

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

EDUARDO AUGUSTO BORBA

AVALIAÇÃO COGNITIVA DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO:
UM ESTUDO TRANSVERSAL NO BRASIL

CURITIBA

2023



EDUARDO AUGUSTO BORBA

AVALIAÇÃO COGNITIVA DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO:
UM ESTUDO TRANSVERSAL NO BRASIL

Dissertação/Monografia apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Renato Mitsunori Nisihara
Coorientador: Prof. Dra. Thelma Larocca Skare

CURITIBA

2023

B726 Borba, Eduardo Augusto

Avaliação cognitiva de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: um estudo transversal no Brasil [recurso eletrônico] / Eduardo Augusto Borba. – Curitiba, 2023.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Renato Mitsunori Nisihara

Coorientadora: Profa. Dra. Thelma Larocca Skare

1. Lúpus eritematoso sistêmico. 2. Demência. 3. Disfunção cognitiva. 4. Testes de estado mental e demência. I. Nisihara, Renato Mitsunori. II. Skare, Thelma Larocca. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB 9/991



ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE MESTRADO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

No dia cinco de maio de dois mil e vinte e três às 08:00 horas, na sala <https://bit.ly/3L9FHNd>, MICROSOFT TEAMS, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de dissertação do mestrando **EDUARDO AUGUSTO BORBA**, intitulada: "**AVALIAÇÃO COGNITIVA DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UM ESTUDO TRANSVERSAL NO BRASIL.**", sob orientação do Prof. Dr. RENATO MITSUNORI NISHIHARA. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: RENATO MITSUNORI NISHIHARA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), LEONARDO CHRISTIAAN WELLING (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA), PEDRO MING AZEVEDO (CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO VAUDOIS). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela APROVAÇÃO. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de mestre está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, RENATO MITSUNORI NISHIHARA, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

Curitiba, 05 de Maio de 2023.

Assinatura Eletrônica

05/05/2023 10:37:08.0

RENATO MITSUNORI NISHIHARA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

05/05/2023 09:28:36.0

LEONARDO CHRISTIAAN WELLING

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA)

Assinatura Eletrônica

05/05/2023 10:27:42.0

PEDRO MING AZEVEDO

Avaliador Externo (CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO VAUDOIS)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **EDUARDO AUGUSTO BORBA** intitulada: "**AVALIAÇÃO COGNITIVA DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UM ESTUDO TRANSVERSAL NO BRASIL.**", sob orientação do Prof. Dr. RENATO MITSUNORI NISHIHARA, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa. A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 05 de Maio de 2023.

Assinatura Eletrônica

05/05/2023 10:37:08.0

RENATO MITSUNORI NISHIHARA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

05/05/2023 09:28:36.0

LEONARDO CHRISTIAAN WELLING

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA)

Assinatura Eletrônica

05/05/2023 10:27:42.0

PEDRO MING AZEVEDO

Avaliador Externo (CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO VAUDOIS)

RESUMO

Problemas relacionados à cognição são frequentemente encontrados no Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e contribuem para o prejuízo da qualidade de vida desses pacientes. O objetivo desse trabalho é avaliar o desempenho cognitivo em uma amostra de pacientes brasileiros diagnosticados com LES e possíveis associações dessa avaliação com dano cumulativo, atividade de doença, perfil clínico/sorológico e dose cumulativa de glicocorticoides. Cento e três pacientes com LES e 95 pacientes no grupo controle foram estudados quanto ao desempenho cognitivo por meio dos questionários MoCA (Montreal Cognitive Assessment) e Mini Mental State Examination (MMSE). Nos pacientes com LES a atividade de doença foi mensurada pelo Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) e o dano cumulativo de órgãos pelo Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR/DI). A escala Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) foi usada para a avaliação de depressão. Dados sobre o perfil clínico e sorológico, tratamento e dose cumulativa de glicocorticoides também foram coletados. Nessa amostra os pacientes com LES tiveram pior performance no MoCA ($p=0.009$) e no MMSE ($p=0.01$) quando comparado aos controles. Os resultados do MoCA mostraram que os domínios visoespacial e de abstração ($p=0.03$ e $p=0.002$ respectivamente) e os resultados do MMSE que a linguagem e orientação espacial estavam reduzidas ($p=0.002$ e $p=0.001$ respectivamente) quando comparadas aos controles. Ambos os questionários (MoCA com $r=-0.29$ e MMSE $r=-0.21$) se correlacionaram negativamente com o SLICC/ACR/DI e o MoCA com o SLEDAI ($r=-0.22$). Não foram encontradas associações com dose cumulativa de glicocorticoides, grau de depressão, perfil clínico/sorológico. Nessa pesquisa, os pacientes com LES apresentaram piores desempenhos no domínio visoespacial e abstração, quando avaliados pelo MoCA, e orientação espacial e linguagem, quando avaliados pelo MMSE, quando comparado aos controles. Um pior desempenho cognitivo estava correlacionado com dano cumulativo e atividade de doença.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico; demência; disfunção cognitiva; testes de estado mental e demência.

ABSTRACT

Problems related to cognition are frequently found in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and contribute to impairing the quality of life of these patients. The aim of this study is to evaluate cognitive performance in a sample of Brazilian patients diagnosed with SLE and possible associations of this assessment with cumulative damage, disease activity, clinical/serological profile and cumulative dose of glucocorticoids. One hundred and three patients with SLE and 95 patients in the control group were studied regarding their cognitive performance using the MoCA (Montreal Cognitive Assessment) and Mini Mental State Examination (MMSE) questionnaires. In patients with SLE, disease activity was measured by the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) and cumulative organ damage by the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (CLICC/ACR/DI). The Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) scale was used to assess depression. Data on the clinical and serological profile, treatment and cumulative dose of glucocorticoids were also collected. In this sample, patients with SLE had worse performance in MoCA ($p=0.009$) and MMSE ($p=0.01$) when compared to controls. The MoCA results showed that the visual-spatial and abstraction domains ($p=0.03$ and $p=0.002$ respectively) and the MMSE results that language and spatial orientation were reduced ($p=0.002$ and $p=0.001$ respectively) when compared to controls. Both questionnaires (MoCA with $r=-0.29$ and MMSE $r=-0.21$) were negatively correlated with the SLICC/ACR/DI and the MoCA with the SLEDAI ($r=-0.22$). No associations were found with cumulative dose of glucocorticoids, degree of depression, clinical/serological profile. In this research, patients with SLE had worse performances in the visuospatial domain and abstraction, when evaluated by the MoCA, and spatial orientation and language, when evaluated by the MMSE, when compared to controls. Worse cognitive performance was correlated with cumulative damage and disease activity.

Key-words: systemic lupus erythematosus; dementia; cognitive dysfunction; mental status and dementia tests.

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 - Análise comparativa do Montreal Cognitive Assessment entre pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico e controles..... 25
- FIGURA 2 - Análise comparativa do Miniexame do estado mental em indivíduos com lúpus e controles..... 25

LISTA DE SIGLAS

ACR	American College Of Rheumatology
CES-D	Center For Epidemiological Studies – Depression
DP	Desvio Padrão
EULAR	European League Against Rheumatism
IIQ	Intervalo Interquartil
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LESNP	Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico
MEEM	Miniexame Do Estado Mental
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC/ACR DI	Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College Of Rheumatology Damage Index

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Pareamento de dados: 103 pacientes com LES e 95 pacientes no grupo controle.....	21
TABELA 2 - Descrição da amostra estudada: 103 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.....	22
TABELA 3 - Comparação do montreal cognitive assessment, mini exame do estado mental e escala de depressão do center for epidemiological studies.....	26
TABELA 4 - Correlação do montreal cognitive assessment com variáveis demográficas, depressão, dano cumulativo, atividade de doença e dose cumulativa de corticoide.....	27
TABELA 5 - Correlação do miniexame do estado mental com variáveis demográficas, depressão, dano cumulativo, atividade de doença e dose cumulativa de corticoide.....	28

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
1.1	CONTEXTO e PROBLEMA.....	12
1.2	OBJETIVOS.....	13
1.2.1	Objetivo Primário.....	13
1.2.2	Objetivos Secundários.....	13
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	14
2.1	O LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO.....	14
2.2	O LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO NEUROPSIQUIÁTRICO.....	14
2.3	INSTRUMENTOS PARA AVALIAÇÃO COGNITIVA NO LÚPUS E ERITEMATOSO SISTÊMICO.....	15
2.4	FISIOPATOLOGIA DO LÚPUS ERITEMATOSO NEUROPSIQUIÁTRICO....	15
2.5	LÚPUS ERITEMATOSO NEUROPSIQUIÁTRICO E CORRELAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL.....	16
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	19
3.1	DESENHO DA PESQUISA E COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	19
3.2	AMOSTRA ESTUDADA.....	19
3.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	21
4	RESULTADOS.....	21
4.1	CES-D.....	24
4.2	SLEDAI E SLICC.....	24
4.3	MOCA E MEEM.....	24
4.4	ESTUDOS DE CORRELAÇÃO.....	26
5	DISCUSSÃO.....	28
6	CONCLUSÃO.....	31
	REFERÊNCIAS.....	33
	ANEXO 1 - CARTA DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	38

ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	43
ANEXO 3 - CRITÉRIOS ACR/EULAR.....	46
ANEXO 4 - SLICC.....	47
ANEXO 5 - SLEDAI.....	49
ANEXO 6 - MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MoCA)	51
ANEXO 7 - MINIEXAME DO ESTADO MENTAL.....	52
ANEXO 8 - ESCALA PARA RASTREAMENTO POPULACIONAL PARA ... DEPRESSÃO CES-D (CENTER FOR EPIDEMIOLOGIC STUDIES DEPRESSION)	56
ANEXO 9 - ARTIGO SUBMETIDO NA REVISTA LUPUS; ISSN (09612033, 14770962).....	58

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTO e PROBLEMA

Para os pacientes diagnosticados com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), a disfunção cognitiva é um dos sintomas mais angustiantes da doença (RAGHUNATH *et al.*, 2021; RAYES *et al.*, 2018). Tal quadro está associado com a diminuição da qualidade de vida desses pacientes, redução de sua participação social e incapacidade laboral (SEET *et al.*, 2021).

A disfunção cognitiva é a mais prevalente dentre as 19 síndromes neurológicas e psiquiátricas do LES propostas pelo *American College of Rheumatology* (ACR), sendo considerada uma forma de acometimento do sistema nervoso central pela doença (AINIALA *et al.*, 2001; GORDON *et al.*, 1999). Sua causa não é totalmente conhecida e a sua exata prevalência é difícil de ser estimada uma vez que varia de acordo com o estudo (GORDON *et al.*, 1999; ZHANG; HAN; CHU, 2020). Contudo, acredita-se que o acometimento neuropsiquiátrico da doença (KOZORA *et al.*, 2008), distúrbios do humor, fibromialgia (RAGHUNATH *et al.*, 2022) e a presença de autoanticorpos estão envolvidos nesse contexto (SEET *et al.*, 2021; ZHANG; HAN; CHU, 2020).

Corticoides são amplamente utilizados no tratamento do LES, apesar disso, a associação entre essa classe de medicação e disfunção cognitiva na doença é controversa, também há contradição ao relacionar a atividade de doença lúpica com queixas cognitivas (RAYES *et al.*, 2018).

Diferente das doenças Neurodegenerativas, nas quais a disfunção cognitiva é progressiva, no LES esta pode ter um curso flutuante, ou seja, apresentar períodos de melhora, estabilidade ou recorrência. Tal fato sugere que esse quadro pode ser revertido, ou pelo menos controlado se tratado de forma efetiva (CECCARELLI *et al.*, 2018; HANLY *et al.*, 1994; HANLY; CASSELL; FISK, 1997). Portanto, estudos para entender melhor a disfunção cognitiva no LES são bem-vindos.

Além disso, a saúde mental no LES é um tema pouco discutido em consultas de rotina e em pesquisas, assim, esse estudo alerta os profissionais de saúde sobre a importância de se abordar esse problema.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Primário

O objetivo primário do presente estudo é identificar os fatores clínicos e imunológicos que influenciam no desempenho cognitivo de pacientes com LES.

1.2.2 Objetivos Secundários

Avaliar se o tempo de doença e seu dano cumulativo, nível de escolaridade, atividade de doença, sintomas depressivos e dose cumulativa de corticoide influenciam na avaliação cognitiva de pacientes com LES.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 O LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O LES é uma doença autoimune crônica, a qual se manifesta com diferentes fenótipos clínicos, e cuja etiologia não é completamente conhecida, entretanto, acredita-se que predisposições genéticas e fatores ambientais possam estar envolvidos (REES *et al.*, 2017).

Uma revisão sistemática encontrou uma maior incidência e prevalência do LES na América do Norte, respectivamente 23,2/100,000 pessoas por ano e 241/100,000 pessoas. As mulheres são mais afetadas pelo LES em todas as faixas etárias e grupos étnicos quando comparado aos homens, e o pico de incidência da doença ocorre em adultos (REES *et al.*, 2017).

2.2 O LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO NEUROPSIQUIÁTRICO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico (NPSLE) é uma das diversas formas de apresentação do LES e por seu diagnóstico ser desafiador o ACR propôs 19 síndromes relacionadas ao NPSLE com a finalidade de facilitar seu diagnóstico (GORDON *et al.*, 1999; ZHANG; HAN; CHU, 2020).

A disfunção cognitiva é a mais prevalente dentre essas 19 síndromes neurológicas e psiquiátricas do LES propostas pelo *American College of Rheumatology (ACR)* (AINIALA *et al.*, 2001; GORDON *et al.*, 1999). Dentre os problemas cognitivos relatados por esses pacientes podemos citar dificuldades relacionadas com atenção, concentração, memória e dificuldades para encontrar palavras (GORDON *et al.*, 1999).

Estima-se que entre 14 e 54% dos pacientes com LES sem envolvimento neuropsiquiátrico sofrem com essa síndrome, enquanto que 20 e 87% desses pacientes com esse envolvimento apresentam disfunção cognitiva (KOZORA *et al.*, 2008). Além disso, o risco relativo para disfunção cognitiva no LES é maior do que em pacientes com Artrite Reumatoide e indivíduos sem doenças, sendo 1,8 e 2,8 respectivamente (RAYES *et al.*, 2018).

Além disso, pacientes com LES são mais propensos a desenvolverem demência quando comparados aos sem LES (GENDELMAN *et al.*, 2018; LIN *et al.*, 2016). Tal associação foi significativa em todas as faixas etárias, mas com maior

proporção entre os pacientes acima de 63 anos (GENDELMAN *et al.*, 2018).

2.3 INSTRUMENTOS PARA AVALIAÇÃO COGNITIVA NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O ACR recomenda uma bateria de testes com duração de aproximadamente uma hora para a avaliação cognitiva de pacientes com LES, contudo essa apresenta limitações práticas em função de seu custo e tempo necessário para aplicação (GORDON *et al.*, 1999; SEET *et al.*, 2021). Assim o teste *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) é uma alternativa para o rastreio da disfunção cognitiva nos pacientes com LES, uma vez que esse questionário apresenta forte correlação com a bateria proposta pelo ACR e possui acurácia diagnóstica e sensibilidade adequadas para o rastreio da disfunção cognitiva no LES (RAGHUNATH *et al.*, 2021).

O MoCA é um teste de uma página, com pontuações variando entre zero e 30 pontos possíveis e que demora 10 minutos em sua aplicação. Esse teste avalia diversos domínios cognitivos como a função visuoespacial/executiva, nomeação, memória de evocação, atenção, linguagem, abstração e orientação no tempo/espço, sendo que pacientes com 12 anos de estudo ou menos ganham um ponto adicional ao final da avaliação (NASREDDINE *et al.*, 2005).

Embora com uma sensibilidade menor do que o MoCA para detectar o comprometimento cognitivo leve, o Miniexame do Estado Mental (MEEM) também é um teste que avalia diversos domínios cognitivos, sendo que o seu uso é recomendado para o rastreio da disfunção cognitiva no LES (NASREDDINE *et al.*, 2005; SEET *et al.*, 2021). O MEEM avalia a capacidade de orientação temporal/espacial, memória imediata, atenção e cálculo, memória de evocação e linguagem, sendo sua pontuação máxima 30 pontos (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975).

2.4 FISIOPATOLOGIA DO LÚPUS ERITEMATOSO NEUROPSIQUIÁTRICO

A causa do NPSLE não é totalmente elucidada, mas acredita-se que seus sintomas decorrem de injúria da barreira hematoencefálica, vasculatura e parênquima cerebral (ZHANG; HAN; CHU, 2020).

O parênquima cerebral pode ser alvo de citocinas inflamatórias, células

infiltrativas e autoanticorpos. Essas citocinas podem ser produzidas periféricamente e atingir o sistema nervoso central por um aumento na permeabilidade da barreira hematoencefálica ou serem produzidas por células gliais. A barreira hematoencefálica protege o parênquima cerebral e sua lesão pode facilitar o acesso de células e moléculas tóxicas ao sistema nervoso central (ZHANG; HAN; CHU, 2020).

Autoanticorpos, sistema complemento, citocinas pró-inflamatórias, metaloproteinases são fatores relacionados ao LES e podem causar prejuízo na barreira hematoencefálica, já fatores externos como tabagismo, estresse, infecções e depressão também estão relacionados com esse processo (SEET *et al.*, 2021).

Vários autoanticorpos, como anticorpos antifosfolípides (MAN; SANNA, 2022), anti-P ribossomoal (GONZÁLEZ; MASSARDO, 2018) e anti-receptor N-metil-D-aspartato/Anti-ds DNA (KOWAL; DIAMOND, 2012), foram associados ao NPSLE bem como a lesão vascular por vasculopatia, aterosclerose e hipercoagulabilidade (ZHANG; HAN; CHU, 2020).

2.5 LÚPUS ERITEMATOSO NEUROPSIQUIÁTRICO E CORRELAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

O ACR e a *European League Against Rheumatism* (EULAR) desenvolveram novos critérios diagnósticos para o LES. Para tal considera-se a presença de anticorpos antinucleares, que ao serem encontrados, permitem a continuação do diagnóstico através de critérios aditivos (ARINGER *et al.*, 2019). A relação entre os critérios desenvolvidos pelo ACR/EULAR e as manifestações neuropsiquiátricas ainda são incertas. Apesar disso, um estudo mostrou que pacientes com anticorpos anti-DNA são mais frequentemente encaminhados às clínicas de NPSLE (GEGENAVA *et al.*, 2019).

O LES pode acometer diversos sistemas orgânicos, contudo, também há opiniões divergentes sobre a relação do dano cumulativo causado pela doença/acometimento de outros sistemas com manifestações cognitivas. Um estudo realizado na Malásia não mostrou relação entre o número de sistemas orgânicos envolvidos no LES com o comprometimento da memória (SAID *et al.*, 2016). Apesar disso, outros acreditam que é necessário evitar o dano crônico causado pelo LES com a finalidade de evitar progressão do transtorno cognitivo (CECCARELLI *et al.*, 2018).

Uma forma de se avaliar o dano cumulativo em pacientes com LES é pelo

questionário *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index* (SLICC/ACR DI). Esse instrumento avalia 12 sistemas orgânicos e atribui um ponto para cada lesão, que ao se repetir, soma-se mais um ponto (GLADMAN *et al.*, 1996).

Ansiedade, psicose e distúrbios de humor são descritos como síndromes relacionadas ao LESNP, sendo a depressão um fator de risco modificável e frequentemente associado com a disfunção cognitiva no LES (GORDON *et al.*, 1999; RAYES *et al.*, 2018). Nesse contexto, a escala de depressão do *Center for Epidemiological Studies – Depression* (CES-D) é uma útil ferramenta, recomendada pelo ACR, para o rastreio dessa comorbidade potencialmente tratável no LES (GORDON *et al.*, 1999; JULIAN *et al.*, 2011).

A escala de depressão do CES-D é um questionário de 60 pontos baseado em 20 itens relacionados a sintomas depressivos vivenciados na última semana, pontuando-se de zero a três em cada. No LES pontuações iguais ou superiores a 20 e 24 sugerem com adequada sensibilidade e especificidade transtorno de humor e depressão maior (JULIAN *et al.*, 2011; RADLOFF, 1977).

Medicamentos da classe dos corticoides podem ser utilizados para tratamento do LES dependendo da sintomatologia, da atividade e da severidade da doença. Entretanto, o impacto dessas medicações na cognição dos pacientes também é algo incerto e controverso (SEET *et al.*, 2021).

Um estudo associou o uso de corticoides no LES com uma menor flexibilidade cognitiva, mas sem interferir na capacidade de tomada de decisão desses pacientes (MONTERO-LÓPEZ *et al.*, 2016). Contudo, sugere que a dose cumulativa de corticoide não é um fator de risco para o prejuízo da memória nessa população (SAID *et al.*, 2016).

Menores níveis de escolaridade parecem ser um fator de risco para o declínio cognitivo no LES (NANTES *et al.*, 2017; RAYES *et al.*, 2018). Apesar disso, um estudo realizado na Malásia não mostrou associação desse componente com um prejuízo geral da memória (SAID *et al.*, 2016). A influência do tempo de doença na cognição de pacientes com LES também mostra resultados conflitantes (NANTES *et al.*, 2017; SAID *et al.*, 2016).

Por sua vez, na literatura é conflitante a correlação entre os sinais de disfunção cognitiva e atividade de doença no LES. O *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) é um questionário que pode ser utilizado para

mensurar a atividade de doença no LES, sendo atribuído de zero a 105 pontos, sendo que uma maior pontuação é relacionada a uma doença mais grave (BOMBARDIER *et al.*, 1992).

Para alguns, o SLEDAI não é preditor do déficit cognitivo no LES, enquanto para outros um SLEDAI mais elevado é fator de risco para desenvolver LESNP (SAID *et al.*, 2016; ZHANG; HAN; CHU, 2020). Um estudo prospectivo realizado na Itália sugeriu que uma maior atividade de doença no LES pode causar o agravamento do transtorno cognitivo (CECCARELLI *et al.*, 2018).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO DA PESQUISA E COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

Essa pesquisa é do tipo transversal e foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa local (Anexo 1). A coleta de dados ocorreu via prontuário médico e pela aplicação de questionários propostos.

3.2 AMOSTRA ESTUDADA

Participaram dessa pesquisa 103 pacientes com LES e 95 indivíduos no grupo controle.

Os pacientes com LES foram recrutados por conveniência entre março de 2021 e dezembro de 2022, no serviço especializado de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (HUEM).

Participam no grupo LES pacientes de ambos os sexos, com 18 anos ou mais, previamente diagnosticados com Lúpus Eritematoso Sistêmico de acordo com os métodos classificatórios do ACR/EULAR, e que se encaixaram nos demais critérios de inclusão.

O grupo controle foi constituído por indivíduos autodeclarados saudáveis que compareceram ao ambulatório de Reumatologia do HUEM como acompanhantes dos pacientes, pareados em sexo e idade.

Todos os participantes leram e concordaram com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2), conforme estabelece a Resolução 466/12, que trata das normas de pesquisa com seres humanos.

Foram coletados dados a respeito das características demográficas e médicas dos participantes. A coleta foi realizada por meio de prontuário físico/eletrônico dos pacientes e seis questionários validados.

Os questionários aplicados foram Critérios diagnósticos do LES pelo ACR/EULAR (Anexo 3), SLICC (Anexo 4), SLEDAI (Anexo 5), MoCA (Anexo 6), MEEM (Anexo 7) e CES-D (Anexo 8). Dentre os dados disponíveis em prontuário encontrou-se idade, sexo, tempo de doença e idade de seu início, dose cumulativa de corticoide (calculada em mg/prednisona), tabagismo, perfil étnico autodeclarado, comorbidades, medicamentos de uso contínuo e tempo de educação formal de cada paciente.

O questionário proposto pelo ACR/EULAR (ARINGER *et al.*, 2019) para o diagnóstico do LES forneceu dados clínicos e laboratoriais dos pacientes.

O questionário SLICC consistiu na avaliação de 12 órgãos de sistemas a fim de avaliar a atividade da doença, mais especificamente os danos permanentes nos pacientes com LES (GLADMAN *et al.*, 1996). Os danos foram numericamente mensurados totalizando, no máximo, 46 pontos.

O questionário SLEDAI (BOMBARDIER *et al.*, 1992) mensurou a atividade da doença nos pacientes diagnosticados com LES. Sua pontuação pode variar entre zero e 105.

O questionário MoCA (NASREDDINE *et al.*, 2005) avaliou na amostra a memória de curto prazo, as habilidades visuoespaciais, as funções de execução, a atenção, a concentração, a memória de trabalho, a linguagem, a fluência verbal, e as orientações espacial e temporal. Conforme o desempenho apresentado nas áreas citadas acima sua pontuação máxima é de 30 pontos.

O MEEM (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975) é uma escala de rastreio para possíveis déficits cognitivos. É composto por diversas questões, e avaliou na amostra a orientação para tempo, orientação para local, registro de palavras, atenção e cálculo, lembrança das três palavras, linguagem, e a capacidade construtiva visual. Sua escala pode totalizar até 30 pontos.

O CES-D (RADLOFF., 1977) é um questionário que avalia os sintomas depressivos como humor, interações sociais, sintomas somáticos e funções motoras vivenciados na semana anterior. O teste apresenta 20 itens, variando de zero a três cada, podendo totalizar 60 pontos sendo que maiores scores estão associados com transtornos de humor e depressão maior. Esse questionário foi aplicado na amostra estudada.

Com a revisão de prontuários e a avaliação dos questionários propostos pode-se estudar no grupo LES a presença de envolvimento articular, envolvimento seroso (pleural, derrame pericárdico e pericardite aguda), envolvimento hematológico (hemólise, leucopenia e trombocitopenia), envolvimento renal (com biópsia renal classe 2 a 5 ou proteinúria > 0,5g/24h), acometimento de sistema nervoso central (delirium, psicose e convulsão), envolvimento cutâneo (lesões agudas, subagudas e discóides, alopecia e úlceras orais) e síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF). Os autoanticorpos avaliados foram: anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ro, anti-La, anti RNP, anticardiolipina, anti-B2GP1 e anticoagulante lúpico.

O grupo controle foi submetido aos questionários MoCA, MEEM e CES-D. Foram excluídos do estudo os pacientes com prontuários incompletos.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram planilhados em tabelas eletrônicas de frequência e contingência. Dados nominais e categóricos foram expressos em porcentagens.

A distribuição dos dados numéricos foi feita pelo teste de *Shapiro Wilk*; as medidas de tendência central foram expressas em média e desvio padrão (DP) quando os dados eram paramétricos e mediana e intervalo interquartil (IIQ) quando não paramétricos. A comparação dos dados nominais foi feita pelo teste qui-quadrado e dos dados numéricos pelo teste t não pareado e teste de *Mann Whitney*.

Estudos de correlação de MoCA e MMSE com variáveis numéricas foram feitos pelos testes de Spearman e Pearson.

O *MedCalc® Statistical Software* versão 20.210 (MEDCALC SOFTWARE LTD, OSTEND, BÉLGICA; [HTTPS://WWW.MEDCALC.ORG](https://www.medcalc.org); 2022) foi utilizado para os estudos estatísticos e a significância adotada foi de 5%.

4 RESULTADOS

A Tabela 1 mostra os dados de pareamento da amostra de LES com o grupo controle, observando-se que não há diferenças significativas quanto aos dados demográficos.

TABELA 1. Pareamento de dados: 103 pacientes com LES e 95 pacientes no grupo controle.

	LUPUS	CONTROLES	P
Sexo- mulheres (n%)	93 (90.2%)	88 (92.6%)	0.55#
Idade em anos - Mediana (IIQ)	48 (37-55)	48 (40 -55)	0.99 *
Anos de educação formal - Mediana (IIQ)	13 (10-14)	14 (11-15)	0.11*

#-chi-quadrado; * *Mann Whitney*; IIQ= intervalo interquartil.

Na Tabela 2 encontram-se os achados clínicos e sorológicos do grupo LES. Nela, é possível observar que a manifestação mais frequente foi a articular e que quase metade da amostra tinha alguma forma de comprometimento renal.

TABELA 2. Descrição da amostra estudada: 103 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.

		n ou tendência central	%
Idade do diagnóstico em anos (Média) (DP)		35.1± 11.48	
Duração da doença e mãos (Mediana) (IIQ)		11.0 (6,0-17,5)	
Perfil Étnico (auto declarado)	Caucasianos	57/103	55.3
	Afrodescendentes	15/103	14.5
	Latinos	31/103	30.0
Exposição ao Tabaco		25/103	24.2
Perfil Clínico			
Febre		11/103	10.6
Domínio Hematológico	Leucopenia	59/103	57.2
	Trombocitopenia	34/103	33.0
	Anemia Hemolítica	13/103	12.6
Domínio Muco-cutâneo	Alopecia	59/103	57.2
	Úlceras orais	40/103	38.8
	Lesões discóides	17/103	16.5
	Lúpus subagudo	8/103	7.7
	Lúpus agudo	56/103	54.3
Domínio Renal	Proteinúria > 0.5g/24h (sem biópsia)	5/103	4.8
	Glomerulonefrite classe 2 e 5	21/103	20.3
	Glomerulonefrite classe 3 e 4	26/103	25.2
Acometimento de Serosa	Derrame pleural e/ou pericárdico	20/103	19.4
	Pericardite aguda	8/103	7.7
Acometimento de Sistema Nervoso	Delirium	2/103	1.9
	Psicose	5/103	4.8
	Convulsões	9/103	8.7
Envolvimento Articular		95/103	92.2
Perfil Imunológico			
Anti-dsDNA		62/103	60.1
Anti-Sm		24/103	23.3
Anti-Ro/SS-A		51/103	49.5
Anti-La/SS-B		26/103	25.2
Anti-RNP		29/103	28.1
Anticardiolipina IgG (>40U)		7/103	6.7
Anticardiolipina IgM (>40U)		12/103	11.6

Anticoagulante Lúpico	12/102	11.6
Comorbidades		
Hipertensão Arterial	43/103	41.7
Hipotireoidismo	35/103	33.9
Dislipidemia	28/103	27.1
Fibromialgia	21/103	20.3
Depressão	10/103	9.7
Diabetes mellitus	10/103	9.7
Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide	4/103	3.8
Tratamento para o LES		
Medicações Atuais		
Antimaláricos	90/103	87.3
Micofenolato mofetil	32/103	31.0
Metroxato	16/103	15.5
Ciclosporina e Tracolimus	6/103	5.8
Azatioprina	5/103	4.8
Rituximab	3/103	2.9
Dose Cumulativa de Glicocorticoides – mediana (IIQ)- mg/prednisona	20,959 (5,735 – 47,510)	

IIQ= Intervalo interquartil

4.1 CES-D

No grupo LES, o valor do questionário CES-D variou de zero até 56; Mediana de 20 (9-30). Cerca de 19 pacientes (18.4%) apresentaram valores normais; 35 (33.9%) apresentaram resultados sugerindo algum transtorno de humor e 49 (47.5%) sugerindo depressão maior.

4.2 SLEDAI E SLICC

O SLEDAI variou de zero até 22 pontos (mediana de 0; IIQ = 1 -1) e o SLICC de zero até 10 pontos (mediana de 3; IIQ 2 – 4).

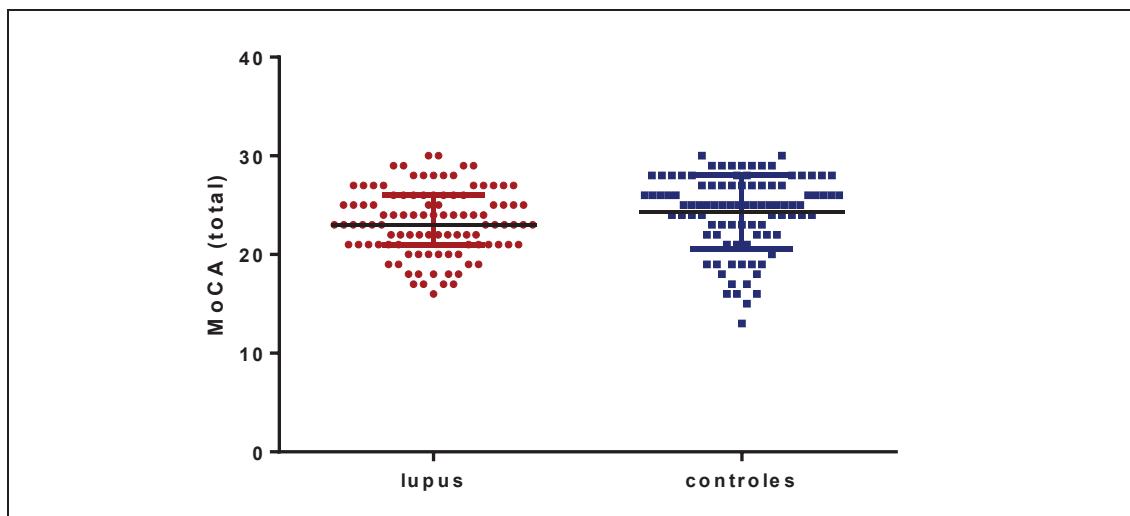
4.3 MOCA E MEEM

A comparação entre o valor obtido no MoCA e MEEM de ambos os grupos, demonstrada na Figura 1 e na Figura 2, mostrou uma pior performance nesses testes em pacientes com LES quando comparado ao grupo controle.

No grupo LES encontrou-se uma mediana de 23 (IIQ=16 – 21) no MoCA e no grupo controle 25 (IIQ= 22 – 27) ($p=0.009$).

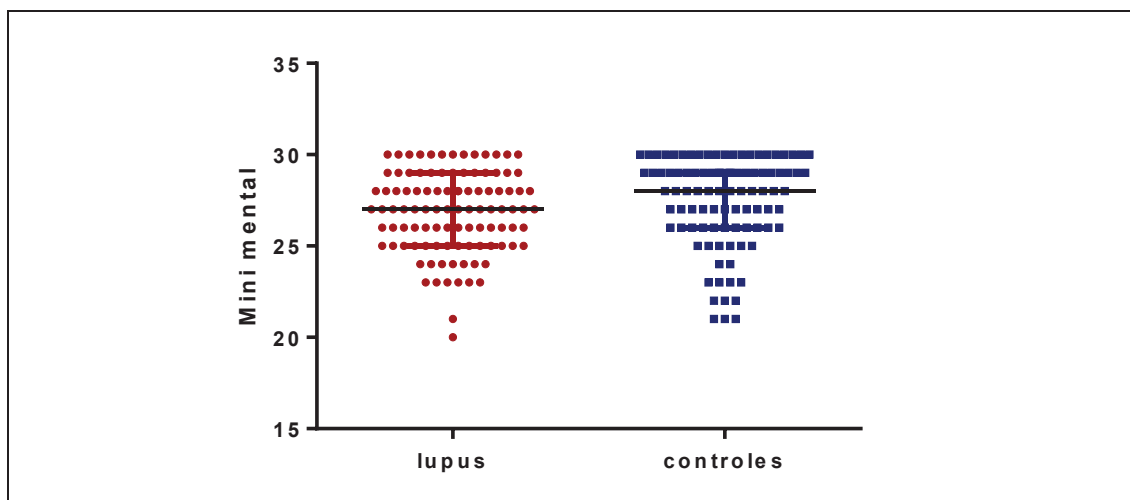
A comparação entre o MEEM de pacientes com LES e do grupo controle mostrou uma mediana de 27 (IIQ 25 – 29) e 28 (IIQ= 26 – 29) nos respectivos grupos ($p=0.01$).

FIGURA 1. Análise comparativa do Montreal Cognitive Assessment entre pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico e controles.



Pacientes com lúpus- valores medianos de 23; IIQ= 21-26; controles com valores medianos de 25 (IIQ=22-27); $p= 0,009$ (teste Mann Whitney)

FIGURA 2. Análise comparativa do Miniexame do estado mental em indivíduos com lúpus e controles.



Pacientes com Lúpus- mediana de 27 (IIQ=25 a 29); controles com mediana de 28 (IIQ=26-29); $p= 0,01$; teste de Mann Whitney.

A comparação entre a pontuação obtida nos diferentes domínios cognitivo do MoCA, MEEM e CES-D entre os grupos é descrita na Tabela 3. Os dados obtidos no MoCA mostraram que pacientes com LES apresentaram pior desempenho nos domínios visuoespacial e abstração; no MEEM, os pacientes com LES apresentaram uma pior performance na orientação espacial e linguagem.

TABELA 3. Comparação do montreal cognitive assessment, mini exame do estado mental e escala de depressão do center for epidemiological studies.

	LES	Controles	P
MoCA (Montreal cognitive test)			
Visuoespacial	4 (3-5)	4 (3-5)	0.03
Nomeação	3 (2-3)	3 (3-5)	0.20
Atenção	5 (4-6)	5 (4-6)	0.23
Linguagem	3 (2-3)	3 (2-3)	0.54
Abstração	1 (1-2)	2 (1-2)	0.002
Memória tardia	2 (1-4)	3 (1-4)	0.47
Orientação	6 (6-6)	6 (6-6)	0.63
MEEM (Miniexame do estado mental)			
Orientação temporal	5 (5-5)	5 (5-5)	0.41
Orientação espacial	5 (5-5)	5 (5-5)	0.002
Memória Imediata	3 (3-3)	3 (3-3)	0.99
Atenção e Cálculo	4 (3-5)	4 (2-5)	0.84
Memória de Evocação	3 (2-3)	3 (2-3)	0.52
Linguagem	9 (8-9)	9 (9-9)	0.001
CES-D	20 (9-30)	15 (7-27)	0.05

Nota: Todos valores estão expressos em mediana e IIQ

*- Mann Whitney test; CES-D- Center for epidemiological studies- depression.

Nesse estudo, não houve associações com significância estatística entre os valores encontrados no MoCA do grupo LES e o perfil clínico e imunológico desses pacientes.

4.4 ESTUDOS DE CORRELAÇÃO

A correlação do MoCA com variáveis numéricas no LES é descrita na tabela 4. No LES, o MoCA se correlacionou negativamente com a idade do paciente, idade do diagnóstico da doença, atividade de doença e dano cumulativo no LES, já a correlação dessa variável com o MEEM e anos de educação formal foi positiva.

TABELA 4. Correlação do montreal cognitive assessment com variáveis demográficas, depressão, dano cumulativo, atividade de doença e dose cumulativa de corticoide.

Variável	R	IC de 95%	P
Idade	-0.27	-0.44 a -0.08	0.005 (*)
Idade ao diagnóstico	-0.28	-0.45 a -0.01	0.003 (**)
Duração da doença	0.03	-0.16 a +0.23	0.73(*)
Anos de educação formal	0.32	0.13 a 0.49	0.0009 (*)
Depressão pelo CES-D	0.08	-0.11 a +0.27	0.41(*)
Dano cumulativo (SLICC) – pontuação total	-0.29	-0.39 a -0.01	0.03(*)
Dano cumulativo (SLICC) - Domínio neurológico	-0,46	-0.60 a -0,28	<0.0001(*)
Atividade de doença (SLEDAI)	-0.22	-0.40 a -0.02	0.02(*)
Miniexame do estado mental	0.54	0.39 a 0.67	<0.0001(*)
Glicocorticoides (dose cumulativa)	0.10	-0.09 a 0.29	0.28 (*)

(*) - Spearman's test; ** Pearson's test.

SLICC- Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics; SLEDAI – systemic lupus erythematosus disease activity index; CES-D-Center for epidemiological studies-depression.

As variáveis que se correlacionaram com o MoCA com $p \leq 0.1$ foram estudadas por regressão linear múltipla, tendo MoCA como variável dependente e idade, idade do diagnóstico do LES, anos de educação formal, SCLICC (total e neurológico) e SLEDAI como variáveis independentes. A análise mostrou que as variáveis que se mantiveram independentes foram: SLEDAI ($\beta = -0,13$; SE = 0.07; $t = -3.2$; $P = 0.001$), SLICC (neurológico) ($\beta = -1.5$; SE = 0.33; $t = -4,5$; $P < 0.0001$), anos de educação formal ($\beta = 0.26$; SE = 0.08; $t = 3,1$; $P = 0.002$), e idade do diagnóstico do LES ($\beta = -0.07$, SE = 0.08; $t = -3.1$; $P = 0.002$).

Nessa amostra, o estudo da associação do MEEM com o perfil clínico e sorológico no LES não mostrou qualquer significância estatística. A correlação com variáveis numéricas é descrita na Tabela 5.

TABELA 5. Correlação do miniexame do estado mental com variáveis demográficas, depressão, dano cumulativo, atividade de doença e dose cumulativa de corticoide.

Variável	R	IC de 95%	P
Idade	-0,22	-0,41 a -0,03	0,01
Idade ao diagnóstico	-0,1994	-0,38 a -0,0002	0,04
Duração de doença	0,01	-0,19 a 0,21	0,91
Anos de educação formal	0,34	0,15 a 0,50	0,0004
Depressão pelo CES-D	-0,003	-0,20 a 0,19	0,96
Dano cumulativo (SLICC) - pontuação total	-0,21	-0,39 a -0,01	0,03
Dano cumulativo (SLICC) - domínio neurológico	-0,34	-0,50 a -0,15	0,0004
Atividade de doença (SLEDAI)	0,07	-0,13 a + 0,26	0,47
Glicocorticoide (dose cumulativa)	0,07	-0,12 a + 0,27	0,45

(*) - teste de Spearman;

SLICC- Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics; SLEDAI – systemic lupus erythematosus disease activity index; CES-D- center for epidemiological studies-depression.

As variáveis que se correlacionaram com o MEEM com $p \leq 0.1$ foram estudadas por regressão linear múltipla sendo a pontuação no MEEM a variável dependente e idade, idade do diagnóstico da doença, anos de educação formal, SLICC (total e neurológico) as variáveis independentes. As variáveis que se mantiveram independentes foram SLICC (domínio neurológico) ($\beta = -0,76$; SE = 0.25; $t = -3.0$; $P = 0.0026$) e anos de educação formal ($\beta = 0.21$; SE = 0.05; $t = 3,5$; $P = 0.0006$).

5 DISCUSSÃO

Nesse estudo, os pacientes com LES apresentaram pior desempenho nas avaliações cognitivas do que o grupo controle. Esses pacientes mostraram comprometimento da orientação espacial nos testes MoCA e MEEM e em concordância com esse achado, observa-se na literatura que o domínio visuoespacial é um dos mais afetados no LES (DENBURG; DENBURG, 2003).

A capacidade visuoespacial refere-se aos processos cognitivos essenciais para reconhecer, integrar e avaliar o espaço, as formas visuais e suas conexões. Comanda não só as relações individuais com o meio, mas também consigo mesmo. Neurônios corticais sobretudo nas regiões pré-frontal e no córtex parietal têm um importante papel nessa função (CURTIS, 2006; SACK, 2009).

Vale destacar que um estudo envolvendo modelos animais com LES mostrou que o domínio cognitivo visuoespacial é comprometido nessa doença e esse achado

apresenta correlação com uma maior concentração de anticorpos antinuclear (ARABO *et al.*, 2005).

Cecarelli *et al.* encontrou dificuldades relacionadas com a linguagem pragmática em mais de 50% dos pacientes com LES de um centro médico na Itália.

Entretanto, os resultados do presente estudo realizado no Brasil mostram que outros componentes da linguagem, como nomeação, repetição, compreensão, leitura, escrita e capacidade de construção visual, também são afetados no LES. Esses componentes da linguagem são avaliados pelo MEEM (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975).

De acordo com o MoCA, o raciocínio abstrato foi considerado comprometido na amostra com LES. Esta habilidade cognitiva é importante para considerar percepções além do que é detectado fisicamente, e é vital para reconhecimento de padrões, resolução de problemas, análise de ideias e criatividade. Quando prejudicada, o indivíduo é incapaz de responder efetivamente a novas experiências em um ambiente incerto ou mutável (OLSEN; TYLÉN, 2023).

O córtex pré-frontal parece desempenhar uma importante função na abstração (DUMONTHEIL, 2014).

Conforme supracitado, diversos são os domínios cognitivos afetados no LES e este estudo mostra que a avaliação desses pacientes com o MEEM e MoCA em associação fornece um panorama mais amplo de suas funções intelectuais, visto que o primeiro teste apresenta uma ampla capacidade de avaliar a linguagem do paciente e o segundo, de mensurar sua capacidade de abstração.

Na presente pesquisa, a associação entre a disfunção cognitiva e dose cumulativa de corticoide não pode ser provada.

Estudos envolvendo animais mostraram que o uso agudo de glicocorticoides causa prejuízo da memória de trabalho, uma vez que essa classe de medicamento pode ativar uma série de reações celulares no córtex pré-frontal (BARSEGYAN; MCGAUGH; ROOZENDAAL, 2023).

Além disso, o uso crônico de corticoides tem sido relacionado com atrofia cortical quando o córtex é avaliado por tomografia computadorizada (ZANARDI; MAGNA; COSTALLAT, 2001).

Uma pesquisa com 17 pacientes em uso prolongado de corticoides e 15 controles, associou essa classe de medicamentos com um menor volume do hipocampo e com prejuízo na memória declarativa (BROWN *et al.*, 2004). Por sua vez,

um estudo com 96 pacientes lúpicos sugere que doses maiores que 9 mg ao dia de prednisona estão associadas com um declínio da capacidade de processamento matemático, o que é um indicador de disfunção da memória de trabalho, contudo, a dose cumulativa de corticoides não apresenta tal relação (TEO *et al.*, 2020).

Por outro lado, um estudo prospectivo e duplo cego mostrou que um curso curto de prednisona (0,5 mg/kg/dia) traz uma melhora da cognição e do humor no LES (DENBURG; CARBOTTE; DENBURG, 1994). Além disso, a dexametasona mostrou um efeito protetivo na cognição ao diminuir os níveis de TNF- α e IL-1 β no hipocampo de modelos animais com LES (WANG *et al.*, 2017).

De forma similar ao presente estudo, uma pesquisa de Lim *et al* (LIM *et al.*, 2022), envolvendo 50 pacientes com LES também sugeriu que a dose cumulativa de corticoide não interferiu no desempenho cognitivo.

De acordo com uma revisão sistemática sobre a terapia com glicocorticoides a longo prazo, houve uma alta variabilidade na influência destes na função cognitiva, com efeitos observados em função executiva, mas não memória esporádica. Por outro lado, os autores descobriram que o uso prolongado de glicocorticoides estava associado a um menor risco de desenvolver demência, mostrando a dualidade do uso desta terapia, sendo seus efeitos benéficos e/ou prejudiciais, dependendo do resultado avaliado (SHOREY; MULLA; MIELKE, 2023).

Embora a mediana da atividade de doença seja considerada baixa na amostra, no presente estudo a correção do MoCA com o SLEDAI mostrou-se negativa. Interferons do tipo 1 e 2 estão associados com a patogênese do LES e ambos podem cruzar a barreira hematoencefálica; ainda, a administração de interferon alfa em modelos animais com LES é capaz de induzir desordens mentais, inclusive prejuízo cognitivo, assim trazendo uma possível explicação para esse fato (ANDERSON *et al.*, 2022; ZENG *et al.*, 2019).

O SLICC também mostrou associação com comprometimento cognitivo na amostra, mas apenas o comprometimento do domínio neurológico apresentou associação de forma independente. A associação de comprometimento cognitivo com danos cumulativos também foi encontrada por outros autores e é compreensível que danos estruturais permanentes do sistema nervoso prejudiquem seu funcionamento (CECCARELLI *et al.*, 2019; CONTI *et al.*, 2012; DORMAN *et al.*, 2017).

Nesse estudo, não foi encontrada associação de autoanticorpos com comprometimento cognitivo, incluindo anticorpos antifosfolípides. Os anticorpos

antifosfolípides têm sido associados à disfunção neuronal por meio de trombose de pequenos vasos do parênquima cerebral e/ou interferência direta na função de células do sistema nervoso (CONTI *et al.*, 2012). Contudo, tal fato é contraditório pois embora os anticorpos anticardiolipina tenham sido positivamente associados à deterioração cognitiva no LES (CECCARELLI *et al.*, 2019) e em idosos normais (SCHMIDT *et al.*, 1995), outros pesquisadores não conseguiram provar essa associação.

Uma pesquisa utilizando ressonância magnética encontrou que o comprometimento cognitivo no LES estava associado ao aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica independentemente do perfil de autoanticorpos circulantes (incluindo antifosfolípides) (HANLY *et al.*, 2022).

Nessa amostra, um maior tempo de educação formal mostrou um efeito protetor na cognição dos pacientes. Tal achado vai ao encontro da literatura que associa essa variável com um menor risco de o indivíduo desenvolver um quadro demencial (LÖVDÉN *et al.*, 2020). Embora as explicações para essa associação não estejam bem estabelecidas, é possível supor que a educação influencia o desenvolvimento cognitivo ou que indivíduos com melhor capacidade cognitiva consigam atingir níveis educacionais mais altos. Os fatores externos como status socioeconômico podem influenciar tanto a educação quanto a cognição (LÖVDÉN *et al.*, 2020).

No caso do LES, os pacientes com maior escolaridade podem estar procurando um tratamento de forma mais precoce e entendendo melhor a importância de seguir um tratamento correto.

Esta pesquisa apresenta algumas limitações por ser um estudo transversal, com ausência de estudos de neuroimagem e com uma amostra pequena. Contudo, este trabalho destaca a associação do comprometimento cognitivo com a atividade de doença e dano cumulativo em uma amostra de pacientes brasileiros com LES.

6 CONCLUSÃO

Na amostra estudada, o déficit cognitivo foi encontrado em pacientes com LES e esteve associado com o dano cumulativo e atividade de doença.

Os resultados do MoCA mostraram que os domínios visuoespacial e de abstração estavam comprometidos e os do MEEM que a linguagem e a orientação

especial foram afetados quando comparados aos controles. Não foram encontradas associações desses testes com a dose cumulativa de glicocorticoide, grau de depressão, perfil clínico ou sorológico.

REFERÊNCIAS

- AINIALA, H., HIETAHARJU, A., LOUKKOLA, J., PELTOLA, J., KORPELA, M., METSÄNOJA, R., & AUVINEN, A. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. **Arthritis and rheumatism**, v. 45, n. 5, p. 419–423, 2001.
- ANDERSON, E. W., JIN, Y., SHIH, A., ARAZI, A., GOODWIN, S., ROESER, J., FURIE, R. A., ARANOW, C., VOLPE, B., DIAMOND, B., & MACKAY, M. Associations between circulating interferon and kynurenine/tryptophan pathway metabolites: support for a novel potential mechanism for cognitive dysfunction in SLE. **Lupus science & medicine**, v. 9, n. 1, 2022.
- ARABO, A., COSTA, O., TRON, F., & CASTON, J. Spatial and motor abilities during the course of autoimmune disease in (NZW x BXSB)F1 lupus-prone mice. **Behavioural brain research**, v. 165, n. 1, p. 126–137, 2005.
- ARINGER, M., COSTENBADER, K., DAIKH, D., BRINKS, R., MOSCA, M., RAMSEY-GOLDMAN, R., SMOLEN, J. S., WOFYSY, D., BOUMPAS, D. T., KAMEN, D. L., JAYNE, D., CERVERA, R., COSTEDOAT-CHALUMEAU, N., DIAMOND, B., GLADMAN, D. D., HAHN, B., HIEPE, F., JACOBSEN, S., KHANNA, D., LERSTRØM, K., ... JOHNSON, S. R. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 78, n. 9, p. 1151–1159, 2019.
- BARSEGYAN, A., MCGAUGH, J. L., & ROOZENDAAL, B. Glucocorticoid effects on working memory impairment require I-type calcium channel activity within prefrontal cortex. **Neurobiology of learning and memory**, v. 197, p. 107700, 2023.
- BROWN, E. S., J WOOLSTON, D., FROL, A., BOBADILLA, L., KHAN, D. A., HANCZYC, M., RUSH, A. J., FLECKENSTEIN, J., BABCOCK, E., & CULLUM, C. M. Hippocampal volume, spectroscopy, cognition, and mood in patients receiving corticosteroid therapy. **Biological psychiatry**, v. 55, n. 5, p. 538–545, 2004.
- CECCARELLI, F., PERRICONE, C., PIRONE, C., MASSARO, L., ALESSANDRI, C., MINA, C., MARIANETTI, M., SPINELLI, F. R., VALESINI, G., & CONTI, F. Cognitive dysfunction improves in systemic lupus erythematosus: Results of a 10 years prospective study. **PloS one**, v. 13, n. 5, 2018.
- CECCARELLI, F., PIRONE, C., MINA, C., MASCOLO, A., PERRICONE, C., MASSARO, L., SPINELLI, F. R., ALESSANDRI, C., VALESINI, G., & CONTI, F. Pragmatic language dysfunction in systemic lupus erythematosus patients: Results from a single center Italian study. **PloS one**, v. 14, n. 11, 2019.
- CONTI, F., ALESSANDRI, C., PERRICONE, C., SCRIVO, R., REZAI, S., CECCARELLI, F., SPINELLI, F. R., ORTONA, E., MARIANETTI, M., MINA, C., & VALESINI, G. Neurocognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies, disease activity and chronic damage. **PloS one**, v. 7, n. 3, 2012.

CURTIS C. E. Prefrontal and parietal contributions to spatial working memory. **Neuroscience**, v. 139, n. 1, p. 173–180, 2006.

DENBURG, S. D., CARBOTTE, R. M., & DENBURG, J. A. Corticosteroids and neuropsychological functioning in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis and rheumatism**, v. 37, n. 9, p. 1311–1320, 1994.

DENBURG, S. D., & DENBURG, J. A. Cognitive dysfunction and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 12, n. 12, p. 883–890, 2003.

DORMAN, G., MICELLI, M., COSENTINO, V., OTTONE, L., NUÑEZ, M. R., MANGONE, C., REY, R. C., KERZBERG, E., & GENOVESE, O. Disfunción cognitiva en lupus eritematoso sistémico y su asociación con actividad y daño [Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus in relation to disease activity and damage]. **Medicina**, v. 77, n. 4, p. 257–260, 2017.

DUMONTHEIL I. Development of abstract thinking during childhood and adolescence: the role of rostralateral prefrontal cortex. **Developmental cognitive neuroscience**, v. 10, p. 57–76, 2014.

FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E., & MCHUGH, P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of psychiatric research**, v. 12, n. 3, p. 189–198, 1975.

GEGENAVA, M., BEAART, H. J. L., MONAHAN, R. C., BRILMAN, E., BEAART-VAN DE VOORDE, L. J. J., MAGRO-CHECA, C., HUIZINGA, T. W. J., & STEUP-BEEKMAN, G. M. Performance of the proposed ACR-EULAR classification criteria for systemic lupus erythematosus (SLE) in a cohort of patients with SLE with neuropsychiatric symptoms. **RMD open**, v. 5, n. 1, 2019.

GENDELMAN, O., TIOSANO, S., SHOENFELD, Y., COMANESHTER, D., AMITAL, H., COHEN, A. D., & AMITAL, D. High proportions of dementia among SLE patients: A big data analysis. **International journal of geriatric psychiatry**, v. 33, n. 3, p. 531–536, 2018.

GLADMAN, D., GINZLER, E., GOLDSMITH, C., FORTIN, P., LIANG, M., UROWITZ, M., BACON, P., BOMBARDIERI, S., HANLY, J., HAY, E., ISENBERG, D., JONES, J., KALUNIAN, K., MADDISON, P., NIVED, O., PETRI, M., RICHTER, M., SANCHEZ-GUERRERO, J., SNAITH, M., STURFELT, G., ... ZOMA, A. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. **Arthritis and rheumatism**, v. 39, n. 3, p. 363–369, 1996.

BOMBARDIER, C., GLADMAN, D. D., UROWITZ, M. B., CARON, D., & CHANG, C. H. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. **Arthritis and rheumatism**, v. 35, n. 6, p. 630–640, 1992.

GONZÁLEZ, A., & MASSARDO, L. Antibodies and the brain: antiribosomal P protein antibody and the clinical effects in patients with systemic lupus erythematosus. **Current opinion in neurology**, v. 31, n. 3, p. 300–305, 2018.

GORDON, C. The american college of rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes acr ad hoc committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. American College of Rheumatology, v. 42, n. 4. P. 599-608, 1999.

HANLY, J. G., CASSELL, K., & FISK, J. D. Cognitive function in systemic lupus erythematosus: results of a 5-year prospective study. **Arthritis and rheumatism**, v. 40, n. 8, p. 1542–1543, 1997.

HANLY, J. G., FISK, J. D., SHERWOOD, G., & EASTWOOD, B. Clinical course of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. **The Journal of rheumatology**, v. 21, n. 10, p. 1825–1831, 1994.

HANLY, J. G., LEGGE, A., KAMINTSKY, L., FRIEDMAN, A., HASHMI, J. A., BEYEA, S. D., FISK, J., OMISADE, A., CALKIN, C., BARDOUILLE, T., BOWEN, C., MATHESON, K., & FRITZLER, M. J. Role of autoantibodies and blood-brain barrier leakage in cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. **Lupus science & medicine**, v. 9, n. 1, 2022.

JULIAN, LJ, GREGORICH, SE, TONNER, C., YAZDANY, J., TRUPIN, L., CRISWELL, LA, YELIN, E., & KATZ, PP. Usando a Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos para triagem de depressão no lúpus eritematoso sistêmico. **Arthritis care & research** , v. 63, n. 6, p. 884–890, 2011.

KOWAL, C., & DIAMOND, B. Aspects of CNS lupus: mouse models of anti-NMDA receptor antibody mediated reactivity. **Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)**, v. 900, p. 181–206, 2012.

KOZORA, E., ARCINIEGAS, D. B., FILLEY, C. M., WEST, S. G., BROWN, M., MILLER, D., GRIMM, A., DEVORE, M. D., WINGROVE, C., & ZHANG, L. Cognitive and neurologic status in patients with systemic lupus erythematosus without major neuropsychiatric syndromes. **Arthritis and rheumatism**, v. 59, n. 11, p. 1639–1646, 2008.

LIM, X. R., CHEW, P. O. K., LIM, G. H., LOW, Y. L., LIM, J. W. P., ONG, H. N., LAW, W. G., TAN, J. W. L., THONG, B. Y., CHIA, F. L., LIAN, T. Y., CHAN, G. Y. L., CHAN, M. T., KOH, E. T., KONG, K. O., & HOWE, H. S. Montreal cognitive assessment as a screening instrument for cognitive impairment in systemic lupus erythematosus patients without overt neuropsychiatric manifestations. **Lupus**, v. 31, n. 14, p. 1759–1769, 2022.

LIN, Y. R., CHOU, L. C., CHEN, H. C., LIOU, T. H., HUANG, S. W., & LIN, H. W. Increased Risk of Dementia in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Population-Based Cohort Study. **Arthritis care & research**, v. 68, n. 12, p. 1774–1779, 2016.

LÖVDÉN, M., FRATIGLIONI, L., GLYMOUR, M. M., LINDENBERGER, U., & TUCKER-DROB, E. M. Education and Cognitive Functioning Across the Life Span. **Psychological science in the public interest : a journal of the American Psychological Society**, v. 21, n. 1, p. 6–41, 2020.

MAN, Y. L., & SANNA, G. Neuropsychiatric Manifestations of Antiphospholipid Syndrome-A Narrative Review. **Brain sciences**, v. 12, n. 1, p. 91, 2022.

MedCalc software download page. [s.d.]. Disponível em: <https://www.medcalc.org/download/>. Acesso em: 27 jan. 2023.

MONTERO-LÓPEZ, E., SANTOS-RUIZ, A., NAVARRETE-NAVARRETE, N., ORTEGO-CENTENO, N., PÉREZ-GARCÍA, M., & PERALTA-RAMÍREZ, M. I. The effects of corticosteroids on cognitive flexibility and decision-making in women with lupus. **Lupus**, v. 25, n. 13, p. 1470–1478, 2016.

NANTES, S. G., SU, J., DHALIWAL, A., COLOSIMO, K., & TOUMA, Z. Performance of Screening Tests for Cognitive Impairment in Systemic Lupus Erythematosus. **The Journal of rheumatology**, v. 44, n. 11, p. 1583–1589, 2017.

NASREDDINE, Z. S., PHILLIPS, N. A., BÉDIRIAN, V., CHARBONNEAU, S., WHITEHEAD, V., COLLIN, I., CUMMINGS, J. L., & CHERTKOW, H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 53, n. 4, p. 695–699, 2005.

OLSEN, K., & TYLÉN, K. On the social nature of abstraction: cognitive implications of interaction and diversity. **Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences**, v. 378, n. 1870, p. 20210361, 2023.

RADLOFF, L. S. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. **Applied Psychological Measurement**, v. 1, n. 3, p. 385–401, 1977.

RAGHUNATH, S., GLIKMANN-JOHNSTON, Y., MORAND, E., STOUT, J. C., & HOI, A. Evaluation of the Montreal Cognitive Assessment as a screening tool for cognitive dysfunction in SLE. **Lupus science & medicine**, v. 8, n. 1, 2021.

RAGHUNATH, S., GUYMER, E. K., GLIKMANN-JOHNSTON, Y., GOLDER, V., KANDANE RATHNAYAKE, R., MORAND, E. F., STOUT, J. C., & HOI, A. Fibromyalgia, mood disorders, cognitive test results, cognitive symptoms and quality of life in systemic lupus erythematosus. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 62, n. 1, p. 190–199, 2022.

RAYES, H. A., TANI, C., KWAN, A., MARZOUK, S., COLOSIMO, K., MEDINA-ROSAS, J., MUSTAFA, A., SU, J., LAMBIRIS, P., MOSCA, M., & TOUMA, Z. What is the prevalence of cognitive impairment in lupus and which instruments are used to measure it? A systematic review and meta-analysis. **Seminars in arthritis and rheumatism**, v. 48, n. 2, p. 240–255, 2018.

REES, F., DOHERTY, M., GRAINGE, M. J., LANYON, P., & ZHANG, W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 56, n. 11, p. 1945–1961, 2017.

SACK A. T. Parietal cortex and spatial cognition. **Behavioural brain research**, v. 202, n. 2, p. 153–161, 2009.

SAID, M. S. M.; BIN S. S. S.; MOHAMAD, K.; SHAHARIR, S. S.; TONG, N. K. C.; ALI, R. A. Subclinical memory dysfunction in Malaysian systemic lupus erythematosus patients: Association with clinical characteristics and disease activity – A pilot study. **Egyptian Rheumatologist**, v. 38, n. 3, p. 189–194, 2016.

SCHMIDT, R., AUER-GRUMBACH, P., FAZEKAS, F., OFFENBACHER, H., & KAPPELLER, P. Anticardiolipin antibodies in normal subjects. Neuropsychological correlates and MRI findings. **Stroke**, v. 26, n. 5, p. 749–754, 1995.

SEET, D., ALLAMEEN, N. A., TAY, S. H., CHO, J., & MAK, A. Cognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: Immunopathology, Clinical Manifestations, Neuroimaging and Management. **Rheumatology and therapy**, v. 8, n. 2, p. 651–679, 2021.

SHOREY, C. L., MULLA, R. T., & MIELKE, J. G. The effects of synthetic glucocorticoid treatment for inflammatory disease on brain structure, function, and dementia outcomes: A systematic review. **Brain research**, v. 1798, p. 148157, 2023.

TEO, R., DHANASEKARAN, P., TAY, S. H., & MAK, A. Mathematical processing is affected by daily but not cumulative glucocorticoid dose in patients with systemic lupus erythematosus. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 59, n. 9, p. 2534–2543, 2020.

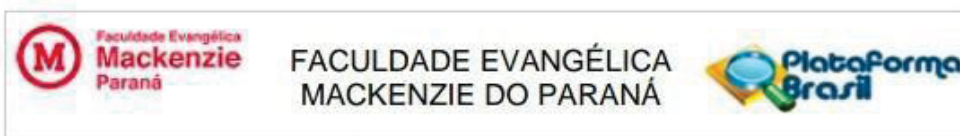
WANG, Y., TANG, J., SHEN, L., LI, J., ZHA, C., WANG, R., HU, K., XI, J., CHANG, J., & XIE, C. *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences*, v. 42, n. 3, p. 251–256, 2017.

ZANARDI, V. A., MAGNA, L. A., & COSTALLAT, L. T. Cerebral atrophy related to corticotherapy in systemic lupus erythematosus (SLE). **Clinical rheumatology**, v. 20, n. 4, p. 245–250, 2001.

ZENG, J., MENG, X., ZHOU, P., YIN, Z., XIE, Q., ZOU, H., SHEN, N., YE, Z., & TANG, Y. Interferon- α exacerbates neuropsychiatric phenotypes in lupus-prone mice. **Arthritis research & therapy**, v. 21, n. 1, p. 205, 2019.

ZHANG, Y., HAN, H., & CHU, L. Neuropsychiatric Lupus Erythematosus: Future Directions and Challenges; a Systematic Review and Survey. **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, v. 75, 2020.

ANEXO 1 - CARTA DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO COGNITIVA DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Pesquisador: Renato Mitsunori Nishihara

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 39920920.2.0000.0103

Instituição Proponente: INSTITUTO PRESBITERIANO MACKENZIE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.405.978

Apresentação do Projeto:

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença crônica autoimune que se manifesta com diferentes fenótipos clínicos. Já o Lúpus Eritematoso Sistêmico Neuropsiquiátrico (NPSLE) é uma forma de apresentação do LES e caracteriza-se por uma série de síndromes neuropsiquiátricas. Entre as complicações comuns do LES, há o declínio cognitivo, uma manifestação neuropsiquiátrica. Entretanto, essa condição não é comumente avaliada na prática clínica, apesar de sua alta prevalência.

Objetivos: Avaliar os fatores que levam os pacientes com LES a apresentarem baixo desempenho em testes de avaliação cognitiva como o MoCa e MEEM. Adicionalmente, identificar se há um maior acometimento de declínio cognitivo em pacientes com LES quando comparados ao grupo controle, pareado em idade e sexo.

Métodos: A metodologia proposta apresenta caráter transversal. Participarão da pesquisa pacientes de ambos os sexos, previamente diagnosticados com LES e que se enquadrem nos critérios de inclusão. Médicos reumatologistas atuantes no Hospital Universitário Evangélico Mackenzie auxiliarão na seleção desses pacientes. Também participarão indivíduos saudáveis, como grupo controle. Os participantes serão selecionados de forma aleatória e heterogênea. Estima-se um número de 600 participantes. Serão aplicados cinco questionários: Critérios do ACR/EULAR Para Classificação do LES, Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) e Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) - a fim de mensurar o dano

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorilho

CEP: 80.730-000

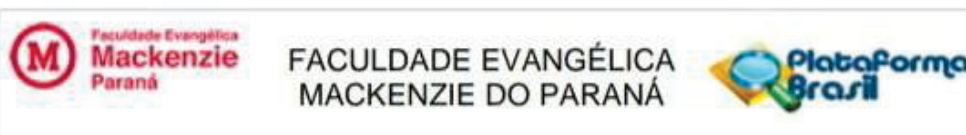
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



Continuação do Parecer: 4.405.978

cumulativo causado pelo LES e atividade da doença - Miniexame do Estado Mental (MEEM) e Montreal Cognitive Assessment (MoCa) - para rastrear declínios cognitivos. Não serão coletados dados que permitam a identificação dos pacientes, mantendo o anonimato.

Critério de Inclusão:

Serão incluídos pacientes do ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie diagnosticados com LES de acordo com os critérios do ACR/EULAR, em 2019; de ambos os sexos, acima de 30 anos, que concordem em participar voluntariamente do estudo, a partir da leitura e compreensão do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido proposto, e que apresentem condições de responder aos questionários da pesquisa.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos do estudo pacientes com outros critérios de demência como Alzheimer, demência vascular (AVC) e demências reversíveis (por exemplo: hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12, deficiência de folato, uremia e outros).

METODOLOGIA ESTATÍSTICA: As análises estatísticas dos dados serão realizadas com o auxílio do programa Graph Pad Prism 5.0. As variáveis contínuas serão expressas como média \pm desvio-padrão e comparadas com os testes t e Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram expressas em porcentagens e comparadas com o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. Valores de p menores que 0,05 serão considerados estatisticamente significativos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar os fatores que levam os pacientes com LES a apresentarem baixo desempenho em testes de avaliação cognitiva como o MoCa e MEEM.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

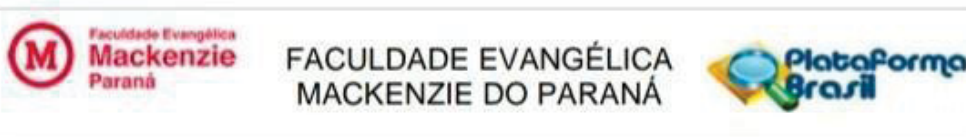
Riscos:

Não haverá riscos físicos aos entrevistados, visto que não há interferência direta no paciente. No entanto, há risco de constrangimento. A fim de reduzir tais constrangimentos, será comunicado a cada participante que suas respostas serão mantidas em sigilo. Além disso, nenhum dado pessoal, que permita a identificação do paciente, será solicitado, garantindo o anonimato. Os participantes (pacientes e controles) não serão identificados por nome ou iniciais, apenas por código.

Benefícios:

Os benefícios da pesquisa poderão ser evidenciados a partir do entendimento do paciente e seus familiares acerca das possíveis complicações do LES, como o declínio cognitivo e o desenvolvimento de um quadro demencial. Os resultados da aplicação dos questionários sobre o

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770
Bairro: Bigorinho **CEP:** 80.730-000
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3240-5570 **Fax:** (41)3240-5584 **E-mail:** comite.etica@fepar.edu.br



Continuação do Parecer: 4.405.978

declínio cognitivo serão repassados aos médicos reumatologistas assistentes para avaliação. Além disso, por meio da abordagem deste tema pouco explorado, visa-se gerar maior interesse no estudo das demências e declínio cognitivo no LES. Por meio de novas pesquisas científicas sobre o assunto, incluindo esta, espera-se ser entender melhor quais fatores clínicos e imunológicos podem estar relacionados ao risco de desenvolver demência e declínio cognitivo nos pacientes com LES.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Desenho:

Estudo transversal analítico.

Tamanho da Amostra no Brasil: 600.

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa:

- Grupo controle: 300 - Aplicação de questionários
- Pacientes com LES: 300 - Aplicação de questionários

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

COVID-19:

O Comitê de Ética em Pesquisa recomenda que o cumprimento do cronograma de execução do estudo, seja realizado perante ciência dos pesquisadores e chefe de serviço visando a segurança de todos os envolvidos na pesquisa frente a pandemia do Covid-19 e que sejam seguidas todas as medidas de prevenção para evitar o contágio e a proliferação do coronavírus.

RELATÓRIOS:

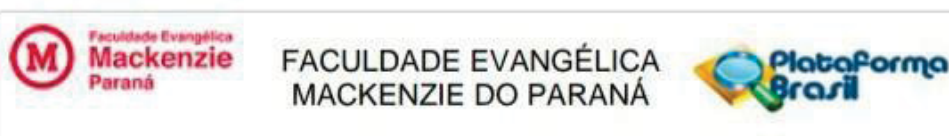
Solicitamos que sejam apresentados a este Comitê de Ética em Pesquisa a partir da data de aprovação, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Ao término da pesquisa, o pesquisador responsável deve encaminhar o relatório final com os resultados e a conclusão do estudo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram encontrados óbices éticos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e suas complementares. Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná –CEP/FEMPAR, manifesta-se pela aprovação do projeto

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770	CEP: 80.730-000
Bairro: Bigorriho	
UF: PR	Município: CURITIBA
Telefone: (41)3240-5570	Fax: (41)3240-5584
E-mail: comite.etica@fepar.edu.br	



Continuação do Parecer: 4.405.978

conforme proposto para início da pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1657985.pdf	09/11/2020 16:51:46		Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	05/11/2020 14:23:52	EDUARDA SCOTO DIAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Declinio_Cognitivo_LES.docx	04/11/2020 22:06:43	EDUARDA SCOTO DIAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Declinio_Cognitivo_LES.pdf	04/11/2020 22:06:31	EDUARDA SCOTO DIAS	Aceito
Outros	Increased_Risk_of_Dementia_in_Patients_With_Systemic_Lupus_Erythematosus.pdf	04/11/2020 21:56:28	EDUARDA SCOTO DIAS	Aceito
Outros	Prevalence_of_cognitive_impairment.pdf	04/11/2020 21:56:11	EDUARDA SCOTO DIAS	Aceito
Outros	High_proportions_of_dementia_among_SLE_patients.pdf	04/11/2020 21:54:58	EDUARDA SCOTO DIAS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	instituicao_infraestrutura.pdf	04/11/2020 21:29:02	EDUARDA SCOTO DIAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento_Livre_e_Escelido.pdf	04/11/2020 19:25:09	EDUARDA SCOTO DIAS	Aceito

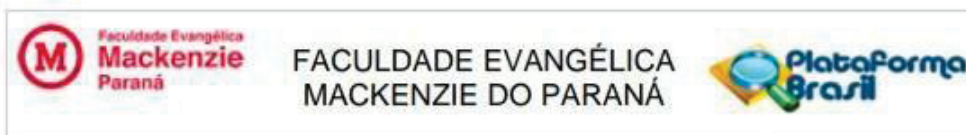
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770	CEP: 80.730-000
Bairro: Bigorriho	
UF: PR	Município: CURITIBA
Telefone: (41)3240-5570	Fax: (41)3240-5584
E-mail: comite.etica@fepar.edu.br	



Continuação do Parecer: 4.405.978

CURITIBA, 18 de Novembro de 2020

Assinado por:
ANA CRISTINA LIRA SOBRAL
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770
Bairro: Bigorriho **CEP:** 80.730-000
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3240-5570 **Fax:** (41)3240-5584 **E-mail:** comite.etica@fepar.edu.br

ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Fatores Associados ao Baixo Desempenho de Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico em Testes de Avaliação Cognitiva.

Investigadores: Prof. Dr. Renato Nisihara, Prof. Dra. Thelma Larocca Skare, Eduardo Augusto Borba, Eduarda Scoto Dias e José Henrique Tercziany Vanzin

Email: decliniocognitivos@gmail.com
,,, renatonisihara@gmail.com

Local da Pesquisa: Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie.

Telefones: Dr. Renato Nisihara - (41) 99911-9572.

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa intitulada “**FATORES ASSOCIADOS AO BAIXO DESEMPENHO DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO EM TESTES DE AVALIAÇÃO COGNITIVA**”, desenvolvida por acadêmicos de medicina da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, sob orientação do professor Dr. Renato Nisihara.

Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para participar no estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Você só deve participar do estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade.

O objetivo do presente estudo é avaliar os fatores que levam os pacientes com Neurolúpus e Lúpus Eritematoso Sistêmico a apresentarem baixo desempenho em

testes de avaliação cognitiva como o MoCA e MEEM. A hipótese considerada é de que pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico apresentam maiores probabilidades de desenvolverem declínio cognitivo quando comparadas aos pacientes com LES e ao grupo controle pareado por idade, sexo e escolaridade. Além de que fatores clínicos e imunológicos podem ter influência nesse processo.

Você será incluído no estudo se tiver acima de 18 anos, previamente diagnosticados com Lúpus Eritematoso Sistêmico de acordo com os critérios do ACR/EULAR. Caso concorde com os termos desse documento e decida participar da pesquisa, você levará aproximadamente 30 minutos para responder todas as questões.

Sua decisão de participar deste estudo é voluntária. Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo. Você não receberá nenhum valor em dinheiro ou gratificação pela sua participação. Caso decida não continuar com a participação, você poderá parar de responder o questionário a qualquer momento, mesmo após concordar com os termos desse documento. Não haverá nenhum tipo de punição ou penalidade em caso de desistência.

O investigador responsável pelo estudo e equipe irão coletar informações sobre você no prontuário médico. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos.

Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância. Você tem direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

Se tiver alguma dúvida com relação a esta pesquisa, você poderá contatar o investigador e sua equipe (nomes, e-mails e telefone acima). Os pesquisadores estão à disposição para quaisquer esclarecimentos. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie pelo telefone: (41) 3240-5570 ou pelo email: comite.etica@fepar.edu.br. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para o mantê-lo seguro e proteger seus direitos. Da mesma forma, é possível contatar a CONEP

(Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), pelo telefone (61) 3315-5878 ou pelo e-mail conep@saude.gov.br.

Declaração de Consentimento do Paciente

Declaro que li o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e compreendi os detalhes descritos nesse documento. Entendo que sou livre para aceitar ou recusar minha participação e que caso decida interromper o preenchimento do questionário poderei fazer isso a qualquer momento, sem dar explicações. Concordo que os dados coletados sejam usados para os propósitos descritos no termo acima. Declaro que entendi a informação apresentada neste termo de consentimento e tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Estou ciente que receberei uma via assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

Compreendo que, caso tenha qualquer dúvida sobre a pesquisa ou sobre o preenchimento do questionário, poderei entrar em contato com qualquer um dos pesquisadores envolvidos do estudo.

Curitiba, _____ de _____ de _____

Nome do paciente

Assinatura

Nome Do Investigador

Assinatura

ANEXO 3 - CRITÉRIOS ACR/EULAR

Critério de entrada

FAN POSITIVO
pelo menos no título 1/80



+ 10 pontos dos abaixo:

OBSERVAÇÕES

- 1- Não use como critério se ele tiver uma outra explicação causal que não o lúpus;
- 2- O aparecimento de um critério por uma única vez é suficiente para contagem;
- 3- Os critérios não precisam aparecer simultaneamente;
- 4- São 7 domínios clínicos e 3 imunológicos. Use apenas o de maior peso em cada domínio.

DOMINIO CONSTITUCIONAL		DOMINIO DAS SEROSAS	
Febre	2	Derrame pleural ou pericardico	5
DOMINIO HEMATOLOGICO		Pericardite aguda	6
Leucopenia	3	DOMINIO NEURO PSIQUIÁTRICO	
Plaquetopenia	4	Delirio	2
Anemia hemolítica autoimune	4	Psicose	3
DOMINIO MUCOCUTANEO		Convulsões	5
Alopecia não cicatricial	2	DOMINIO MUSCULO-ESQUELÉTICO	
Úlceras orais	2	Envolvimento articular	6
Lupus cutâneo subagudo ou discoide	4	ANTICORPOS ANTIFOSFOLIPIDES	
Lupus cutâneo agudo	6	Anticorpo cardiolipina	2
DOMINIO RENAL		Anti beta-2 glicoproteina 1	2
Proteinúria > 0.5 g/24h	4	Lupus anticoagulante	2
Biopsia renal classe 2 ou 5	8	PROTEINAS DO COMPLEMENTO	
Biópsia renal classe 3 ou 4	10	C3 ou C4 baixo	3
ANTICORPOS ESPECÍFICOS PARA LES		C3 E C4 baixos	4
Anti ds DNA OU anti Sm	6		

ANEXO 4 - SLICC

NOMEDATA.....

Órgão/sistema	Score Máximo	Item	Score/ item	paciente
Olho	2	Catarata	1	
		Alterações de retina OU atrofia óptica	1	
Neuropsiquiátrico	6	Prejuízo cognitivo OU psicose maior	1	
		Convulsões em tto >6 meses	1	
		AVC (qualquer época) (se+que 1 vale 2) OU ressecções sem ser por tumor	1 (2)	
		Neuropatia craniana OU periférica (excluir ótica)	1	
		Mielite transversa	1	
Rim	3	Clearance >50ml	1	
		Proteinúria >3.5 em 24h	1	
		Hemodiálise ou transplante	Até3	
Pulmão	5	Hipertensão pulmonar(P2 hiperfonética ou HVD)	1	
		Fibrose pulmonar (clínica ou RX)	1	
		S. do pulmão encolhido (RX)	1	
		Fibrose pleural	1	
		Infarto pulmonar OU ressecção sem ser por tumor	1	
Cardiovascular	6	Angina ou bypass coronariano	1	
		IAM (se mais que 1- valor2)	1 (2)	
		Cardiomiopatia (disfunção ventricular)	1	
		Doença valvular (sopro >3/6)	1	
		Pericardite OU pericardiectomia	1	
Vascular Periférico	5	Claudicação	1	
		Perda de tecido menor (ex polpa)	1	
		Perda de tecido maior (pelo- ressecção de 1 dígito) se mais que 1 marcar 2	1 (2)	
		Trombose venosa com edema e ulceração OU estase venosa	1	
Gastrointestinal	6	Infarto ou ressecção intestinal (a baixo do duodeno) ou fígado ou baço ou vesícula. Marque 2 se mais que 1 lugar	1 (2)	
		Insuficiência mesentérica	1	
		Peritonite crônica	1	
		Estenose ou cirurgia de aparelho GI	1	
		Insuficiência pancreática requerendo reposição enzimática OU com pseudocisto	1	
M-Esquelético	6	Atrofia muscular ou fraqueza	1	
		Artrite deformante ou erosiva (inclui deformidades reduzíveis)	1	
		Osteoporose com fratura ou colapso vertebral	1	
		Necrose avascular (marque 2 se mais que um lugar)	1	
		Osteomielite	1	
Pele	3	Alopecia cicatricial	1	

		Cicatrização extensa de panículo outro que couro cabeludo e polpa	1	
		Ulceração de pele (excluir trombose) mais que 6 meses	1	
Gônadas	1	Meno (Andro) pausa precoce	1	
Endócrino	1	Diabetes necessitando tratamento (qualquer tto)	1	
Neoplasias	2	Malignidade (menos displasia) marque 2 se mais do que 1 lugar	1 (2)	

Contagem total (máximo 46).....

FAN.....

Medicamentos em uso:

ANEXO 5 - SLEDAI

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO MACKENZIE AMBULATÓRIO DE REUMATOLOGIA

ÍNDICE DE ATIVIDADE - SLE-
DAÍ

NOME.....DATA.....

OBS- sintomas devem estar presentes na consulta ou até 10 dias antes da mesma.

Descritor	Definição	peso	SLEDAI
1.convulsões	De início recente. Excluir causas metabólicas, infecciosas ou por Drogas	8	
2.psicose	Distúrbio de percepção da realidade com prejuízo da atividade normal: Inclui alucinações, incoerência, perda da capacidade de fazer associações, desorganização do pensamento, pensamentos sem lógica, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluir uremia ou causados por drogas.	8	
3.doença cerebral orgânica	Alterações de funções mentais, memória ou outras funções intelectuais de início rápido e com aspectos clínicos flutuantes. Inclui flutuações no estado de consciência, incapacidade de manter de focalizar ou manter a atenção e, pelo menos, mais dois dos seguintes itens: distúrbios de percepção ;fala incoerente,insônia ou sonolência durante o dia; aumento ou diminuição da atividade psicomotora. Excluir causas metabólicas, infecciosas e por drogas.	8	
4 alteração visual	Alterações retinianas do LES. Inclui corpúsculos citóides, hemorragia retiniana, exudatos serosos ou hemorrágicos na coróide, neurite ótica. Excluir alterações causadas por infecções, drogas e hipertensão.	8	
5.nervos cranianos	Neuropatia sensorial ou motora de nervos cranianos de início recente	8	
6.cefaléia pelo LES	Cefaleia severa e persistente. Pode ter características de enxaqueca. Não deve responder a analgésicos e narcóticos.	8	
7.AVC	Acidente cerebrovascular de início recente. Excluir arteriosclerose.	8	
8.vasculite	Ulceração, gangrena, nódulos dolorosos nos dedos, infarto periungueal, hemorragias em estilhaço, ou vasculite provada por biópsia ou angiografia.	8	
9. artrite	Mais do que 2 articulações com sinais inflamatórios	4	
10.miosite	Fraqueza ou dor em musculatura proximal associada a aumento de CK e/ou aldolase ou eletromiografia sugestiva de miosite.	4	
11.cilindros	(hemáticos ou granulares.)	4	
12.hematúria	(>5 eritrócitos/campo) Excluir cálculo, infecção ou outra causa.	4	
13.proteinúria	(> 0,5g/24h) De aparecimento recente ou aumento de mais do que 0,5g/24h)	4	
14. piúria	(>5 leucócitos/campo). Excluir infecção	4	
15. rash	De início recente ou recorrência	2	
16. alopecia	De início recente ou recorrente. Pode ser difusa ou em placas.	2	
17. lesão de mucosa	De início recente ou recorrência de lesões em mucosa oral ou nasal.	2	
18.pleurite	Dor pleurítica com atrito ou derrame pleural ou espessamento pleural	2	

19.pericardite	Dor sugestiva mais um dos seguintes ítems: atrito, derrame , alterações eletrocardiográficas, alterações ecocardiográficas.	2	
20. complemento baixo	Diminuição de C3, C4 ou CH50	2	
21.Aumento do anti DNA	>25% de ligação pelo teste de Farr ou acima do valor normal preconizado pelo laboratório	2	
22.febre	>38°C. Excluir infecção	1	
23.trombocitopenia	<100.000/mm ³	1	
24.leucopenia	< 3.000/mm ³ Excluir as causadas por drogas.	1	
TOTAL			

ANEXO 6 - MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MoCA)

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

VISUOSPACIAL / EXECUTIVA		Copiar o cubo		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		Pontos
				<input type="checkbox"/> Contorno <input type="checkbox"/> Números <input type="checkbox"/> Ponteiros		<input type="checkbox"/>
NOMEAÇÃO						<input type="checkbox"/>
MEMÓRIA		Leia a lista de palavras. O sujeito deve repeti-las, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos.	Rosto Veludo Igreja Margarida Vermelho	1ª tentativa 2ª tentativa		Sem Pontuação
ATENÇÃO		Leia a sequência de números (1 número por segundo)	O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta [] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a sequência em ordem inversa [] 7 4 2		<input type="checkbox"/>	
Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB		<input type="checkbox"/>		
Subtração de 7 começando pelo 100		[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65	4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas: 2 pontos; 1 correta: 1 ponto; 0 corretas: 0 pontos		<input type="checkbox"/>	
LINGUAGEM		Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. []	O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala. []		<input type="checkbox"/>	
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que começam pela letra F (1 minuto).		[] _____ (H ≥ 11 palavras)		<input type="checkbox"/>		
ABSTRAÇÃO		Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta [] trem - bicicleta [] relógio - réguas		<input type="checkbox"/>		
EVOCAÇÃO TARDIA		Deve recordar as palavras SEM PISTAS	Rosto Veludo Igreja Margarida Vermelho	[] [] [] [] []		Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS
OPCIONAL		Pista de categoria Pista de múltipla escolha				
ORIENTAÇÃO		[] Dia do mês [] Mês [] Ano [] Dia da semana [] Lugar [] Cidade		<input type="checkbox"/>		
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luísa Rosa Sarmento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP-SP 2007)		TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade		<input type="checkbox"/>		

ANEXO 7 - MINIEXAME DO ESTADO MENTAL**ORIENTAÇÃO TEMPORAL:**

Anote um ponto para cada resposta certa:

1) Por favor, diga-me:

Dia da semana () Dia do mês () Mês () Ano ()

Hora aprox. / ()

Total de pontos:

ORIENTAÇÃO ESPACIAL:

Anote um ponto para cada resposta certa

2) Responda:

Onde estamos: () Em que lugar estamos: () Em que bairro estamos: ()

Em que cidade estamos () Em que estado estamos ()

Total de pontos:

REGISTRO DA MEMÓRIA IMEDIATA:

3) Vou lhe dizer o nome de três objetos e quando terminar, pedirei para repeti-los, em qualquer ordem. Guarde-os que mais tarde voltarei a perguntar: Árvore, Mesa, Cachorro.

A () M () C ()

Obs: Leia os nomes dos objetos devagar e de forma clara, somente uma vez e anote. Se o total for diferente de três: - repita todos os objetos até no máximo três repetições; - anote o número de repetições que fez ____;

Nunca corrija a primeira parte; anote um ponto para cada objeto lembrado

e zero para os que não foram lembrados.

Total de pontos:

ATENÇÃO E CÁLCULO:

4) Vou lhe dizer alguns números e gostaria que realizasse os seguintes cálculos:

100-7; 93-7; 86-7; 79-7; 72-7;
 _____; _____; _____; _____; _____.
 (93; 86; 79; 72; 65)

Total de pontos:

**5) Há alguns minutos, o Sr (a) repetiu uma série de três palavras. Por favor, diga-me agora quais ainda se lembra:
 A () M () C ()**

Obs: anote um ponto para cada resposta correta: Árvore, Mesa, Cachorro.

Total de pontos:

LINGUAGEM:

Anote um ponto para cada resposta correta:

6) Aponte a caneta e o relógio e peça pra nomeá-los:

C () R ()

(permita dez segundos para cada objeto)

Total de pontos:

7) Repita a frase que eu vou lhe dizer (pronunciar em voz alta, bem articulada e lentamente)

“NEM AQUI, NEM ALÍ, NEM LÁ”

Total de pontos:

8) Dê ao entrevistado uma folha de papel, na qual esteja escrito em letras grandes: “FECHE OS OLHOS”. Diga-lhe : leia este papel e faça o que está escrito

(permita dez segundos).

Total de pontos:

9) Vou lhe dar um papel e quando eu o entregar, pegue com sua mão direita, dobre-o na metade com as duas mãos e coloque no chão.

P () D () C ()

Total de pontos:

10) Pedir ao entrevistado que escreva uma frase em um papel em branco.

O Sr (a) poderia escrever uma frase completa de sua escolha? (contar um ponto se a frase tem sujeito, verbo, predicado, sem levar em conta erros de ortografia ou de sintaxe).

Se o entrevistado não fizer corretamente, perguntar-lhe: “Isto é uma frase/ E permitir-lhe corrigir se tiver consciência de seu erro. (máximo de trinta segundos).

Total de pontos:

11) Por favor, copie este desenho.



(entregue ao entrevistado o desenho e peça-o para copiar).

A ação está correta se o desenho tiver dois pentágonos com intersecção de um ângulo.

Anote um ponto se o desenho estiver correto.

Total de pontos

Total:

ANEXO 8 - ESCALA PARA RASTREAMENTO POPULACIONAL PARA DEPRESSÃO CES-D (CENTER FOR EPIDEMIOLOGIC STUDIES - DEPRESSION)

Instruções: Segue abaixo uma lista de tipos de sentimentos e comportamentos. Solicitamos que você assinale a frequência com que tenha se sentido desta maneira durante a semana passada.

DURANTE A ÚLTIMA SEMANA:

01. Senti-me incomodado com coisas que habitualmente não me incomodam.
02. Não tive vontade de comer; tive pouco apetite.
03. Senti não conseguir melhorar meu estado de ânimo mesmo com a ajuda de familiares e amigos.
04. Senti-me, comparando-me às outras pessoas, tendo tanto valor quanto a maioria delas.
05. Senti dificuldade em me concentrar no que estava fazendo.
06. Senti-me deprimido.
07. Senti que tive que fazer esforço para dar conta das minhas tarefas habituais.
08. Senti-me otimista com relação ao futuro.
09. Considerei que minha vida tinha sido um fracasso.
10. Senti-me amedrontado.
11. Meu sono não foi repousante.
12. Estive Feliz
13. Falei menos que o habitual.
14. Senti-me sozinho.
15. As pessoas não foram amistosas comigo.
16. Aproveitei minha vida.
17. Tive crises de choro.
18. Senti-me triste.
19. Senti que as pessoas não gostavam de mim.
20. Não consegui levar adiante minhas coisas.

Pontuação:

- 0 - Raramente ou nunca (menos que 1 dia).
- 1 - Durante pouco ou algum tempo (1 ou 2 dias).
- 2 - Ocasionalmente ou durante um tempo moderado (3 a 4 dias)
- 3 – Durante a maior parte do tempo ou todo o tempo (5 a 7 dias)

As perguntas 4, 8, 12 e 16 apresentam pontuação contrária à citada anteriormente. Durante a maior parte do tempo ou todo o tempo, 0 pontos, enquanto raramente ou nunca apresentando pontuação 3.

Total:

ANEXO 9 - ARTIGO SUBMETIDO NA REVISTA LUPUS; ISSN (09612033, 14770962)

13-Feb-2023

Dear Dr. Nishihara:

Your manuscript entitled "Cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. A cross-sectional study in a Brazilian sample" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in Lupus.

Your manuscript ID is LUP-23-061.

You have listed the following individuals as authors of this manuscript:

Borba, Eduardo; Scoto Dias, Eduarda; Vanzin, José; Queiroz Junior, Nelzi; Gomes dos Santos, Thiago; Skare, Thelma; Nishihara, Renato

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc.manuscriptcentral.com/lupus> and edit your user information as appropriate.

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

As part of our commitment to ensuring an ethical, transparent and fair peer review process SAGE is a supporting member of ORCID, the Open Researcher and Contributor ID (<https://orcid.org/>). We encourage all authors and co-authors to use ORCID IDs during the peer review process. If you have not already logged in to your account on this journal's ScholarOne Manuscripts submission site in order to update your account information and provide your ORCID identifier, we recommend that you do so at this time by logging in and editing your account information. In the event that your manuscript is accepted, only ORCID IDs validated within your account prior to acceptance will be considered for publication alongside your name in the published paper as we cannot add ORCID IDs during the Production steps. If you do not already have an ORCID ID you may login to your ScholarOne account to create your unique identifier and automatically add it to your profile.

Thank you for submitting your manuscript to Lupus.

Sincerely,
Annapurna Gupta