração da Doença, Índice de Atividade da Doença (SLEDAI 2K) e Tratamento Psiquiátrico dos Grupos I e II

		Grupo I (n=19)	Grupo II (n=6)
Duração da Doença	menos de 5 anos	05 (26,3%)	01 (16,7%)
	entre 5 e 10 anos	04 (21,1%)	02 (33,3%)
	mais de 10 anos	10 (52,6%)	03 (50%)
SLEDAI (2K)	Inativo ≤ 7	15 (78,9%)	01 (83,3%)
	Ativo ≥ 8	04 (21,1%)	05 (16,7%)
Tratamento Psiquiátrico	Sim	01 (5,3%)	05 (83,3%)
	Não	18 (94,7%)	01 (16,7%)

Nota: Frequência (%) dos Participantes dos Grupos I e II em Relação ao Tempo de Duração da Doença; Índice de Atividade da Doença (SLEDAI 2K); Tratamento Psiquiátrico.

3.2.2 Instrumentos

Foram utilizados como instrumento de triagem dos participantes da pesquisa, questionários com questões sociodemográficas e sobre saúde geral constando os critérios de inclusão/exclusão para os grupos I, II e III (Questionário Grupos I e II – Anexo A) e (Questionário Grupo III – Anexo B), de modo a excluir variáveis confundidoras do estudo, fazem parte dos questionários as questões relativas ao nível socioeconômico, retiradas do Critério de Classificação Econômica Brasil (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa, 2008) e do Questionário de Saúde Geral de Goldberg (David Goldberb – adaptado em 1994 por Pasqualli). Um instrumento para avaliação da atividade da doença, o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI 2K)* (Anexo C), foi aplicado nos grupos I e II. O *SLEDAI 2K* é uma revisão do *SLEDAI* feita no ano de 2000 e apresentou melhor validade discriminativa (Freire, Souto & Ciconelli, 2011).

A avaliação dos domínios cognitivos na população pesquisada consistiu na aplicação de uma bateria de testes psicológicos com duração aproximada de duas horas, composta por testes adaptados para a população adulta brasileira, selecionados a partir da bateria recomendada pelo ACR para avaliação de adultos (*ACR ad hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature, 1999*). Os instrumentos administrados e as funções cognitivas avaliadas estão descritas a seguir:

A) Instrumento para Avaliação da Memória de Trabalho; Raciocínio Abstrato e Funções Executivas

Wisconsin Card Sorting Test (WCST):

O Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) foi desenvolvido por Heaton e colaboradores em 1948 e adaptado no Brasil pela equipe da Professora Jurema Alcides Cunha em 2005 (Heaton et al, 2005). A finalidade do instrumento é examinar as funções executivas: planejamento, flexibilidade do pensamento, memória de trabalho, monitorização e inibição de perseverações em sujeitos com idades entre seis anos e meio a 89 anos de idade. De acordo com Miguel (2005), os estudos de padronização e normatização para a população brasileira são adequados e apresentam bons índices de fidedignidade e validade.

O teste é composto de dois baralhos idênticos com 64 cartas-resposta cada e quatro cartas-estímulo, fornecendo escores quanto aos acertos, assim como apontando fontes de dificuldade na tarefa. Dessa forma, a atribuição do escore é realizada em folha própria dividida em várias dimensões. As quatro cartas-estímulos são expostas na mesa diante do testando e as 128 cartas-resposta são entregues ao sujeito para que ele as coloque abaixo das cartas-estímulos, fazendo um pareamento que busque uma correta classificação mediante *feedback* recebido do avaliador. O examinador deve ficar atento para que não viole a integridade do WCST, fornecendo qualquer indicação dos princípios de classificação (categorias) ou da natureza das mudanças de uma categoria para a próxima. A primeira categoria de classificação é COR, seguido de FORMA e por último, NÚMERO. Depois de dez respostas corretas consecutivas, as categorias mudam de acordo com a ordem COR, FORMA e NÚMERO. O teste continua até que o sujeito tenha completado seis categorias ou até as cartas-resposta acabarem. O WCST não tem tempo limitado.

Para a presente pesquisa, foram consideradas os escores brutos das dimensões: Número de Ensaios Administrados (o valor máximo é 128, porém o sujeito com melhor desempenho tende a utilizar menos ensaios para completar as seis categorias do teste); Número Total Correto; Número Total de Erros; Respostas Perseverativas (acontece quando o sujeito persiste em responder a uma característica do estímulo que pode estar correta ou incorreta); Erros

Perseverativos (resposta a uma característica do estímulo incorreta); Erros Não-perseverativos (a resposta não equivale ao princípio de classificação correto vigente); Respostas de Nível Conceitual (equivale a todas as respostas consecutivas que ocorreram em cursos de três ou mais) e Número de Categorias Completadas (equivale a cada sequência de dez pareamentos corretos consecutivos com a categoria critério de classificação).

B) Instrumento para avaliação da Linguagem; Memória de Curto-Prazo; Memória de Trabalho e Linguagem

Wechsler Adult Intelligence Scale III (WAIS):

Cunha (2000) aponta que o teste *WAIS III* é um importante instrumento de avaliação do quociente intelectual, sendo muito valioso quando utilizado no diagnóstico e identificação de habilidades cognitivas. Publicado em 1997, por David Wechsler e adaptado em 2004 para a população brasileira por Elizabeth Nascimento, a escala *WAIS III* compreende 14 subtestes, porém neste estudo foram utilizados os subtestes “Dígitos Ordem Direta” e “Dígitos Ordem Indireta”. O subteste “Dígitos” consiste na apresentação oral de uma série de sequências numéricas que devem ser repetidas literalmente, em ordem direta e inversa. E também, o subteste “Compreensão” onde o participante deverá responder, oralmente, a uma série de questões que exigem soluções para problemas cotidianos ou entendimento de regras e conceitos sociais. Para a correção do subteste Dígitos Ordem Direta e Inversa foram considerados o número de respostas corretas para cada ordem e o total de acertos nas duas sequências. Já no subteste Compreensão, foram distribuídos 0,1 e 2 pontos para cada resposta de acordo com as instruções do manual.

C) Instrumento para Avaliação da Atenção Sustentada e Dividida

Teste das Trilhas Coloridas (TTC) Forma 1 e Forma 2:

O Teste de Trilhas Coloridas (TTC) é a adaptação brasileira do *Color Trails Test* (CTT). É indicado para indivíduos de 18 a 86 anos e avalia a percepção visual, orientação espacial, atenção seletiva e atenção sustentada. Sant`ana et al (2010) relatam bons resultados de precisão sobre as principais medidas do TTC investigadas através do coeficiente de correlação de Spearman, incluindo o tempo de execução e número de avisos, com boa estabilidade temporal. A amostra do estudo foi composta por 90 participantes, com idades entre 19 e 79 anos (*Média* =43,87; *DP* =16,32), sendo 56 mulheres (62,20%) e 34 homens (37,40%).

Para a aplicação da Forma 1 do TTC, o examinando é instruído a traçar rapidamente uma linha que ligue os círculos numerados de um a 25, na ordem correta. Já na Forma 2, o sujeito também é instruído a traçar rapidamente uma linha entre os círculos numerados, porém deve obedecer à sequencia dos números alternando entre as cores rosa e amarelo. Nas duas formas o examinado é orientado a realizar a tarefa o mais rápido possível, sem cometer erros. Os sujeitos passam por pequenos treinamentos antes de iniciarem o teste. O examinador deve ficar atento ao cronometro e as anotações no protocolo de resposta.

Para avaliar as dimensões da atenção nos grupos I, II e III, foram utilizadas as formas 1 e 2 do TCC. Os escores brutos considerados na população pesquisada se referem ao tempo em minutos que o sujeito leva para completar a tarefa, ou seja, valores menores apontam melhor desempenho. Os escores de erro, aviso e quase erro não foram considerados por serem experimentais, já que na amostra normativa as ocorrências desses comportamentos foram relativamente raras.

D) Instrumento para Avaliação da Habilidade Visuoespacial

Figuras Complexas de Rey – Figura A:

Figuras Complexas de Rey é um teste destinado a avaliar a percepção visual e a elaboração dessa percepção, o planejamento e desenvolvimento de estratégias assim como a atividade de memorização visual. Seu objetivo é verificar o modo como o sujeito apreende os dados perceptivos que lhe são apresentados e o que foi conservado espontaneamente pela memória (Rey, 1999). De acordo com Oliveira, Rigoni, Andretta & Moraes (2004), a adaptação brasileira do Teste Figuras Complexas de Rey apresentou bons resultados. A amostra do estudo foi composta por 501 sujeitos dos dois sexos, com idades entre cinco e 65 anos. Obtiveram valores de consistência interna através do coeficiente alfa de Cronbach de 0,86 e medidas de fidedignidade pelo método de teste-reteste com $p = 0,76$.

Para a aplicação do Teste das Figuras Complexas de Rey – Forma A, é entregue ao sujeito uma folha de papel em branco, sem pautas, seis lápis de cores diferentes e a figura. Pede-se para o indivíduo copiar na folha branca, o mais exato que conseguir, a figura apresentada. Os lápis coloridos são entregues ao examinado e trocados a medida que o desenho for evoluindo. O tempo é ilimitado, porém o examinador deve cronometrar o mesmo. Após o encerramento da cópia e recolhimento do material utilizado, faz-se uma pequena pausa que não ultrapasse três minutos e entrega uma outra folha branca para o examinado. O sujeito será convidado a desenhar de memória a figura copiada anteriormente.

Os grupos I, II e III foram submetidos ao teste de cópia e de reprodução de figuras complexas de Rey (Forma A). A correção do teste foi realizada em protocolo específico através do cálculo dos escores brutos advindos da avaliação da exatidão da cópia dividida em

18 unidades pontuadas como corretas, deformadas ou incompletas e irreconhecível ou ausente. Indivíduos com melhor desempenho apresentam escores brutos altos (0 – 36).

3.2.3 Procedimentos

A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e autorizada pelo médico coordenador do ambulatório de reumatologia do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte. Após a execução deste procedimento, deu-se início à etapa de recrutamento de participantes, que foi realizada no Ambulatório de Reumatologia do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte.

Os participantes dos grupos I e II foram abordados na instituição e convidados a participar da pesquisa, sendo informados sobre a natureza do estudo. O consentimento dos participantes foi documentado por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo D). Após o consentimento foi realizada a coleta dos dados. Já os participantes do grupo III foram convidados a participar do estudo através de avisos no mural de uma instituição religiosa e foram seguidos os mesmos procedimentos éticos adotados com os grupos I e II, sendo a pesquisa realizada após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo E).

3.2.4 Análises

As comparações entre os três grupos foram realizadas com Análises de Variância não paramétricas de Kruskal-Wallis e testes a posteriori de Mann-Whitney. Para as análises de correlações foram utilizadas Correlações de Spearman. O nível de significância utilizado foi de $p < 0,05$.

3.3 Resultados

Com o objetivo de testar as diferenças entre os grupos LES, LESNP e Saudável, foram realizadas, inicialmente, testes não paramétricos de Kruskal-Wallis. Os resultados apresentados nas tabelas abaixo demonstram quais variáveis dos testes *Wisconsin*, *WAIS* (Dígitos e Compreensão), Teste das Trilhas Coloridas e Teste das Figuras Complexas de Rey apresentaram diferenças significativas. Quando os resultados de Kruskal-Wallis apresentaram diferenças significativas, testes subsequentes de Mann-Whitney foram utilizados para encontrar em quais grupos as diferenças foram apontadas.

A comparação entre os grupos clínicos e o não clínico para o Teste *Wisconsin* de classificação de cartas está descrita na Tabela 5. Com exceção da categoria “erros não perseverativos”, houve diferença significativa em todas as análises. As comparações entre grupos não apontou nenhuma diferença significativa do desempenho no Teste de *Wisconsin* entre os Grupos I (LES) e II (LESNP). Comparando com o Grupo III (saudáveis), os pacientes com LES apresentaram desempenho reduzido em todas as sete categorias analisadas (número de ensaios administrados, número total correto, número total de erros, respostas perseverativas, erros perseverativos, respostas de nível conceitual e número de categorias completadas). Por outro lado, os pacientes com LESNP tiveram desempenho significativamente menor do que os saudáveis em cinco categorias estudadas (número total correto, número total de erros, respostas perseverativas, erros perseverativos, respostas de nível conceitual).

Tabela 5

Estatísticas descritivas Separadas por Grupos, Testes de Kruskal-Wallis e de Mann-whitney em Relação ao Teste Wisconsin

Variáveis	Grupos			Testes de Diferenças entre Grupos		
	G1 (LES) M (DP); Med	G2 (LESNP) M (DP); Med	G3 (Saudáveis) M (DP); Med	Kruskal-Wallis	Mann-Whitney	
				<i>K</i>	(Comparações Post-hoc à posteriori)	
					G1 vs. G2 <i>Z</i>	G1 vs. G3 <i>Z</i>
Número de Ensaios	126,21	123,00	117,30			
Administrados	(5,85); 128	(12,25); 128	(15,06); 128	6,29*	52,50 ns	141,50** 50,50 ns

Número Total Correto	58,59	65,67	79,17				
	(14,88);	(13,79)	(10,27)				
	58	67,50	80,00	17,28***	43,50 ns	60,50***	28,50*
Número Total de Erros	66,32	57,33	38,13				
	(17,91)	(18,55)	(13,28)	21,24***	39,50 ns	43,00***	25,50**
	70,00	58,00	39,00				
Respostas	58,26	51,83	25,65				
Perseverativas	(28,94)	(22,76)	(10,29)	21,15***	49,00ns	46,50***	19,00**
	57,00	50,00	26,00				
Erros Perseverativos	45,00	37,83	19,35				
	(22,47)	(17,01)	(7,80)	21,60***	44,50 ns	46,00***	18,00**
	43,00	36,00	18,00				

Erros	não	20,26	16,00	12,78			
perseverativos		(15,04)	(4,27)	(7,06)	4,036 ns	–	–
		22,00	16,50	13,00			
Respostas de	Nível	41,89	49,67	65,96			
Conceitual		(18,81)	(20,79)	(12,08)	17,45***	40,50 ns	59,00**
		45,00	53,00	66,00			30,50*
Número de Categorias		2,84	3,50	4,83			
Completadas		(1,74)	(2,07)	(1,37)	12,49**	43,00 ns	84,00**
		3,00	3,50	5,00			40,00 ns

Nota: M – Média; DP – Desvio-padrão; MD – mediana. Em negrito, variáveis que tiveram diferenças significativas (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$).

Os resultados das comparações dos escores dos subtestes do WAIS (Dígitos Ordem Direta e Ordem Indireta e Compreensão), Teste das Trilhas Coloridas e Figuras Complexas de Rey estão descritas na Tabela 6. As análises com o teste de kruskal-Wallis apontaram diferenças significativas em todas as comparações, com exceção do Teste das Trilhas Coloridas Forma 1. Análises posteriores mostram que os grupos de pacientes LES e LESNP apresentaram um reduzido desempenho significativo em relação ao grupo não clínico nas seguintes tarefas: Subteste Dígitos Ordem Direta (*WAIS*), Subteste Dígitos Ordem Inversa (*WAIS*), Total de acerto do Subteste Dígitos Ordem Direta + Ordem Inversa (*WAIS*), Subteste Compreensão (*WAIS*), Teste das Trilhas Coloridas Forma 2, Cópia das Figuras Complexas de Rey e Memória das Figuras Complexas de Rey. Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos de pacientes com LES e LESNP.

Tabela 6

Estatísticas descritivas Separadas por Grupos, Testes de Kruskal-Wallis e de Mann-whitney em Relação aos Testes: WAIS (Dígitos OD e OI / Compreensão); Teste das Trilhas Coloridas e Figuras Complexas de Rey.

Variáveis	Grupos			Testes de Diferenças entre Grupos			
	G1 (LES) M (DP); Med	G2 (LESNP) M (DP); Med	G3 (Saudáveis) M (DP); Med	Kruskal-Wallis	Mann-Whitney		
				<i>K</i>	(Comparações Post-hoc à posteriori)		
					G1 vs. G2	G1 vs. G3	G2 vs. G3
				<i>Z</i>	<i>Z</i>	<i>Z</i>	
Dígitos Ordem Direta	5,26 (2,77); 5,00	4,33 (2,87); 5,00	8,43 (2,39); 9,00	14,09**	50,50 ns	93,50**	16,00*
Dígitos Ordem Inversa	2,79 (1,40); 3,00	2,67 (1,51) 3,00	5,35 (1,69) 5,00	21,04***	56,50 ns	53,50***	16,00*

Dígitos	Total	Ordem	8,05	7,00	13,78				
Direta	+	Ordem	(3,73)	(4,24)	(3,18)	21,81***	49,50 ns	50,50***	12,00**
Inversa			8,00	7,50	15,00				
Compreensão			6,32	6,50	14,96				
			(4,46)	(2,81)	(6,25)	20,09***	50,00ns	54,00***	17,00**
			4,00	7,00	16,00				
Teste	das	Trilhas	85,95	66,50	68,65				
Coloridas	Forma 1		(40,30)	(27,30)	(34,37)	4,57 ns	–	–	–
			73,00	56,00	53,00				
Teste	das	Trilhas	156,00	141,00	102,91				
Coloridas	Forma 2		(48,65)	(55,25)	(52,22)	13,54***	40,00 ns	81,50***	31,00*
			154,00	129,00	84,00				

Figuras Complexas de	17,34	22,17	30,91				
Rey Cópia	(48,65)	(7,81)	(5,95)	19,47***	39,00 ns	56,50***	20,00**
	15,00	23,25	33,00				
Figuras Complexas de	4,16	10,58	20,22				
Rey Memória	(4,98)	(7,09)	(9,33)	24,62***	23,00*	34,00***	24,50**
	2,00	10,25	21,00				

Nota: M – Média; DP – Desvio-padrão; MD – mediana. Em negrito, variáveis que tiveram diferenças significativas (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$).

3.4 Discussão

Pesquisas veem mostrando que pacientes LES e LESNP apresentam desempenho inferior quando comparados com grupos saudáveis em pelo menos uma das tarefas que avaliam Atenção, Memória, Linguagem, Habilidade Visuoespacial e Funções Executivas (Emori *et al.*, 2005; Hanly *et al.*, 2010; Kozora *et al.*, 1996; Kozora *et al.*, 2008; Monastero *et al.*, 2001; Melo & Da-Silva, 2012; Nomicka-Sauer *et al.*, 2012). No entanto, devido ao baixo número de estudos empíricos encontrados na literatura, a presente investigação teve como objetivo avaliar a presença de déficits cognitivos nesse grupo de pacientes e comparar seu desempenho com o de sujeitos saudáveis. Em consonância com o estudo de Monastero *et al.* (2001) não foi encontrada diferença significativa entre o desempenho cognitivo dos grupos LES e LESNP. Por outro lado, houve diferenças expressivas entre os grupos LES, LESNP e sujeitos saudáveis na grande maioria dos testes aplicados.

Os resultados da presente pesquisa apontam que pacientes com LES e LESNP apresentaram desempenho inferior ao grupo não clínico nas tarefas que exigem atenção dividida, memória de curto-prazo, memória de trabalho, raciocínio abstrato, linguagem, funções executivas e habilidade visuoespacial. No entanto, o grupo LES tem melhor desempenho comparado ao grupo LESNP apenas em uma tarefa que envolve memória de curto-prazo e memória de trabalho, porém a diferença entre os grupos não é significativa.

Os achados da presente pesquisa somam-se às crescentes evidências da existência de comprometimento cognitivo em pacientes com LES / LESNP sem queixas ou com doença inativa (Emori *et al.*, 2005; Hanly *et al.*, 2010; Kozora *et al.*, 1996; Kozora *et al.*, 2008; Monastero *et al.*, 2001; Melo & Da-Silva 2012; Nowicka-Sauer *et al.*, 2012). Sugere-se assim que a investigação dos processos cognitivos seja feita com mais frequência e que medidas de

promoção e prevenção possam ser tomadas para a redução de danos na cognição de pacientes LES / LESNP.

Destaca-se, ainda, a ausência de diferenças significativas entre o grupo LES e LESNP. Este achado aponta para a noção de que o comprometimento cognitivo pode ser encontrado em pacientes sem outras manifestações neuropsiquiátricas aparentes, ou seja, os pacientes LES que apresentaram desempenho inferior em um ou mais testes deveriam ser classificados também como LESNP. Uma vez que o ACR (1999) identificou e descreveu as 19 síndromes neuropsiquiátricas presentes no LES e a disfunção cognitiva era uma delas, os pacientes LES prejudicados em alguma tarefa são na verdade, pacientes LESNP ainda não diagnosticados pelo clínico.

A hipótese levantada no presente estudo era de que, caso houvesse déficits cognitivos nos pacientes LES e LESNP, estes déficits se manifestariam mais nos pacientes com relato de outras manifestações neuropsiquiátricas e diagnóstico de LESNP. Esta hipótese se devia à prevalência significativamente maior de comprometimento cognitivo nos pacientes LESNP. Supunha-se, assim, que o grupo LES apresentasse desempenho significativamente superior ao grupo LESNP e significativamente inferior ao grupo não clínico. Entretanto, esta suposição não encontrou sustentação empírica no que diz respeito às diferenças não significativas do desempenho entre o grupo clínico.

Não obstante, o presente estudo apresenta como limitação o tamanho amostral, principalmente no que se refere ao grupo LESNP, devido à maior dificuldade de adesão desta amostra na pesquisa. Sendo assim, esta seria uma possível explicação da ausência de diferença significativa entre os grupos clínicos.

As variáveis sociodemográficas do estudo também chamam a atenção no que se refere ao tempo de duração da doença, atividade da doença e ocupação profissional. Os grupos LES e LESNP possuem 52,6% e 50% da amostra respectivamente, com doença em curso há mais

de dez anos. Por outro lado, 78,9% dos pacientes LES e 83,3% dos pacientes LESNP apresentavam doença inativa no momento da coleta. Em relação à frequência de ocupação profissional, é grande o número de pacientes que não exercem nenhuma atividade remunerada (57,9% LES; 66,7% LESNP) quando comparados com o grupo não clínico (8,7%). Sendo assim, pode-se hipotetizar que o comprometimento cognitivo do lúpus pode estar relacionado ao tempo de doença e que tais déficits podem estar presentes mesmo com a doença inativa. Em relação às atividades remuneradas, uma das possibilidades da não inserção no mercado de trabalho do grupo clínico poderia ser além do preconceito e de algumas manifestações deixarem o sujeito incapacitante, o fato dos processos cognitivos básicos estarem prejudicados ou com desempenho abaixo do esperado para a população nas mesmas condições sociodemográficas.

Na mesma direção, um estudo realizado em Nova Iorque com uma amostra de pacientes LES e Esclerose Múltipla, comparou comprometimento psicológico e formação profissional nesse grupo de pacientes, os resultados apontaram que déficits em funções executivas são preditivos de formação profissional restrita e dificuldades de inserção no mercado de trabalho (Covey, Shucard, Shucard, Stegen & Benedict, 2012).

Há suporte consistente na literatura sobre a presença de déficits cognitivos na amostra pesquisada, mas divergências em relação aos processos cognitivos avaliados e testes neuropsicológicos utilizados, tornando assim a interpretação de diferentes resultados uma tarefa complexa (Emori *et al.*, 2005; Hanly *et al.*, 2010; Kozora *et al.*, 1996; Kozora *et al.*, 2008; Monastero *et al.*, 2001; Melo & Da-Silva 2012; Nowicka-Sauer *et al.*, 2012). Os resultados do presente estudo, por sua vez, apontam déficits cognitivos nos processos de memória de trabalho, memória de curto-prazo, linguagem, funções executivas, atenção sustentada, raciocínio abstrato e habilidade visuoespacial em pacientes com LES e LESNP quando comparados com sujeitos saudáveis. Os testes utilizados para a verificação dos

processos cognitivos foram selecionados com base nos critérios estabelecidos pelo ACR (1999), na tentativa de manter fidedigna a investigação psicológica para ser possível a interpretação dos resultados quando comparados com outras pesquisas sobre o mesmo assunto.

Com base nisto, alguns enfoques de pesquisas futuras merecem destaque. Primeiramente, seriam interessantes estudos longitudinais, uma vez que o estudo transversal não permite avaliar através do tempo a influência de variáveis que podem afetar o desempenho cognitivo. Esta é uma limitação do presente estudo, visto que estudos longitudinais são requeridos para uma melhor compreensão dos déficits cognitivos. Além disso, as dificuldades de todas as pesquisas utilizarem a mesma bateria psicológica torna-se um empecilho à comparabilidade dos estudos. Outro fator importante é a utilização de amostra aleatória para controle das variáveis socioeconômicas, o que não foi possível nesse estudo, onde foi utilizada amostra de conveniência. Apesar dessas limitações, os resultados da presente pesquisa são coerentes com os achados de outras pesquisas internacionais e um acréscimo para a literatura nacional, uma vez que este estudo é um dos poucos a investigar processos cognitivos em pacientes LES / LESNP e comparar com indivíduos saudáveis. Reitera-se a publicação de novas pesquisas que visam à investigação psicológica com baterias padronizadas, viabilizando a comparação dos estudos entre as populações LES / LESNP.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o intuito de aprofundar o estudo sobre déficits cognitivos em pacientes com LES e LESNP, a presente pesquisa buscou primeiramente a elucidação da literatura existente sobre o tema. Tal revisão se propôs a investigar os achados a respeito da existência de déficits cognitivos em pacientes LES e LESNP.

Diante da revisão dos estudos existentes, foram identificados possíveis caminhos de pesquisa, que permitissem lançar luz sobre o tema em questão. Uma das possibilidades elencadas seria o desenvolvimento de mais estudos empíricos que avaliassem os processos cognitivos classificados pelo ACR (1999) através de uma bateria psicológica que também respeitasse os critérios estabelecidos pela entidade. Isto permitiria comparar a existência de diferenças entre os pacientes LES e LESNP quando avaliados os processos cognitivos e também em relação aos indivíduos saudáveis com as mesmas características sociodemográficas.

Com base nas constatações e hipóteses de pesquisa expostas na revisão da literatura, foi conduzido um estudo empírico comparativo. Este visava avaliar a presença de déficits cognitivos, mais especificamente, atenção, memória, linguagem, habilidade visuoespacial e funções executivas em pacientes LES, LESNP e sujeitos saudáveis. Através das avaliações psicológicas nos grupos clínicos e não clínico foi possível observar a existência de comprometimento cognitivo associado aos grupos LES e LESNP quando comparados com sujeitos saudáveis.

Assim, por se tratar de uma amostra pequena, as associações e correlações ficam prejudicadas, não podendo ser extrapoladas a toda população de pacientes LES e LESNP. Porém, pretende-se alertar os profissionais que estão envolvidos no tratamento de pacientes LES e LESNP quanto à presença de déficits cognitivos nos processos de atenção sustentada, memória de trabalho, memória de curto-prazo, raciocínio abstrato, habilidade visuoespacial, linguagem e funções executivas. Assim sendo, é possível concluir que o comprometimento cognitivo da população pesquisada implica o envolvimento de domínios complexos e os resultados devem ser avaliados com cautela, uma vez que as variáveis: duração da doença, nível de atividade, idade e escolaridade devem ser consideradas em futuras avaliações.

REFERÊNCIAS

- Ainiala, H., Hietaharju, A., Loukkola, J., Peltola, J., Korpela, M., Metsanoja, R. & Auvinen, A. (2001). Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis Rheumatism*, 45(5), 419-23.
- Alarcón, G. S., Cianfrini L, Bradley L. A., Sanchez M. L., Brooks K., Friedman A. W., Baethge B. A., Fessler B. J., Bastian H. M., Roseman J. M., McGwin G. Jr., Reveille J. D. (2002). Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups x Measuring cognitive impairment with the cognitive symptoms inventory. *Arthritis and Rheumatism*. 47(3), 310-9. Recuperado em 07 julho de 2012, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12115162>.
- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. (1999). The American College of Rheumatology Nomenclature and Case Definitions for Neuropsychiatric Lupus Syndrome. *Arthritis Rheum*, 42 (1), 599-608.
- Appenzeller S., Cendes F., Costallat L. T. (2009, May). Cognitive impairment and employment status in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *Arthritis and Rheumatism*. 61(5),680-7. Recuperado em 7 julho de 2012, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19405004>.
- Associação Brasileira de Pesquisa (2008). Critério de Classificação Econômica Brasil. Recuperado em 12 julho de 2012, de http://www.abep.org/codigosguias/Criterio_Brasil_2008.pdf.
- Bezerra E. L. M. , Vilar M. J. P., Barbosa O. F. C., Santos S. Q., Castro M. A., Trindade M. C., Sato E. I. (2005). Lúpus eritematoso sistêmico (LES): perfil clínico-laboratorial dos pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN-Natal/Brasil) e índice de dano nos pacientes com diagnóstico recente. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 45(6), 339-342. Recuperado em 9 julho de 2012, de http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0482-50042005000600002&script=sci_arttext.
- Borba E. F., Latorre L. C., Brenol J. C. T., Kayser C., Silva N. A., Zimmermann A. F., Pádua, P. M., Costallat L. T. L., Bonfá E., Sato, E. I. (2008). Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 48 (4),196-207. Recuperado em 9 julho de 2012, de <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v48n4/v48n4a02.pdf>.

- Brey, R., Holliday, S., Saklad, A., Navarrete, M., Hermosillo-Romo, D., Stalworth, C., Valdez, C., Escalante, A., Del Rincón, I., Gronseth, G., Rhine, C., Paddila, P. & McGlasson, D. (2002). Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology*, 58(8), 1214-20.
- Conti F, Alessandri C, Perricone C, Scrivo R, Rezai S, Ceccarelli F, Spinelli FR, Ortona E, Marianetti M, Mina C, Valesini G. (2012, March). Neurocognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies, disease activity and chronic damage. *PLoS One*. 7 (3), 33824. Recuperado em 7 julho de 2012, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22461897>.
- Covey T. J., Shucard J. L., Shucard D. W., Stegen S., Benedict R. H. (2012, May). Comparison of neuropsychological impairment and vocational outcomes in systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis patients. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*. 18(3), 530-40. Recuperado em 7 julho de 2012, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22410107>.
- Cunha, J. P. P., Takeda, S. Y. & Skare, T. L. (2011). Estudo da prevalência de distúrbios neuropsiquiátricos em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e sua associação com manifestações clínicas e perfil de autoanticorpos. *Revista do Médico Residente*, 13(2), 86-96.
- Cunha, Jurema Alcides. (2000). *Psicodiagnóstico –V*. Porto Alegre: Artmed.
- Dellavance, A. & Andrade, L. E. C. (2007). Como interpretar e valorizar adequadamente o teste de anticorpos antinúcleo. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 43(3), 157-168.
- Emori, A., Matsushima, E., Aihara, O., Ohta, K., Koike, R., Miyasaka, N. & Kato, M. (2005). Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Psychiatric Clinic Neuroscience*, 59(5), 584-9. Recuperado em 03 de agosto de 2013, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16194262>.
- Freire, E. A. M., Souto, L. M. & Ciconelli, R. M. (2011). Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 51(1), 75-80.
- Gladman, D. D. (2004). Epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Lahita R.G. *Systemic lupus erythematosus*. Academic Press, 30(4), 697-715.

- Hanly, J. G., Omisade, A., Su, L., Farewell, V. & Fisk, J. D. (2010). Assessment of cognitive function in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and multiple sclerosis by computerized neuropsychological tests. *Arthritis Rheumatism*, 65(5), 1478-86. Recuperado em 03 de agosto de 2013, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20155829>.
- Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G.G., Curtiss, G. (2005). Teste Wisconsin de Classificação de Cartas: manual revisado e ampliado; adaptação e padronização brasileira Jurema Alcides Cunha et al. (2005). São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Jarpa, E., Babul, M., Calderón, J., González, M., Martínez, M., Bravo-Zehnder, M., Henríquez, C., Jacobelli, S., González, A. & Massardo, L. (2011). Common mental disorders and psychological distress in systemic lupus erythematosus are not associated with disease activity. *Lupus*, 20(1), 58-66.
- Katz P., Julian L., Tonner M. C., Yazdany J., Trupin L., Yelin E., Criswell L. A. (2012, April). Physical activity, obesity, and cognitive impairment among women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*, 64(4), 502-10. Recuperado em 7 julho de 2012, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22337564>.
- Kozora, E., Ellison, M. C. & West, S. (2004). Reliability and validity of the proposed American College of Rheumatology neuropsychological battery for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatism*, 51(1), 810-18.
- Kozora, E., Hanly, J. G., Lapteva, L. & Filley, C. M. (2008). Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: past, present and future. *Arthritis Rheumatism*, 58(11), 3286-98. Recuperado em 03 de agosto de 2013, de <http://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.23991>.
- Kozora, E., Thompson, L. L., West, S. G. & Kotzin B. L. (1996). Analysis of cognitive psychological deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheumatism*, 39(12), 2035-45. Recuperado em 03 de agosto de 2013, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8961909>.
- Kozora, E., West, S., Maier, S. F., Filley, C. M., Arciniegas, D. B., Brown, M., Miller, D., Grimm, A. & Zhang, L. (2010). Antibodies against N-methyl-D-Aspartate receptors in patients with systemic lupus erythematosus without major neuropsychiatric syndromes. *Journal of Neurological Sciences*. 29, 87-91. Recuperado em 7 julho de 2012, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21338548>.
- Léon, T., Henríquez, C., Calderón, J. & Massardo, L. (2012). Actualización en lupus neuropsiquiátrico con énfasis en déficit cognitivo. *Revista Médica do Chile*, 140, 1333-41.

- Mak A., Ren T., Fu E. H., Cheak A. A., Ho R. C. (2012). A prospective functional MRI study for executive function in patients with systemic lupus erythematosus without neuropsychiatric symptoms. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 41(6), 849-58. Recuperado em 7 julho de 2012, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22221909>.
- Mallavarapu, R. K., & Grimsley, E. M. (2007) The history of lupus erythematosus. *Southern Medical Journal*, 100 (9), 896-8.
- Maneeton B., Maneeton N., Louthrenoo W. (2010). Cognitive deficit in patients with systemic lupus erythematosus. *Asian Pacific Journal Allergy Immunology*, 28(1), 77-83. Recuperado em 7 julho de 2012, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20527520>.
- Meinão, I. M. & Sato, E. I. (2008). Late onset systemic lupus erythematosus. *Einstein*. 6 (1), 40-57.
- Melo, L. F. & Da-Silva, S. L. (2012). Análise neuropsicológica de distúrbios cognitivos em pacientes com fibromialgia, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 52(2), 181-188. Recuperado em 03 de agosto de 2013, de <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sciarttex&pid=S0482-50042012000200003>.
- Miguel F. K. (2005). Teste Wisconsin de Classificação de Cartas. *Avaliação Psicológica*, 4 (2), 203-204.
- Miniño, M. (2008). Índice de actividad lúpica y tratamiento del lupus eritematoso en dermatología. *Dermatología Revista Mexico*, 52(1), 20-28.
- Monastero, R., Bettini, P., Zotto, E., Cottini, E., Tincani, A., Balestrieri, G., Cattaneo, R., Camrada, R., Vignolo, L. & Padovani, A. (2001). Prevalence pattern of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *Journal neurology Science*, 184(1), 33-9. Recuperado em 03 de agosto de 2013, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11231030>.
- Muscal E., Bloom D. R., Hunter J. V., Myones B. L. (2010). Neurocognitive deficits and neuroimaging abnormalities are prevalent in children with lupus: clinical and research experiences at a US pediatric institution. *Lupus*, 19(3), 268-79. Recuperado em 07 julho de 2012, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20026519>.
- Neves, D. A. (2006). Ciência da informação e cognição humana: uma abordagem do processamento da informação. *Ciência da Informação*, 35 (1), 39-44.

- Nomicka-Sauer, K., Czuszyńska, Z., Majkiewicz, M., Smolenska, Z., Jarmoszewicz, K., Olensiska, M. & Siebert, J. (2012). Neuropsychological assessment in mixed connective tissue disease: comparison with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 21(9), 927-33. Recuperado em 03 de agosto de 2013, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22433916>.
- Olfat, M., Al-Mayouf, S. M., Muzaffer, M. A. (2004). Pattern of neuropsychiatric manifestations and outcome in juvenile systemic lupus erythematosus. *Clinic Rheumatology*, 23(5), 395-9.
- Oliveira, M.S.; Rigoni, M.S. (2010). Figuras Complexas de Rey: Teste de Cópia e de Reprodução de Memória de Figuras Geométricas Complexas. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Oliveira, M.S.; Rigoni M.S.; Andretta I. & Moraes, J.F. (2004). Validação do Teste Figuras Complexas de Rey na população brasileira. *Avaliação Psicológica*, 3 (1), 33-38.
- Rampudda, M., Marson, P. & Pasero G. (2009). Le principali tappe nella storia del lupus eritematoso sistemico: The main stages in the history of systemic lupus erythematosus. *Reumatismo*, 61(2), 145-152.
- Rey, A. (1999). Teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas: Manual. São Paulo, Casa do Psicólogo
- Ruiz, M. (1988). Lúpus Eritematoso Sistêmico: El lupus através del tiempo. *Acta Médica Colombiana*, 13 (4), 263 – 81.
- Salas, M. H. & Amatller, M. A. (2004). Lupus eritematoso sistêmico. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*, 43 (1),44-45.
- Sant' Ana I. R., Pacanaro S. V., Rossetti M. O., Leme I. F. A. S., Castro N. R., Güntert C. M., Miotto E. C., Lucia M. C. S. (2010). Color Trails Test: a Brazilian normative sample. *Psychology and Neuroscience*, 3 (1), 93-99.
- Sato, Emilia Inoue. (2008). Lúpus eritematoso sistêmico. *Jornal Eletrônico da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto*, 4(12), 20-24.

- Scofield, R. H. & Oates, J. (2009). The place of William Osler in the description of systemic lupus erythematosus. *The American Journal of the Medical Sciences*, 338 (5), 409-12.
- Sociedade Brasileira de Reumatologia SBR. (2006). Lúpus eritematoso sistêmico: acometimento cutâneo/articular. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 52 (6), 384-386.
- Sociedade Brasileira de Reumatologia SBR. (2012). Tratamento do Acometimento Sistêmico: Lupus Eritematoso Sistêmico. Cartilha da SBR, Recuperado em 7 julho de 2012, de <http://www.reumatologia.com.br/index.asp?Pagina=reumatologia/principaisDoencasEorientacoesPacienteResultados.asp>.
- Vargas, K. S. & Romano, M. A. (2009). Lúpus Eritematoso Sistêmico: aspectos epidemiológicos e diagnóstico. *Revista Salus*, 3(1), 15-22.
- Vieira, W. P., Pinheiro, M. N. A., Sampaio, A. X. C., Callado, C. M., Vieira, R. M. R. A. & Callado, M. R. M. (2008). Análise de prevalência e evolução das manifestações neuropsiquiátricas moderadas e graves em pacientes com lupus eritematoso sistêmico internados no serviço de reumatologia do hospital geral de Fortaleza. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 48 (3), p. 141 – 150.
- Vogel A., Bhattacharya S., Larsen J. L., Jacobsen S. (2011). Do subjective cognitive complaints correlate with cognitive impairment in systemic lupus erythematosus? A Danish outpatient study. *Lupus*, 20 (1), 35-43. Recuperado em 7 julho de 2012, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233148>.
- Wallace, D. J. & Lyon, I. (1999). Pierre Cazenave and the first detailed modern description of lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 28(5),305-13.
- Wekking, E. M. Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: an update. *Psychosomatic Medicine*, 55(2), 219-28.
- Williams T. S., Aranow C., Ross G. S., Barsdorf A., Imundo L. F., Eichenfield A. H., Kahn P. J., Diamond B., Levy D. M. (2011, August). Neurocognitive impairment in childhood-onset systemic lupus erythematosus: measurement issues in diagnosis. *Arthritis Care and Research*, 63(8), 1178-87. Recuperado em 7 julho, 2012, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21560254>.

ANEXO A – Questionário de Dados Demográficos: Grupos I e II

Nome: _____

Telefones: () _____ - _____ ou () _____ - _____

Sexo: () Masculino () Feminino

Idade: _____ Estado civil: _____ Escolaridade: _____

Você trabalha? () Sim Qual sua profissão? _____
() Não

Quem mora com você em sua casa?

() Cônjuge () Filhos. Quantos? _____ () Outros. Quem? _____

Em que ano você foi diagnosticado com LES? _____ E NPLES? _____

Há quanto tempo você faz tratamento no ambulatório de doenças reumáticas? _____

Você está ou esteve em atendimento psicológico ou psiquiátrico? () Sim () Não

Você toma algum tipo de medicação de uso contínuo? () Sim () Não

Quais? _____

Observações:

ANEXO B – Questionário de Dados Demográficos: Grupo III

Nome: _____

Telefones: () _____ - _____ / () _____ - _____

Sexo: () Masculino () Feminino

Idade: _____ Estado civil: _____ Escolaridade: _____

Você trabalha? () Sim Qual sua profissão? _____
() Não

Quem mora com você em sua casa?

() Cônjuge () Filhos. Quantos? _____ () Outros. Quem? _____

Você possui algum dos sintomas abaixo:

- Febre, fadiga, perda de peso
- Artrite
- Lesões de pele, geralmente em áreas expostas ao sol, couro cabeludo, orelhas, face. Pode ser manchas, bolhas, feridas ou descamações
- Lesões em mucosas, principalmente oral, como feridas semelhantes a aftas
- Urina com muita espuma ou sangue
- Sangramentos (gengiva, hematomas espontâneos)
- falta de ar
- dor pra respirar
- diminuição urinária
- aumento da pressão arterial
- inchaço do corpo
- convulsão e/ou psicose

Você está ou esteve em atendimento psicológico ou psiquiátrico? () Sim () Não

Você toma algum tipo de medicação de uso contínuo? () Sim () Não

Quais? _____

Observações:

ANEXO C – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity 2000 SLEDAI 2K

Quadro I. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 SLEDAI 2k		
Assinalar a pontuação se o evento estiver presente na altura da avaliação ou nos 10 dias prévios		
Pontuação	Definição	
8	Convulsões	Início recente. Exclui causa metabólica, infecciosa ou relacionada com fármacos
8	Psicose	Perturbação grave da percepção da realidade. Inclui alucinações, incoerência, perda marcada das associações, pensamento pobre, ilógico; comportamento bizarro, desorganizado ou catatónico. Exclui urémia ou causa relacionada com fármacos
8	Síndrome cerebral orgânica	Funções mentais alteradas de início súbito e carácter flutuante, com dificuldade na orientação, memória ou outras funções intelectuais. Inclui redução da vigília com diminuição (ou incapacidade) da atenção e pelo menos mais dois dos seguintes: perturbação da percepção, discurso incoerente, insónia ou sonolência diurna, aumento ou diminuição da actividade psicomotora. Exclui causas metabólicas infecciosas ou relacionada com fármacos
8	Distúrbios visuais	Alterações retinianas do LES: corpos citóides, hemorragias retinianas, exsudados serosos ou hemorragias da coroideia ou nevríte óptica (não causada por HTA, fármacos ou infecção)
8	Distúrbios dos nervos cranianos	Neuropatia sensitiva ou motora de novo envolvendo os pares cranianos
8	Cefaleia lúpica	Cefaleia severa, persistente, pode ter características de enxaqueca; resistente aos analgésicos narcóticos
8	AVC	Acidente Vascular Cerebral de novo. Exclui aterosclerose
8	Vasculite	Ulceração, gangrena, nódulos digitais dolorosos, enfartes periungueais, hemorragias sub-ungueais lineares ou vasculite confirmada por biópsia ou angiografia
4	Artrite	Dor e sinais inflamatórios (palpação dolorosa, tumefacção ou derrame articular) em >2 articulações
4	Miosite	Dor ou fraqueza muscular proximal associada a elevação do CK /aldolase, alterações electromiográficas ou biópsia compatível com miosite
4	Cilindros urinários	Hemáticos, granulosos ou eritrocitários
4	Hematúria	>5 eritrócitos/campo. Excluir outras causas (litíase, infecção....)
4	Proteinúria	>0,5 g/24 horas
4	Piúria	>5 leucócitos/campo na ausência de infecção
2	Rash malar	Rash inflamatório
2	Alopécia	Queda de cabelo excessiva, difusa ou localizada.
2	Mucosas	Úlceras orais ou nasais
2	Pleurisia	Por pleurítica com atrito, derrame ou espessamento pleural
2	Pericardite	Dor pericárdica mais 1 dos seguintes: atrito, derrame, confirmação por ECG ou ecocardiograma
2	Hipocomplementémia	C3, C4 ou CH50 abaixo dos valores de referência do laboratório
2	Anti-dsDNA elevado	Acima dos valores de referência do laboratório
1	Febre	Temperatura axilar >38°C na ausência de infecção
1	Trombocitopenia	Plaquetas <100 000/mm ³ (excluídas causas farmacológicas)
1	Leucopenia	Leucócitos <3 000/mm ³ (excluídas causas farmacológicas)
Pontuação total: (0-105) <input type="text"/>		

ANEXO D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Pacientes LES / NPSLE

Prezado participante,

Convidamos você para participar da pesquisa DÉFICITS COGNITIVOS EM PACIENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO NEUROPSIQUIATRICO coordenada pelo Prof. Dr. Maycoln Teodoro e pela psicóloga Hunayara Tavares. A pesquisa será desenvolvida no Ambulatório de Doenças Reumáticas do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Minas Gerais e tem como objetivo principal investigar a cognição de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico e Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico.

Você deverá responder a alguns questionários e realizar uma avaliação neuropsicológica. Todo o processo tem duração média de 50 minutos e será realizado no próprio ambulatório na data agendada pelo responsável pela pesquisa. As entrevistas e os testes neuropsicológicos não oferecem riscos à saúde física e psicológica dos participantes e possuem como benefícios a possibilidade do paciente ter uma avaliação neuropsicológica de sua cognição.

Todas as informações coletadas serão confidenciais. Deste modo, apenas os pesquisadores farão uso das mesmas, preservando a identidade de todos os participantes. Recordamos que sua participação é voluntária e você poderá se retirar da pesquisa a qualquer momento. Estamos disponíveis para quaisquer esclarecimentos.

Atenciosamente,

Psicóloga Hunayara Tavares

Prof. Dr. Maycoln. Teodoro

Eu declaro que fui devidamente informado acerca dos objetivos e demais características da pesquisa DÉFICITS COGNITIVOS EM PACIENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO NEUROPSIQUIATRICO e livremente manifesto meu interesse em participar da mesma.

Belo Horizonte, _____ de _____ de 201__.

Assinatura do Partipante _____

Prof. Maycoln L. M. Teodoro

Av. Antônio Carlos, 6627. Fafich - 4º andar - Sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Hunayara Lorena S. Tavares

Av. Antônio Carlos, 6627. Fafich - Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Tel.: (31) 85697128

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) – UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. Tel.: (31) 3409-4592

ANEXO E – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Grupo Controle

Prezado Participante,

Convidamos você para participar da pesquisa DÉFICITS COGNITIVOS EM PACIENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO NEUROPSIQUIATRICO coordenada pelo Prof. Dr. Maycoln Teodoro e pela psicóloga Hunayara Tavares. A pesquisa será desenvolvida no Ambulatório de Doenças Reumáticas do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Minas Gerais e tem como objetivo principal investigar a cognição de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico e Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico.

Apesar de você não ter o Lúpus Eritematoso Sistêmico ou Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico, a sua participação é de extrema importância, já que permitirá a comparação da cognição de pacientes LES e NPSLE com aquelas que não o possuem. Para tanto, você deverá responder alguns questionários e realizar uma avaliação neuropsicológica com duração média de 50 minutos. Recordamos que as entrevistas e os testes neuropsicológicos não oferecem quaisquer riscos à saúde física e psicológica dos participantes e que caso seja verificado indícios de LES e NSLE durante o seu desenvolvimento, você poderá ser encaminhado para o acompanhamento no Ambulatório de Doenças Reumáticas do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Minas Gerais.

Todas as informações coletadas serão confidenciais. Deste modo, apenas os pesquisadores farão uso das mesmas, preservando a identidade de todos os participantes. Recordamos que sua participação é voluntária e você poderá se retirar da pesquisa a qualquer momento. Estamos disponíveis para quaisquer esclarecimentos.

Atenciosamente,

Psicóloga Hunayara Tavares _____

Prof. Dr. Maycoln L. M. Teodoro _____

Eu declaro que fui devidamente informado acerca dos objetivos e demais características da pesquisa DÉFICITS COGNITIVOS EM PACIENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO NEUROPSIQUIATRICO e livremente manifesto meu interesse em participar da mesma.

Belo Horizonte, _____ de _____ de 201__.

Assinatura do Partipante _____

Prof. Maycoln L. M. Teodoro

Av. Antônio Carlos, 6627. Fafich - 4º andar - Sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Hunayara Lorena S. Tavares

Av. Antônio Carlos, 6627. Fafich - Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Tel.: (31) 85697128

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) – UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. Tel.: (31) 3409-4592