



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

DANIELA CABRAL DE SOUSA

**DISFUNÇÃO COGNITIVA NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UM ESTUDO
COMPARATIVO COM ARTRITE REUMATÓIDE E POSSÍVEIS
BIOMARCADORES**

FORTALEZA-CE

2022

DANIELA CABRAL DE SOUSA

DISFUNÇÃO COGNITIVA NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UM ESTUDO
COMPARATIVO COM ARTRITE REUMATÓIDE E POSSÍVEIS BIOMARCADORES

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas do Departamento de Medicina Clínica, da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas. Área de Concentração: Reumatologia

Orientadora: Prof. Dr. Pedro Braga Neto

FORTALEZA-CE

2022

DANIELA CABRAL DE SOUSA

DISFUNÇÃO COGNITIVA NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UM ESTUDO
COMPARATIVO COM ARTRITE REUMATÓIDE E POSSÍVEIS BIOMARCADORES

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas do Departamento de Medicina Clínica, da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas. Área de Concentração: Reumatologia

Aprovada em: 29/11/2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Pedro Braga Neto (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Marta Maria das Chagas Medeiros
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Norberto Anízio Ferreira Frota
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Profa. Dra. Danielle Macêdo Gaspar
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Carlos Ewerton Maia Rodrigues
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Lívia Almeida Dutra
Hospital Israelita Albert Einstein

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- S696d Sousa, Daniela Cabral de.
Disfunção cognitiva no Lupus Eritematoso Sistêmico: um estudo comparativo com Artrite Reumatóide e possíveis biomarcadores. / Daniela Cabral de Sousa. – 2022.
62 f. : il.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2022.
Orientação: Prof. Dr. Pedro Braga Neto.
1. Lupus Eritematoso Sistêmico. 2. Artrite Reumatóide. 3. disfunção cognitiva. 4. biomarcadores. I. Título.
CDD 610
-

AGRADECIMENTOS

A Deus, que todos os dias dá sentido à minha vida e que me ampara e fortalece em todos os momentos

Ao Prof. Dr. Pedro Braga Neto, meu orientador, cuja escolha foi um dos maiores acertos desta jornada. Atento, cooperativo, extremamente atencioso e disponível, paciente e genuinamente comprometido em colaborar, ensinar, fazer acontecer. Sou profundamente grata por segurar na minha mão em todos os momentos neste caminho.

À profa. Danielle Macêdo Gaspar, por compartilhar com generosidade seu conhecimento, pelas sugestões sempre assertivas e de extrema relevância para o meu trabalho, sem falar na gentileza e cordialidade, minha gratidão.

Aos demais professores participantes das bancas examinadoras, profissionais por quem nutro profunda admiração e respeito: Profa. Dra. Marta Maria das Chagas Medeiros, Prof. Dr. Carlos Ewerton Maia Rodrigues, Prof. Dr. Norberto Anízio Ferreira Frota e profa. Dra. Lívia Almeida Dutra, sou grata pela disponibilidade, pelas valiosas colaborações e sugestões, apoio, reflexões e sugestões.

Aos colegas reumatologistas do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário e do Ambulatório do Núcleo de Assistência Médica Integrada- NAMI(UNIFOR), pela prestimosa colaboração, apoio, paciência e acolhimento.

Aos meus companheiros de jornada, co-autores deste trabalho e colaboradores, que de diversas formas permitiram que eu chegasse até aqui: Emanuelle S.T. Sobreira, Werbety L. Q. Feitosa, Ticiania M.P.M. Aires, Leticia P.P. Araújo, Andressa L. C. Silva, Caroline B. Joventino, Nathalia M.T. Silveira, Samuel Brito de Almeida, Jarbas de Sá Roriz Filho, Thiago Holanda Freitas, Antonio Brazil Viana Junior.

A todos os pacientes e indivíduos saudáveis que me confiaram seus dados, seu tempo, sua paciência e se disponibilizaram a colaborar com a ciência.

Aos meus familiares, cujo afeto e incentivo incondicionais tornaram meus dias mais leves.

À minha mãe que me acolhe com seu amor e orações para renovação da minha energia e da minha fé.

Ao meu esposo Nélio e meus filhos Pedro e Gabriel, que suportaram minhas ausências, meu cansaço, minha ansiedade e foram meu lastro, minha força, meus maiores incentivadores. Vocês são a luz da minha vida! Minha mais profunda gratidão!

RESUMO

A disfunção cognitiva é a manifestação neuropsiquiátrica mais comum do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Numerosos biomarcadores têm sido investigados na tentativa de identificar uma associação entre sintomas neuropsiquiátricos, incluindo a disfunção cognitiva, e os mecanismos relacionados à doença. Outras doenças autoimunes igualmente apresentam-se com sintomas cognitivos, incluindo a Artrite Reumatóide (AR), e um número crescente de estudos tem destacado o potencial papel patogênico de vários fatores clínicos, psicológicos e biológicos, de forma semelhante ao LES. Considerando a ausência de biomarcadores definidos na literatura relacionados à disfunção cognitiva em ambas as doenças, conduzimos um estudo transversal com o objetivo de caracterizar a disfunção cognitiva em pacientes com LES e compará-la com pacientes com AR e controles saudáveis, bem como avaliar a associação entre possíveis biomarcadores (IL-6, S100B, mieloperoxidase-MPO, malondialdeído-MDA, glutathiona reduzida - GSHr), fatores de risco cardiovasculares, atividade da doença (através dos escores DAS-28 e SLEDAI) e qualidade de vida (através do SF-36) com disfunção cognitiva. Foram incluídos 50 pacientes com LES, 29 pacientes com AR e 32 controles saudáveis. Identificamos que no grupo LES, SLEDAI mais elevado e títulos mais altos de IL-6 correlacionaram-se com baixo desempenho em atenção seletiva, flexibilidade mental e controle inibitório. Ainda no grupo LES, títulos de MPO associaram-se com baixo desempenho em raciocínio lógico e abstração, e GSHr, um fator protetor contra estresse oxidativo, correlacionou-se positivamente com melhor desempenho em memória episódica verbal. O uso de corticosteróides em pacientes com LES esteve correlacionado com baixo desempenho em memória episódica verbal, praxia construtiva, planejamento, organização visuoespacial, atenção seletiva, flexibilidade mental e controle inibitório. No grupo de AR, apenas a atividade da doença se correlacionou com o baixo desempenho em fluência fonêmica. Concluímos que no presente estudo, no LES a atividade da doença, o estado inflamatório e a presença de estresse oxidativo estiveram associados à disfunção cognitiva. Na AR, o comprometimento cognitivo esteve correlacionado apenas com a atividade da doença, sem associação com biomarcadores na amostra estudada. Novos estudos são necessários a fim de melhor investigar possíveis biomarcadores de disfunção cognitiva em pacientes com doença autoimune, particularmente os marcadores de estresse oxidativo em pacientes com LES.

Palavras-chave: Lúpus; Disfunção Cognitiva; Biomarcadores; Artrite Reumatóide.

ABSTRACT

Cognitive dysfunction is the most common neuropsychiatric manifestation of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Numerous biomarkers have been investigated in an attempt to identify an association with neuropsychiatric symptoms, including cognitive dysfunction. Other autoimmune diseases also present with cognitive symptoms, including Rheumatoid Arthritis (RA), and an increasing number of studies have investigated the cognitive dysfunction in these patients, highlighting the potential pathogenic role of various clinical, psychological and biological factors, similar to SLE. Considering the absence of defined biomarkers in the literature related to cognitive dysfunction in both diseases, we conducted a cross-sectional study with the aim of characterizing cognitive dysfunction in SLE patients and comparing it with RA patients and healthy controls, as well as evaluating the association between possible biomarkers (IL-6, S100B, myeloperoxidase-MPO, malondialdehyde-MDA, reduced glutathione - GSHr), cardiovascular risk factors, disease activity (via DAS-28 and SLEDAI scores) and quality of life (via SF-36) with cognitive dysfunction. In a cross-sectional study, 50 SLE patients, 29 RA patients and 32 healthy controls were included. In the LES group, a higher SLEDAI and higher titles of IL-6 were correlated with poor performance in selective attention, mental flexibility and inhibitory control. Also in the SLE group, MPO titles were correlated with poor performance in logical reasoning and abstraction, and GSHr, a protective factor against oxidative stress, was positively correlated with a better performance in verbal episodic memory. Corticosteroid use in SLE patients was correlated with poor performance in verbal episodic memory, constructive praxis, planning, visuospatial organization, selective attention, mental flexibility and inhibitory control. In the RA group, only disease activity was correlated with poor performance in phonemic fluency. We concluded in the present study that in SLE patients, disease activity, inflammatory state and oxidative stress were associated with cognitive dysfunction. Regarding RA patients, we found that cognitive impairment can be correlated only with disease activity, with no association with biomarkers in our sample. Further studies are needed in order to better investigate possible biomarkers of cognitive dysfunction in patients with autoimmune disease, particularly markers of oxidative stress in patients with SLE

Keywords: Lupus; Cognitive Dysfunction; Biomarkers; Rheumatoid Arthritis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Síndromes neuropsiquiátricas no LES segundo o ACR.....	12
Quadro 2 – Domínios cognitivos e testes da bateria BR-SLE.....	24
Figura 1 – Fluxograma de seleção e motivos de exclusão dos participantes do estudo.....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Dados sociodemográficos dos participantes e duração de doença em LES e AR.....	28
Tabela 2 –	Fatores de risco cardiovascular nos grupos de LES, AR e controles.....	28
Tabela 3 –	Dados clínicos e laboratoriais nos grupos LES e AR: autoanticorpos e uso de medicamentos.....	29
Tabela 4 –	Análise comparativa da qualidade de vida entre os grupos LES, AR e Controles, e escore médio de atividade de doença nos grupos LES e AR.....	30
Tabela 5 –	Desempenho nos testes cognitivos entre os grupos LES, AR e controle.	31
Tabela 6 –	Análise comparativa de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) nos grupos LES, AR e Controle.....	32
Tabela 7 –	Análise de correlação entre testes cognitivos, qualidade de vida, escolaridade e tempo de doença nos grupos LES e AR.....	33
Tabela 8 –	Análise de correlação entre testes cognitivos, qualidade de vida e escolaridade no grupo Controle.....	33
Tabela 9 –	Análise de correlação entre testes cognitivos e fatores de risco cardiovascular, uso de imunossupressores e atividade da doença no grupo LES.....	35
Tabela 10 –	Análise de correlação entre testes cognitivos e fatores de risco cardiovascular, uso de imunossupressores e atividade da doença no grupo AR.....	35
Tabela 11 –	Títulos médios de possíveis biomarcadores nos grupos LES, AR e controle.....	36
Tabela 12 –	Análise de correlação parcial entre testes cognitivos e atividade da doença (SLEDAI), biomarcadores (S100 β , IL-6, MDA, MPO, GSHr) e uso de corticoide no grupo LES, ajustado por idade, escolaridade e tempo de doença.....	37
Tabela 13 –	Análise de correlação parcial entre testes cognitivos e atividade da doença (DAS28), biomarcadores (S100 β , IL-6, MDA, MPO, GSHr) e uso de corticoide no grupo com AR, ajustado por idade, escolaridade e tempo de doença.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACA	Anticorpo Anticardiolipina,
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ANTI- CCP	Anticorpo anti peptídeo citrulinado cíclico
AR	<i>Artrite Reumatóide</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AZA	Azatioprina
B2GP1	Beta 2 glicoproteína ácida
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
BHE	Barreira hemato-encefálica
BR-LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico Brasileiro
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CTT	Teste de trilhas coloridas
DAS-28	<i>Disease Activity Index- 28</i>
ECA	Estado Confusional Agudo
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
ERN	Espécies Reativas de Nitrogênio
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FAS	Fluência verbal fonêmica
FCREY	Figura Complexa de Rey
GSHr	Glutaciona reduzida
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IL-6	Interleucina 6
LCR	Líquor Cefalorraquidiano
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LESNP	Lúpus Eritematoso Sistêmico neuropsiquiátrico
MDA	Malondialdeído
MMF	Micofenolato Mofetil,
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MPO	Mieloperoxidase

MTX	Metotrexato
NAMI	Núcleo de Assistência Médica Integrada
NMDA	N- metil - D -aspartato
NPDM	Centro de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos
Pulso CE	Pulso de Corticosteroide
RAVLT	Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal Rey
REDCap	<i>Research Electronic Data Capture</i>
RG	Receptores Glicocorticóides
RM	Receptores Mineralocorticóides
Seq num letra	Sequência, número e letra
S100 β	Proteína cálcio-ligante β
SF-36	<i>Short Form Health Survey</i>
SLEDAI	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>
SLICC	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
ST	<i>Stroop test</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFC	Universidade Federal do Ceará
UNIFOR	Universidade de Fortaleza

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
1.1	Lúpus Eritematoso Sistêmico: uma visão geral.....	11
1.2	Patogênese do Lúpus neuropsiquiátrico.....	13
1.3	Artrite Reumatóide: uma visão geral.....	16
1.4	Artrite Reumatóide e disfunção cognitiva.....	17
2	DEFINIÇÃO DA PROBLEMÁTICA.....	19
3	OBJETIVOS.....	20
3.1	Objetivo Geral.....	20
3.2	Objetivos Específicos.....	20
4	MATERIAL E MÉTODO.....	21
4.1	População do estudo.....	21
4.2	Coleta de dados.....	22
4.3	Avaliação cognitiva.....	23
4.4	Análise estatística.....	25
5	RESULTADOS.....	26
5.1	Dados sociodemográficos.....	26
5.2	Fatores de risco cardiovasculares e outros dados clínicos.....	28
5.3	Avaliação cognitiva e correlações.....	31
5.4	Biomarcadores e correlações.....	36
6	DISCUSSÃO.....	40
7	CONCLUSÃO.....	45
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
	REFERÊNCIAS.....	47
	APÊNDICES.....	53
	APÊNDICE A – TESTES COGNITIVOS.....	53
	ANEXO A – PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA- HUWC/UFC.....	57

1. INTRODUÇÃO

1.1. Lúpus Eritematoso Sistêmico: uma visão geral

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune inflamatória crônica, de etiologia desconhecida, caracterizada pelo acometimento de múltiplos órgãos e sistemas, levando a manifestações clínicas bastante heterogêneas, com amplo espectro de gravidade (VON FELDT, 1995). Apresenta uma evolução marcada por períodos de agudização (“*flares*”) e períodos de remissão. Predisposição genética, fatores hormonais e gatilhos ambientais estão envolvidos na patogênese. Exposição à luz ultravioleta, fármacos, infecções virais (em especial o vírus Epstein- Barr), sílica e mercúrio são alguns fatores ambientais identificados nos estudos como prováveis gatilhos. A patogênese envolve a ativação e supra regulação do sistema imune inato (com destaque para o papel do interferon-1) e do sistema imune adaptativo, marcado pela presença de autoanticorpos, formação de imunocomplexos, ativação do sistema complemento e envolvimento de várias citocinas, além de apoptose defeituosa e déficit do *clarence* de imunocomplexos, dentre outros mecanismos (FAVA; PETRI, 2019).

Do ponto de vista epidemiológico, o LES tem distribuição mundial, maior frequência em não caucasianos e acomete principalmente mulheres jovens, sendo a proporção entre mulheres e homens de até 13:1 na faixa etária de 15 a 44 anos (FAVA; PETRI, 2019). O diagnóstico baseia-se em critérios clínicos e laboratoriais, sendo os critérios do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) os mais utilizados recentemente, devido à sua maior sensibilidade em detectar casos precoces (PETRI *et al.*, 2012). Os critérios incluem manifestações clínicas e laboratoriais da doença.

As manifestações clínicas mais comuns são os sintomas constitucionais (febre, fadiga, perda ponderal), lesões cutâneas (agudas, subagudas e crônicas) e manifestações articulares, caracterizadas por uma poliartrite migratória de grandes e pequenas articulações, seguidas por manifestações renais, cardiovasculares, pulmonares, gastrointestinais, hematológicas, neuropsiquiátricas, dentre outras.

O LES pode afetar o sistema nervoso em vários níveis, com diferentes mecanismos fisiopatológicos. Na prática clínica, o grande desafio é diferenciar as manifestações decorrentes da atividade da doença e aquelas decorrentes de outras causas, como isquemia, infecções ou outras causas, como depressão, ansiedade ou má qualidade de vida. Em pacientes com LES, cerca de $\frac{1}{3}$ das manifestações neuropsiquiátricas são atribuídas à doença, enquanto $\frac{2}{3}$ são atribuídas a outras causas (HANLY *et al.*, 2018). A avaliação da disfunção cognitiva, particularmente, consiste sempre em um grande desafio. Apesar de ser uma manifestação

clínica comum, geralmente não é abordada de forma sistemática nesses pacientes, podendo ser influenciada por diversos fatores.

De forma geral, os sintomas neurológicos e psiquiátricos são relatados em 10 a 80% dos pacientes, antes do diagnóstico de LES ou durante o curso da doença (WEST *et al.*, 1995; BRUYN, 1995; APPENZELLER; COSTALLAT, 2003). Segundo o Colégio Americano de Reumatologia (ACR), existem 19 síndromes clínicas neuropsiquiátricas atribuídas ao LES, divididas em manifestações centrais e periféricas (Quadro 1) (ANTONCHAK *et al.*, 2011).

Quadro 1 – Síndromes neuropsiquiátricas no LES segundo o ACR

Sistema Nervoso Central	Sistema Nervoso Periférico
Meningite asséptica Doença cerebrovascular Síndrome desmielinizante Cefaléia	Polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante aguda (Síndrome de Guillain-Barré) Alterações autonômicas
Desordens do movimento	Mononeuropatia simples/múltipla
Mielopatia	Polineuropatia
Desordens convulsivas	Miastenia gravis
Estado confusional agudo	Neuropatia craniana
Desordens de ansiedade	Plexopatia
Disfunção cognitiva	
Distúrbios do humor	
Psicose	

Fonte: ANTONCHAK *et al.*, 2011

A disfunção cognitiva é a manifestação neuropsiquiátrica mais comum do LES, com frequência entre 12 a 87% dos pacientes. Esta pode ser definida como uma síndrome caracterizada pela combinação, em maior ou menor grau, dos seguintes sintomas: dificuldade na memória de curto ou longo prazo, prejuízo no julgamento e raciocínio, afasia, apraxia, agnosia, alterações de personalidade, atenção e concentração. A divergência encontrada nesse percentual reflete a diferença entre as populações estudadas, os métodos de estudo utilizados e a dificuldade em definir e avaliar a disfunção cognitiva. Vários domínios cognitivos podem ser afetados em pacientes com LES (MELO; DA- SILVA, 2012).

1.2 Patogênese do Lúpus neuropsiquiátrico

Os mecanismos patogênicos do lúpus neuropsiquiátrico (LESNP) são bastante heterogêneos. Lesões isquêmicas causadas por anticorpos antifosfolipídeos, imunocomplexos, ativação do complemento, processo inflamatório levando ao aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, autoanticorpos intratecais e outros mediadores inflamatórios são alguns dos mecanismos propostos (HANLY *et al.*, 2018).

A presença de autoanticorpos no sangue, no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no tecido neuronal na necropsia de pacientes com LES fornece evidências de que tais anticorpos possam estar implicados na patogênese das alterações neuropsiquiátricas. Há um bom tempo, investigações têm sido feitas com o intuito de caracterizar os antígenos a que se dirigem os anticorpos antineuronais no LES (WEINER; KLEIN; BERG, 2000). Estudos evidenciam que receptores de glutamato, os quais desempenham um importante papel no aprendizado e na memória, sofrem a ação de autoanticorpos (anti-NMDA), e que a presença desses anticorpos em pacientes com demência está associada a sintomas depressivos e psicóticos (BUSSE *et al.*, 2014). Anticorpos contra a subunidade NR2A dos receptores N- metil - D -aspartato (NMDA) (anti-NR2) foram encontrados em pacientes lúpicos com manifestações neuropsiquiátricas, particularmente convulsões (YANG *et al.*, 2017). Em outros estudos, Anti-NR2 detectados no SNC foram associados a déficit cognitivo (particularmente funcionamento motor, processamento visuoespacial) em pacientes com LES (LAUVSNES *et al.*, 2018). A hipótese de que elevação dos níveis deste anticorpo estaria relacionada com as manifestações no SNC do LES, principalmente em comprometimento difuso, tem sido investigada, apesar de não confirmada em todos os estudos (LAUVSNES; OMDAL, 2012).

Outro anticorpo, anti-P ribossomal, tem sido fortemente relacionado com lúpus neuropsiquiátrico, notadamente com depressão e psicose, porém não com disfunção cognitiva, em humanos (CHOI *et al.*, 2020). No entanto, há estudos demonstrando que a transferência passiva destes anticorpos induziu déficit de memória em ratos (BRAVO-ZEHNDER *et al.*, 2015). Uma metanálise abordando auto-anticorpos séricos e no LCR em pacientes com LES concluiu que os títulos séricos de anticorpos antifosfolipídeos, anti- P ribossomal e anticorpos antineuronais, bem como títulos no LCR de anticorpos antineuronais, estão mais elevados em pacientes lúpicos com manifestação neuropsiquiátrica em relação a pacientes lúpicos sem estas manifestações (HO *et al.*, 2016). Uma subanálise deste mesmo estudo demonstrou correlação de disfunção cognitiva com anticorpos antifosfolipídeos séricos em pacientes com LES.

Já as citocinas podem funcionar como neuromoduladores e mediadores inflamatórios. Numerosos estudos têm investigado o papel da IL-6 na patogênese do LESNP, demonstrando que ocorre elevação de seus níveis líquidos em pacientes tanto com manifestações neurológicas centrais quanto periféricas; por outro lado, os achados de correlação de sintomas neurológicos com níveis séricos de IL-6 mostram-se variáveis (HIROHATA; KIKUCHI, 2021). Um estudo chinês publicado em 1994 já demonstrava níveis elevados de anticorpos anti-cardiolipina (ACA) e IL-6 no líquido de pacientes com LES e manifestações do SNC (YEH *et al.*, 1994). Apesar da amostra pequena, os autores demonstraram o decréscimo da titulação de ACA e IL-6 após a melhora do quadro neurológico. Mais recentemente, um estudo identificou associação entre a elevação dos níveis séricos e líquidos de IL-6 e estado confusional agudo em pacientes lúpicas (HIROHATA; KIKUCHI, 2021). Um outro estudo demonstrou maior expressão do RNA mensageiro da IL-6 no cérebro de pacientes com LESNP em atividade (HIROHATA; HAYAKAWA, 1999). Se abordarmos os estudos em animais, um modelo de lúpus induzido por pristane, observou manifestações neuropsiquiátricas nos animais e demonstrou a expressão de citocinas como IL-6, TNF- α e INF (KARNOPP *et al.*, 2020). Estes dados ao longo do tempo demonstram evidências do provável envolvimento da IL-6 na patogênese das manifestações neurológicas do LES, porém, o verdadeiro papel da IL-6 na ocorrência de LESNP ainda permanece controverso na literatura (TRAPERO; CAULI, 2014), o que enseja novas pesquisas.

Quanto à possível participação da barreira hematoencefálica (BHE), apesar dos inúmeros dados disponíveis sobre a presença de autoanticorpos e outras moléculas inflamatórias no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com LESNP, os mecanismos de entrada desses mediadores no SNC e o momento durante o curso da doença em que a ruptura da barreira hematoencefálica (BHE) ocorre permanecem desconhecidos. (FRAGOSO-LOYO *et al.*, 2010). Marcadores como a Proteína cálcio-ligante β (S100 β) (YUE *et al.*, 2020; LAPA *et al.*, 2017) e o fator neurotrófico derivado do cérebro/ *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) (IKENOUCI-SUGITA *et al.*, 2010; ALESSI *et al.*, 2022) tem sido investigados como possíveis biomarcadores. O BDNF pertence à família das neurotrofinas, sendo predominantemente secretada por neurônios do SNC. Sua função está envolvida com aprendizado e memória, além de um papel na homeostase energética cerebral (NORIS-GARCIA *et al.*, 2018), mas seu papel patogênico no LESNP permanece controverso.

O S100 β pertence a uma família de proteínas ligadas ao cálcio, cuja função no SNC está envolvida com a sobrevivência de neurônios, apoptose, proliferação e diferenciação de células da glia. Um antigo estudo transversal já demonstrava níveis séricos de S100 β mais elevados em

pacientes com LESNP em relação a pacientes lúpicas sem quadro neurológico e em relação ao grupo controle. Esta associação observou-se principalmente em relação a síndrome cerebral orgânica, convulsões, acidente vascular cerebral e psicose (YANG *et al*, 2008).

Noris-García *et al* (2018) demonstraram níveis mais elevados de S100 β em pacientes com LESNP, quando comparados com LES sem comprometimento neurológico e ao grupo controle. No entanto, esta correlação deu-se principalmente com a ocorrência de neuropatia periférica. Por outro lado, Lapa e colaboradores (LAPA *et al.*, 2017). identificaram associação entre S100 β e disfunção cognitiva em LES pediátrico. Um outro estudo (LU *et al.*, 2018), avaliando a associação entre polimorfismos do gene codificador do S100 β e a ocorrência de LES, identificou que pacientes com LES com distúrbio neurológico portadores do genótipo rs1051169 GC/CC apresentaram níveis séricos de S100B mais elevados em comparação com o portador do genótipo GG ($p < 0,05$), dados que sugerem que polimorfismo rs1051169 pode estar envolvido na patogênese do LES. Devido ao exposto, consideramos que a investigação do S100 β no contexto de manifestações neurológicas do LES poderia colaborar com dados já existentes na literatura.

Outro possível grupo de biomarcadores seriam aqueles relacionados ao estresse oxidativo. Estudos têm demonstrado associação entre estresse oxidativo e disfunção cognitiva na Doença de Alzheimer (TÖNNIES; TRUSHINA, 2017). De forma geral, as doenças autoimunes geralmente são acompanhadas por alterações metabólicas que envolvem o desenvolvimento de processos pró-inflamatórios e estresse oxidativo. As espécies reativas de oxigênio (ERO) são produzidas por fagócitos do hospedeiro e exercem ações antimicrobianas contra uma ampla gama de patógenos. Assim, a geração de ERO é uma defesa fisiológica contra a infecção microbiana, mas a geração inadequada de ERO, como ocorre na inflamação autoimune, causa dano tecidual. Tal dano é resultado da reatividade química de certas ERO com biomoléculas, como DNA, lipídios, carboidratos e proteínas. (SMALLWOOD *et al.*, 2018). No LES, o estresse oxidativo causa dano ao DNA, o que leva à produção de anticorpos anti-dsDNA. Assim, a terapia com N-acetilcisteína, (precursor antioxidante da glutatona) ou com outros antioxidantes como a metformina, tem um impacto positivo na condição de saúde de pacientes com LES (WÓJCIK *et al*, 2021). O aumento do estresse oxidativo no LES contribui para a desregulação do sistema imunológico, e as alterações químicas de proteínas séricas apresenta correlações com a atividade da doença e danos aos órgãos nesta doença. Apesar de todos os indícios do envolvimento do estresse oxidativo na patogênese do LES e da correlação com disfunção cognitiva em outras doenças neurodegenerativas, não identificamos estudos correlacionando estresse oxidativo e sintomas cognitivos nessa população.

A associação entre todos esses mediadores descritos e as manifestações neuropsiquiátricas do LES não são consistentes, incluindo a disfunção cognitiva. Também não identificamos até o momento estudos que demonstrem associação entre estresse oxidativo e sintomas cognitivos em pacientes com LES.

No espectro das doenças autoimunes, a Artrite Reumatóide (AR) apresenta-se como uma condição que compartilha vários mecanismos patogênicos com o LES, além de fatores como dor crônica, comorbidade frequente com ansiedade e depressão, que podem influenciar diretamente a função cognitiva desses pacientes. Apesar destas semelhanças, são pouco frequentes os estudos comparando as duas doenças, em especial considerando uma manifestação clínica específica.

1.3 Artrite Reumatóide: uma visão geral

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune multissistêmica, que cursa com um processo inflamatório crônico, o qual pode levar à destruição articular, deformidades e importante limitação funcional. Consiste na artropatia inflamatória crônica mais comum, afetando cerca de 1% da população mundial, incluindo todas as etnias, maior prevalência no sexo feminino (2,5 a 3,5:1) e maior faixa etária de início entre 30-50 anos de idade. Sua principal manifestação clínica consiste em uma poliartrite simétrica de pequenas e grandes articulações, causada por um infiltrado de células inflamatórias na membrana sinovial, em especial linfócitos T CD4+ (FIRESTEIN, 2018).

A patogênese da AR tem forte componente genético. O Complexo Maior de Histocompatibilidade tipo II, particularmente os genes HLA-DR, associados a fatores ambientais como o tabagismo, desencadeiam a ativação de componentes do sistema imune inato e adaptativo, com a produção de autoanticorpos (fator reumatóide e anti-CCP) e geração de um processo inflamatório crônico. Fatores epigenéticos, como a metilação do DNA, podem explicar a relativa baixa concordância de AR entre gêmeos monozigóticos (FIRESTEIN, 2018).

Por ser uma doença sistêmica, a AR pode cursar com diversas manifestações extra-articulares, incluindo manifestações cutâneas, pulmonares, cardíacas, oculares, renais e neurológicas, podendo estas últimas abranger tanto o sistema nervoso periférico quanto o SNC. Manifestações extra-articulares da AR ocorrem em 17,8-40,9% dos pacientes, dentre as quais cerca de 1,5-21,5% podem ser consideradas manifestações mais graves (PRETE *et al.*, 2011). De forma geral, não há uniformidade na definição ou classificação destas manifestações. Os

autores ainda referem que as manifestações neurológicas na AR acometem cerca de 1% dos pacientes, e que a vasculite do SNC, um evento bastante raro, pode manifestar-se com cefaleia, meningoencefalite, convulsões, déficit focal e sintomas neuropsiquiátricos, sem especificar a respeito de sintomas cognitivos.

1.4 Artrite Reumatóide e disfunção cognitiva

Nos últimos anos, um risco aumentado de declínio cognitivo tem sido associado às doenças reumáticas, incluindo a AR. Meade *et al.*, (2018), numa revisão sistemática sobre disfunção cognitiva em pacientes com AR onde 15 artigos entraram na análise final, concluíram que esses pacientes tem um desempenho significativamente inferior em testes de função cognitiva em comparação com controles saudáveis, particularmente na função verbal, memória e atenção. Fatores demográficos, clínicos e psicológicos foram associados à disfunção cognitiva, mas não em todos os estudos. Além disso, os autores apontaram algumas limitações nos estudos, como amostras pequenas, inclusão limitada de domínios cognitivos, dentre outros. Outro estudo de revisão apontou que a disfunção cognitiva em pacientes com AR está associada à perda da capacidade funcional e má qualidade de vida, o que pode ocorrer mesmo nos estágios iniciais da doença (JOAQUIM; APPENZELLER, 2015).

Vários fatores podem estar associados ao déficit cognitivo em pacientes com AR, como baixa renda, baixa escolaridade, uso de glicocorticoides orais e fatores de risco cardiovasculares (JOAQUIM; APPENZELLER, 2015). Depressão, ansiedade e estresse surgem como importantes fatores de comorbidade psicológica, sendo muito frequentes nesses pacientes. A dor crônica e o uso de medicamentos, como corticosteróides, também têm impacto negativo na cognição (OLÁH *et al.*, 2020). Por outro lado, mecanismos fisiopatológicos relacionados à atividade da doença que pudessem estar relacionados à perda cognitiva na AR não estão definidos na literatura.

O estresse oxidativo também tem sido associado à patogênese da AR. O envolvimento de modificações pós- tradução de proteínas na patogênese de doenças autoimunes tem recebido crescente interesse de pesquisa, estimulado em parte pela descoberta de que uma modificação pós-tradução específica de proteínas, a citrulinação, está associada à antigenicidade em pacientes com AR. Há evidências crescentes de que outras modificações de proteínas, incluindo modificações de proteínas pós-tradução de caráter oxidativo, também podem desempenhar papéis importantes em doenças autoimunes sistêmicas. Quando as proteínas são modificadas quimicamente (por exemplo, por modificações oxidativas), o sistema

imunológico pode não reconhecer a proteína como "própria" e montar uma resposta imune contra o epítipo recém-criado (neoepítipo) produzido pela modificação química de um antígeno proteico (SMALLWOOD *et al.*, 2018).

Por outro lado, sabe-se que os neutrófilos geram grandes quantidades de espécies reativas de oxigênio (ERO) e são as células mais abundantes no líquido sinovial de pacientes com AR, onde geram níveis mais altos de ERO totais e radicais hidroxila - cujos níveis se correlacionam com o escore de atividade da doença (DAS28), que é o fator clínico mais comum usado para determinar a gravidade dos sintomas da AR. Os neutrófilos também são a principal fonte de moléculas pró-oxidativas, como a mieloperoxidase (MPO), cujos níveis se correlacionam com os níveis das citocinas pró-inflamatórias IL-8 e IL-18 na AR. (WÓJCIK *et al.*, 2021). No entanto, não identificamos na literatura estudos correlacionando déficit cognitivo e marcadores de estresse oxidativo nesta população.

Basile *et al.*, (2021) realizaram um estudo de revisão sobre declínio cognitivo em pacientes com AR e seus possíveis mecanismos fisiopatológicos. Embora esses mecanismos ainda não estejam bem definidos, os autores destacam possíveis fatores associados como: dor crônica, mecanismos cardiovasculares, mecanismos autoimunes e inflamatórios, alterações hormonais, efeitos colaterais de medicamentos (em especial corticosteróides) e transtornos psiquiátricos. Dentre os mecanismos relacionados à doença, possíveis biomarcadores investigados na literatura incluem autoanticorpos (antiproteína básica da mielina, antimielina glicoproteína do oligodendrócito), subpopulações de linfócitos, proteínas derivadas do cérebro (S100B, enolase específica do neurônio), fatores neurotróficos (BDNF), numerosas citocinas, dentre outros. No entanto, nenhum destes biomarcadores demonstrou uma correlação definitiva com disfunção cognitiva em pacientes com AR, e, portanto, os mecanismos envolvidos nesta manifestação clínica permanecem incertos.

2. DEFINIÇÃO DA PROBLEMÁTICA

Diante do exposto, consideramos que os pacientes portadores de LES a AR apresentam uma manifestação clínica relevante, com significativo impacto em sua funcionalidade e morbidade, com frequência bastante variável entre os estudos e cujos mecanismos não estão completamente esclarecidos na literatura: a disfunção cognitiva.

As duas condições clínicas guardam semelhanças, no que tange aos mecanismos patogênicos, como a ativação do sistema imune, presença de um processo inflamatório crônico

e alguns aspectos clínicos. Ambas as doenças são sistêmicas, com acometimento de múltiplos órgãos, podendo levar a lesões de órgãos-alvo e apresentam a particularidade de compartilharem a dor crônica. Todos estes fatores apresentam significativo impacto sobre a função cognitiva desses pacientes. Sendo a disfunção cognitiva uma manifestação clínica que guarda correlação direta com a funcionalidade e a qualidade de vida destes indivíduos, a identificação de biomarcadores que pudessem associar esta manifestação à atividade da doença seria de enorme relevância clínica no manejo dos pacientes com LES ou AR. Optamos em investigar alguns biomarcadores cujo papel na patogênese das manifestações neuropsiquiátricas das referidas doenças não esteja bem definido, particularmente os marcadores de estresse oxidativo.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Investigar a associação entre disfunção cognitiva e possíveis biomarcadores em pacientes com LES e AR.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever as principais alterações da avaliação cognitiva em uma amostra de pacientes com LES, comparando com pacientes com AR e controles saudáveis;
- Descrever a associação entre disfunção cognitiva e outros fatores como escolaridade, atividade de doença, fatores de risco cardiovasculares, uso de medicações e avaliação da qualidade de vida em pacientes com LES, comparando com pacientes com AR;
- Descrever a associação entre disfunção cognitiva e possíveis biomarcadores (IL-6, S100 β , mieloperoxidase-MPO, malondialdeído-MDA, glutatona reduzida-GSH) em pacientes com LES e AR.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 População de estudo

Foi realizado um estudo transversal nos ambulatórios de reumatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) e do Núcleo da Assistência Médica da Universidade de Fortaleza (NAMI-UNIFOR). Os dados foram coletados em uma única etapa, de outubro de

2018 a fevereiro de 2020. Os pacientes com diagnóstico de LES (grupo LES) e AR (grupo AR) foram avaliados consecutivamente com base no comparecimento às consultas de rotina no ambulatório de reumatologia de ambos os serviços. Indivíduos saudáveis, pareados por escolaridade e idade, foram selecionados como controles (grupo controle). A seleção deste grupo foi feita majoritariamente entre funcionários técnico- administrativos e técnicos de enfermagem do NAMI/UNIFOR. O grupo controle não tinha histórico de doença neurológica ou psiquiátrica e aplicou um teste de triagem para ansiedade e depressão (escala de Beck). Aqueles que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão do estudo foram convidados a participar, mediante adesão ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio- UFC, cujo parecer encontra-se no Anexo A.

Consideramos critérios de inclusão para os grupos de pacientes: ambos os sexos, diagnóstico de LES de acordo com os critérios SLICC (PETRI *et al.*, 2012), ou de AR de acordo com os critérios *European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology* (EULAR/ACR) (ALETAHA *et al.*, 2010). Todos os participantes (pacientes e grupo controle) tinham idade entre 18 e 45 anos e concordaram em participar do estudo. A escolha da faixa etária baseou-se na maioridade civil, que permitiu o consentimento livre e esclarecido dos participantes, bem como na necessidade de excluir a idade mais avançada como um fator influenciador na cognição. Como critérios de exclusão, considerou-se a presença de outra doença autoimune concomitante, outra doença neurológica ou psiquiátrica que pudesse interferir na cognição, autorrelato de diagnóstico médico de ansiedade ou depressão e escolaridade menor ou igual a 08 anos de estudo. Optamos por não aplicar a escala de Beck nos pacientes com LES e AR por considerar que os sintomas de ansiedade ou depressão podem ocorrer como manifestações clínicas das respectivas doenças.

4.2 Coleta de Dados

Foram coletados dados sociodemográficos (sexo, idade, escolaridade, raça), clínicos (duração da doença, manifestações neuropsiquiátricas prévias, atividade de LES/AR, comorbidades), terapêuticos (medicamentos usados no tratamento de LES/AR) e hábitos (uso de álcool, tabaco) de todos os pacientes. Quanto ao uso de medicamentos, colhemos dados quanto ao uso de corticoide, por compreender o impacto deste sobre a cognição, e o uso de

imunossupressores, como micofenolato, ciclofosfamida, metotrexato, leflunomida e uso de agentes imunobiológicos. A presença de Hipertensão arterial sistêmica (HAS) e Diabetes foi registrada a partir do relato do próprio paciente. Para o registro das medicações, foi considerado o uso atual, no momento da coleta de dados, sendo registrada a dose utilizada. Tabagismo e etilismo foram considerados a partir do relato dos pacientes, dividindo entre uso atual ou prévio, independente da dose ou frequência. Exames laboratoriais como hemograma, sumário de urina, glicemia, taxas de colesterol, anti-DNA, C3, C4 e autoanticorpos foram revisados nos prontuários médicos recentes (nos últimos 2 meses) dos pacientes com LES. Em caso de ausência de dosagem de anti-DNA ou complemento (necessária para dosagem do *Disease Activity* (SLEDAI) em exames de rotina, o soro do paciente era reservado para posterior envio ao laboratório e realização desses exames. No grupo AR, foram coletados os seguintes dados recentes (nos últimos 2 meses) nos prontuários médicos: glicemia, taxas de colesterol, e para realização do DAS-28, velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa.

A avaliação de atividade de doença foi realizada por meio do SLEDAI (GLADMANN; IBAÑEZ; UROWITZ, 2022) para grupo LES e do Disease Activity Score (DAS-28) (ANDERSON *et al.*, 2012) para grupo AR. A qualidade de vida foi avaliada pelo *Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey* (SF-36) (CICONELLI *et al.*, 1999).

Os controles saudáveis coletaram dados sociodemográficos (sexo, idade, escolaridade, raça), hábitos (uso de álcool, tabagismo), investigação de outras condições clínicas através do relato do próprio indivíduo (hipertensão arterial sistêmica, diabetes) e avaliação da qualidade de vida (utilizando o SF-36).

Todos os participantes foram submetidos à coleta de sangue periférico por venóclise para obtenção dos biomarcadores (IL-6, S100 β , mieloperoxidase-MPO, malondialdeído-MDA, glutathiona reduzida-GSHr). Através da citocina IL-6 avaliamos atividade inflamatória, a proteína S100B está associada à ruptura da barreira hemato-encefálica, MPO e MDA são marcadores de estresse oxidativo, enquanto GSHr é um fator protetor para estresse oxidativo. A escolha dos biomarcadores baseou-se na relevância do processo inflamatório e da ruptura da BHE como mecanismos já descritos na literatura em relação ao LESNP, bem como na lacuna ainda existente sobre os marcadores de estresse oxidativo e sua possível correlação com disfunção cognitiva em doenças autoimunes. Consideramos ainda nesta escolha a disponibilidade da mensuração destes marcadores à época da elaboração deste estudo.

O material biológico foi encaminhado ao Biorrepositório do Laboratório de Neurofarmacologia, do Centro de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) da

Universidade Federal do Ceará (UFC), onde foram realizadas as análises. As concentrações plasmáticas de S100 β e IL-6 foram realizadas pela técnica de ensaio imunoenzimático (ELISA) de acordo com o manual do fabricante com kits *DuoSet*[®] da R&D Systems. A peroxidação lipídica (MDA, MPO e GSHr) foi determinada em espectrofotômetro, com comprimento de onda de 535 nm, e expressa em microgramas de MDA/ml de PPP.

4.3 Avaliação Cognitiva

Para avaliar a função cognitiva, a bateria de testes BR-LES (versão adaptada para o Brasil) foi aplicada por um neuropsicólogo, incluindo todos os participantes. Cada participante foi avaliado em um único momento, no mesmo dia da coleta dos demais dados, respondendo à bateria compreendida por 15 testes, com duração aproximada de uma hora, em ambiente que resguardava a privacidade e a tranquilidade do avaliador e do avaliado. Os escores foram mensurados e interpretados de acordo com os manuais para estudos brasileiros.

A bateria BR-LES foi composta pelos testes apresentados no Quadro 2, onde também constam os respectivos domínios cognitivos avaliados. A descrição mais detalhada dos testes encontra-se no Apêndice A. A seleção desses testes corresponde às diretrizes do ACR para avaliação cognitiva de pacientes com LES, baseada em estudos prévios (KOZORA; ELLISON; WEST, 2004) e inclui os domínios-chave para avaliação cognitiva: memória, atenção, velocidade de processamento e demais funções executivas, linguagem, e raciocínio lógico (MIKDASHI *et al.*, 2007).

Quadro 2 – Domínios cognitivos e testes da bateria BR-SLE

DOMÍNIOS COGNITIVOS	TESTES	PADRONIZAÇÃO PARA A POPULAÇÃO BRASILEIRA
------------------------	--------	--

Memória verbal	RAVLT (total, B e recordação)	Magalhães e Hamdan (2010)
Memória visual	FCREY evocação	Oliveira (1999)
Memória de trabalho	Seq num letra	Nascimento (2004)
Atenção concentrada	Códigos	Nascimento (2004)
Atenção alternada	CTT1 e 2	Campanholo <i>et al.</i> , (2014)
Atenção seletiva, flexibilidade mental e controle inibitório	ST(cores, animais, palavras)	Campanholo <i>et al.</i> ,(2014)
Praxia construtiva, planejamento e organização visuo-espacial	FCREY cópia	Oliveira (1999)
Fluência verbal fonêmica	FAS	Machado <i>et al.</i> , (2009)
Fluência verbal semântica	Animais	Brucki e Rocha (2004)
Raciocínio lógico e abstração	Raciocínio matricial	Nascimento (2004)

BR-LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico Brasileiro; Seq num letra: Sequência de Números e Letras; CTT: Teste de trilhas coloridas; FCREY: Figuras Complexas de Rey; FAS: Fluência Verbal Fonêmica; RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey; ST: Stroop test .BR - versão adaptada brasileira. Fonte: elaboração própria, 2022.

A pontuação de cada participante nos testes gerou um escore numérico, que foi utilizado para a análise estatística. A título de esclarecimento sobre a interpretação dos testes, na maioria deles, uma pontuação mais alta significa melhor desempenho naquele domínio cognitivo. As exceções são os *Stroop test* (ST) e Teste de Trilhas coloridas (CTT), os quais avaliam o tempo para realizar uma tarefa e, portanto, uma pontuação menor significa melhor desempenho.

Realizamos ainda uma classificação de todos os participantes do estudo em duas categorias: com Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e sem CCL. Consideramos a presença de desvio padrão igual ou inferior a -2,0 em pelo menos 03 testes como Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), e classificamos os participantes como com e sem CCL.

4.4 Análise Estatística

Os dados do estudo foram coletados e gerenciados por meio da ferramenta eletrônica de coleta e gerenciamento de dados *Research electronic data capture* (REDCap) (HARRIS *et al.*, 2009), hospedada na Unidade de Pesquisa Clínica do Complexo de Hospitais Universitários da UFC. Nas variáveis numéricas, os dados foram apresentados como média e desvio padrão, e nas variáveis categóricas, os dados foram expostos em frequência e taxa de prevalência. Na análise das características dos participantes foram utilizados o teste U de *Mann-Whitney*, *teste t de Student*, ANOVA e *Kruskall-Wallis*, conforme a adesão ou não à distribuição gaussiana. Na investigação da associação entre as variáveis categóricas, foram utilizados o teste do qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher. Foi realizada uma análise de correlação parcial de *Spearman*, avaliando a associação entre as variáveis de desfecho (testes cognitivos) e variáveis independentes, ajustadas por idade, escolaridade e tempo de doença, nos grupos LES e AR. Adotou-se o nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico JAMOV e Microsoft Excel 2016.

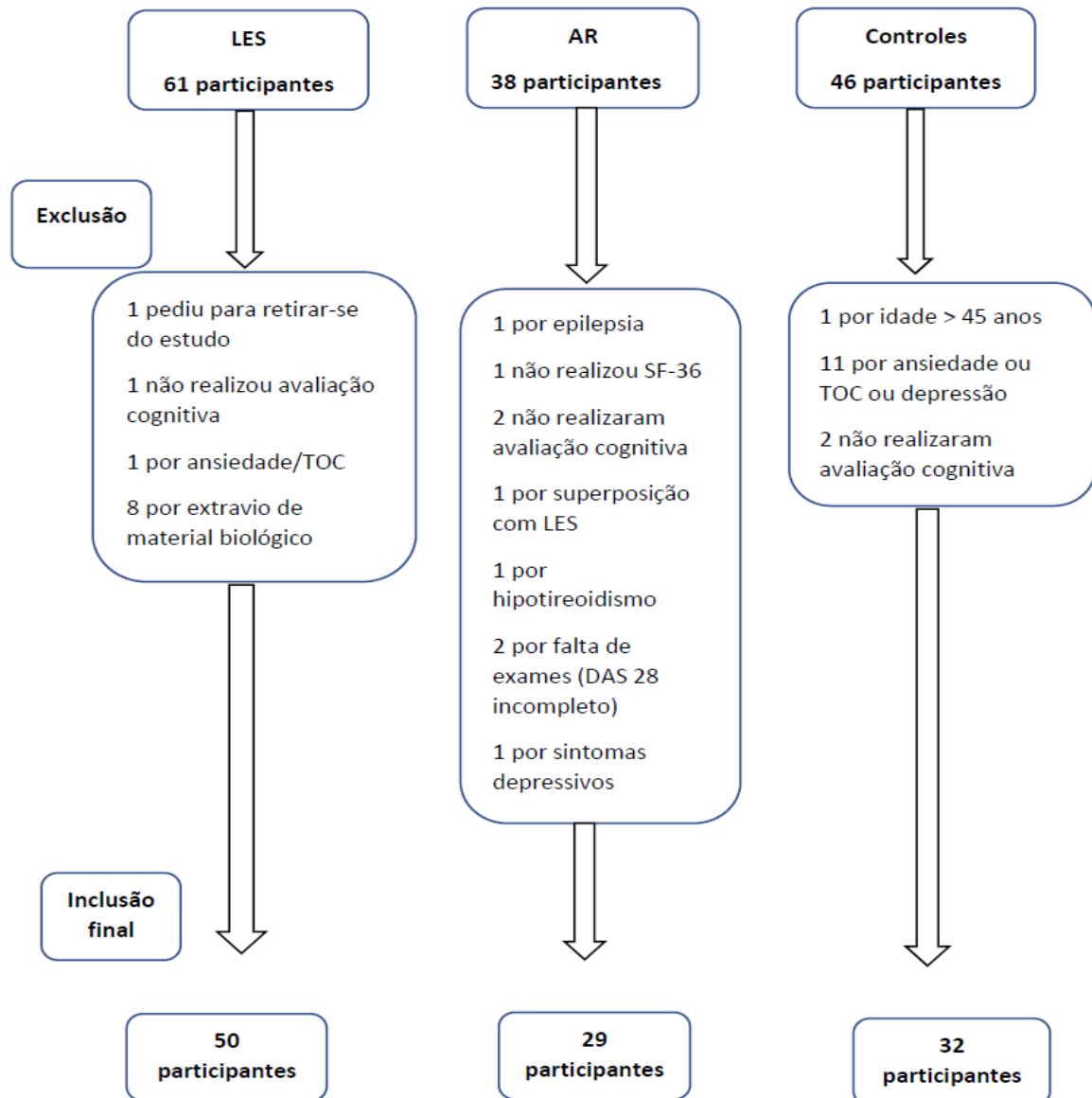
5. RESULTADOS

5.1. Dados sociodemográficos

Foram coletados dados de 61 pacientes com LES, 38 participantes com AR e 46 controles. Durante a aplicação do protocolo, alguns participantes acrescentaram novos dados clínicos ou não completavam o protocolo, sendo então excluídos do estudo. As razões para

exclusão estão demonstradas na Figura 1. Ao final, foram incluídos no estudo 50 pacientes com LES, 29 pacientes com AR e 32 controles saudáveis.

Figura 1 – Fluxograma de seleção e motivos de exclusão dos participantes do estudo.



Fonte: Elaboração Própria, 2022

Os dados sociodemográficos dos três grupos de participantes estão apresentados na tabela 1. Em relação à distribuição por sexo, não houve diferença significativa entre os três

grupos. A média de idade foi significativamente maior no grupo AR, e não houve diferença estatística quanto à escolaridade e distribuição por raça entre os grupos ou tempo de doença entre os grupos LES e AR.

Tabela 1 – Dados sociodemográficos dos participantes e duração de doença em LES e AR

	LES	AR	Controles	Valor de P
Gênero				0,177c
Feminino	49 (98%)	28 (96,60%)	31 (96,9%)	
Masculino	1 (2%)	1 (3,4%)	1 (3,1%)	
Idade (anos)	34 ± 7	37±6	33±6	0,029 ^a
Raça				0,564c
Branca	12 (24%)	4 (14,3%)	9 (28,1%)	
Não branca	38 (76%)	25 (85,7%)	23 (71,9%)	
Escolaridade (anos)	12,56±2,24	13,16±2,38	12,53±2,02	0,404 ^a
Duração da doença	10,63±6,72	8,22± 5,6		0,129 ^a

Dados expressos em n (%) e Média + Desvio Padrão. a: teste t de Student; c: Teste Qui-quadrado de Pearson. Fonte: Elaboração Própria, 2022

5.2. Fatores de risco cardiovasculares e outros dados clínicos

Os fatores de risco cardiovasculares nos três grupos estão apresentados na tabela 2. Não houve diferença significativa na frequência de HAS, diabetes, dislipidemia, infarto agudo do miocárdio (IAM prévio), acidente vascular cerebral prévio, tabagismo ou uso de álcool entre os grupos.

Tabela 2 – Fatores de risco cardiovascular nos grupos de LES, AR e controles

Fatores de risco cardiovascular	LES	AR	Controles	Pearson (p)
HAS	11 (22%)	9 (31%)	3 (9,4%)	0,109
Diabetes	2 (4%)	2 (6,9%)	0 (0%)	0,346
Dislipidemia	6 (12%)	7 (24,1%)	0 (0%)	0,346
IAM prévio	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
AVC prévio	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0,540
Tabagismo atual	2 (4%)	0 (0%)	3 (9,4%)	0,206

Tabagismo prévio	1 (2,1%)	3 (10,7%)	2 (6,9%)	0,280
Uso de álcool atual	3 (6%)	1 (3,4%)	5 (15,6%)	0,168
Uso de álcool prévio	4 (8%)	1 (3,6%)	5 (16,1%)	0,230

Dados expressos em n (%). LES: Lúpus eritematoso sistêmico, AR: artrite reumatoide, HAS: hipertensão arterial sistêmica, IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: Acidente Vascular Encefálico. Fonte: Elaboração Própria, 2022.

Na tabela 3 apresentamos dados clínicos e laboratoriais nos grupos LES e AR. Verificamos que as dosagens de anticorpos antifosfolípeos não foram aferidas na maioria dos pacientes. O fator reumatoide esteve positivo em mais de 70% dos pacientes com AR, enquanto o anti-CCP não foi aferido na maioria dos pacientes. O uso atual de corticoide esteve presente em 34% dos pacientes com LES e 44,8% dos pacientes com AR, enquanto 55,2% dos pacientes com AR estavam em uso de biológico.

Tabela 3 – Dados clínicos e laboratoriais nos grupos LES e AR: autoanticorpos e uso de medicamentos

Dados Clínicos	LES	AR	Valor de P
B2 GPI			0,312
Reagente	0 (0,0%)	1 (3,4%)	
Não reagente	4 (8,0%)	1 (3,4%)	
Não aferido	46 (92%)	27 (93,1%)	
Anticoagulante lúpico			0,210
Presente	4 (8,0%)	1 (3,4%)	
Ausente	16 (32%)	5 (17,2%)	
Não aferido	30 (60%)	23 (79,3%)	
ACA IgM			0,039
Reagente	3 (6,0%)	0 (0,0%)	
Não reagente	15 (30%)	3 (10,3%)	
Não aferido	32 (64%)	26 (89,7%)	
ACA IgG			0,054
Reagente	4 (8,0%)	0 (0,0%)	
Não reagente	15 (30%)	4 (13,8%)	
Não aferido	31 (62%)	25 (86,2%)	
Fator reumatóide			-
Positivo	-	20 (71,4%)	-

Negativo	-	5 (17,9%)	-
Não aferido	-	3 (10,7%)	-
Anti CCP			-
Reagente	-	5 (17,9%)	-
Não reagente	-	3 (10,7%)	-
Não aferido	-	20 (71,4%)	-
Corticoide atual	17 (34%)	13 (44,8%)	0,339
Dose corticoide (mg/dia)	9 +16	4 +6	0,339
Ciclofosfamida atual	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Pulso CE atual	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Aza atual	7 (14%)	0 (0,0%)	0,038
MMF atual	13 (26.5%)	0 (0,0%)	-
Biólogo atual	2 (4,1%)	16 (55,2%)	0,000
MTX atual	0 (0,0%)	11 (37,9%)	-
Leflunomida atual	0 (0,0%)	7 (25%)	-

B2GPI: Beta 2 glicoproteína ácida, ACA: anticorpo anticardiolipina, anti-CCP: anticorpo anti peptídeo citrulinado cíclico, Pulso CE: pulso de corticosteróide, Aza: azatioprina, MMF: micofenolato mofetil, MTX: metotrexato. Fonte: Elaboração Própria, 2022.

Na tabela 4 apresentamos dados sobre qualidade de vida (SF-36) nos 03 grupos e atividade de doença nos grupos LES e AR. Verificamos que a qualidade de vida foi significativamente superior no grupo Controle. O SLEDAI médio foi de 5.6 (atividade moderada) no grupo LES e o DAS-28 médio foi 2,85(baixa atividade) no grupo AR.

Tabela 4 – Análise comparativa da qualidade de vida entre os grupos LES, AR e Controles, e escore médio de atividade de doença nos grupos LES e AR

	LES(N=50) ¹	AR(N=29) ¹	Controles (N=32) ¹	Valor de p ²
SF-36	438 ± 172 (479)	454 ± 218 (496)	633 ± 98 (641)	<0.001
SLEDAI	5.6 ± 7.0 (3,0)			
DAS-28		2.85 ± 1.57 (2,74)		

Média ± Desvio Padrão (Mediana); n (%); ² Teste de Kruskal-Wallis; Teste qui-quadrado de independência; Teste exato de Fisher. Fonte: Elaboração Própria, 2022.

5.3 Avaliação Cognitiva e Correlações

A tabela 5 descreve a avaliação neuropsicológica e a comparação entre os grupos. Ao considerar o grupo LES, os pacientes apresentaram desempenho significativamente inferior nos escores totais do FCREY evocação (memória visual) em relação ao grupo Controle. Por outro lado, estes pacientes tiveram um desempenho significativamente melhor em ST pontos e ST cores (atenção seletiva, flexibilidade mental e controle inibitório) em relação ao grupo Controle. No grupo AR, os pacientes tiveram desempenho significativamente melhor nos testes de ST pontos, ST cores e CTT1 (atenção alternada) em relação ao grupo Controle. Embora tenha havido diferença estatística no teste de ST palavras entre os três grupos, a comparação entre os grupos LES e controles e AR e controles não alcançou significância estatística.

Tabela 5- Desempenho nos testes cognitivos entre os grupos LES, AR e controle.

TESTES COGNITIVOS	KRUSKAL- WALLIS(P)						
	LES (N=50)	AR (N=29)	Controles (N=32)	Todos os grupos	LES/ AR	LES/ C	AR/ C
RAVLT total	41,56± 9,8	40,69±7,18	39,09±9,51	0,477			
RAVLT B	4,10± 1,52	3,93±1,10	4,03±1,73	0,837			
RAVLT rec	10,32± 3,68	11,69±2,61	11,25±2,82	0,313			
FCREY cópia	26,3± 6,98	29,02± 6,1	29,14± 5,92	0,053			
FCREY evoc	12,2± 6,4	12,34± 6,16	16,17± 6,28	0,015	1	0,021	0,057
FAS	31± 10,34	31,28± 7,62	29±12,6	0,345			
Animais	14,58± 4,26	14,24±3,89	16,38±4,63	0,109			
ST pontos	17,42± 4,53	17,83±7,86	22,59±7,90	0	1	0,001	0,001
ST palavras	20,7± 5,26	21,86±8,89	26,03±10,14	0,025	1	0,051	0,051
ST cores	30,72 ± 10,01	32,9± 11,66	43,47 ± 18,28	0,002	1	0,002	0,033
Raciocínio Matricial	12,78 ±5,38	13,07±5,09	11,75±5,45	0,578			
Códigos	58,59±14,10	57,07±14,38	60,59±16,87	0,824			
Seq num letra	8,28±2,29	8,38±2,35	7,13±2,27	0,054			
CTT 1	60,7±19,08	51,79±16,74	73,78±35,83	0,033	0,186	0,984	0,031
CTT 2	113,28±58,75	109,38±43,95	134,06±56,3	0,103			

Dados expressos em Média ± Desvio Padrão. Seq num letra: Sequência de Números e Letras; CTT: Teste de Trilhas Coloridas; FCREY: Figuras Complexas de Rey; FAS: Fluência Verbal Semântica; Animais: Fluência Verbal Ortográfica; RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey; ST: Teste de Stroop. Fonte: Elaboração Própria, 2022.

Na tabela 6, demonstramos a análise da categorização dos participantes dos 03 grupos em com ou sem CCL. Consideramos a presença de desvio padrão igual ou inferior a -

2,0 em pelo menos 03 testes como Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), e classificamos os participantes como com e sem CCL. Seguindo este parâmetro, verificamos que 60% dos pacientes com LES e 34,4% dos pacientes com AR apresentaram CCL, enquanto no grupo controle este percentual foi de 56, 2%. Não houve diferença significativa entre os 03 grupos, nem houve diferença na distribuição com ou sem CCL quanto à idade.

Tabela 6 – Análise comparativa de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) nos grupos LES, AR e Controle.

	Total (N=111) ¹	Sem CCL (N=53) ¹	Com CCL (N=58) ¹	Valor de p²
Grupos				0,084
LES	50 (45%)	20 (37%)	30 (51%)	
AR	29 (26%)	19 (36%)	10 (17%)	
Controles	32 (28%)	14 (26%)	18 (31%)	
Idade	34 +7(35)	36 +6 (36)	33 +8 (34)	0,127

¹ N (%); média + desvio padrão (mediana); ² Teste qui- quadrado de independência; Teste exato de Fisher. Fonte: Elaboração Própria, 2022

A tabela 7 mostra as correlações entre desempenho cognitivo e qualidade de vida (mensurada pelo SF-36), escolaridade e tempo de doença nos grupos LES e AR. No grupo LES, o desempenho cognitivo correlacionou-se positivamente com a escolaridade em vários domínios (memória, praxia construtiva, planejamento, organização visuoespacial, atenção seletiva, flexibilidade mental, controle inibitório, atenção focada, atenção alternada), sendo maior escolaridade correlacionada com melhor desempenho cognitivo nos respectivos testes. A mesma correlação não ocorreu no grupo AR. Não houve associação significativa entre a duração da doença e o desempenho em testes cognitivos em ambos os grupos. Melhor qualidade de vida, medida pelo SF-36, esteve significativamente associada a um melhor desempenho no CTT (atenção alternada) em ambos os grupos de pacientes.

Tabela 7 – Análise de correlação entre testes cognitivos, qualidade de vida, escolaridade e tempo de doença nos grupos LES e AR.

Rô de	LES	AR
--------------	------------	-----------

Spearman: cc(p)						
Testes cognitivos	SF-36	Escolaridade	Duração da doença	SF-36	Escolaridade	Duração da doença
RAVLT total	0,007(0,961)	0,193(0,178)	0,077(0,593)	0,101(0,611)	0,278(0,145)	-0,060(0,756)
RAVLT B	-0,269(0,058)	0,018(0,903)	-0,179(0,214)	0,081(0,682)	0,073(0,705)	-0,083(0,667)
RAVLT rec	0,040(0,783)	0,316(0,026)	-0,015(0,92)	0,342(0,075)	0,213(0,268)	-0,259(0,176)
FCREY cópia	0,026(0,855)	0,307(0,03)	0,001(0,992)	0,145(0,461)	0,272(0,154)	0,069(0,721)
FCREY evocação	0,001(0,994)	0,262(0,067)	-0,025(0,861)	0,048(0,808)	-0,050(0,797)	-0,169(0,382)
FAS	0,120(0,406)	0,157(0,276)	0,058(0,688)	-0,003(0,989)	0,286(0,132)	0,191(0,322)
Animais	0,064(0,66)	0,246(0,085)	0,180(0,211)	0,157(0,426)	0,280(0,141)	-0,030(0,878)
ST pontos	-0,219(0,126)	-0,285(0,045)	-0,098(0,498)	0,017(0,931)	-0,199(0,302)	-0,187(0,332)
ST palavras	-0,114(0,429)	-0,317(0,025)	0,061(0,673)	0,013(0,949)	0,138(0,477)	-0,354(0,059)
ST cores	-0,106(0,464)	-0,346(0,014)	-0,080(0,579)	0,043(0,828)	-0,053(0,785)	-0,029(0,883)
Raciocínio matricial	0,189(0,188)	0,197(0,171)	-0,078(0,592)	-0,088(0,654)	0,353(0,061)	-0,076(0,694)
Códigos	0,212(0,144)	0,517(0,0)	-0,203(0,161)	-0,078(0,695)	0,358(0,056)	-0,224(0,243)
Seq num letra	0,023(0,873)	0,235(0,101)	-0,071(0,625)	-0,239(0,221)	0,208(0,278)	0,076(0,694)
CTT 1	-0,273(0,055)	-0,441(0,001)	-0,042(0,771)	-0,466(0,012)	0,092(0,635)	0,122(0,53)
CTT 2	-0,341(0,015)	-0,226(0,115)	0,229(0,11)	-0,079(0,691)	-0,139(0,473)	0,052(0,79)

Dados expressos em CC: coeficiente de correlação, valor de p:p. RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey; FCREY: Figuras Complexas de Rey; FAS: Fluência Verbal Semântica; Animais: Fluência Verbal Ortográfica; ST: Teste de Stroop, CTT: Teste de Trilhas Coloridas; Fonte: Elaboração Própria, 2022

Na tabela 8, analisamos a correlação entre os testes cognitivos e qualidade de vida e escolaridade no grupo controle. Identificamos correlação entre melhor desempenho em RAVLT B (memória verbal) e melhor qualidade de vida, e entre melhor desempenho em FCREY evocação (memória visual) e maior escolaridade.

Tabela 8 – Análise de correlação entre testes cognitivos, qualidade de vida e escolaridade no grupo Controle

RÔ DE SPEARMAN: cc(p)	CONTROLES	
	SF-36	Escolaridade
Testes cognitivos	-0,058(0,751)	0,073(0,691)
RAVLT total	0,473(0,006)	0,180(0,325)
RAVLT rec	-0,077(0,675)	-0,135 (0,460)
FCREY cópia	-0,004(0,982)	0,266(0,141)
FCREY evocação	-0,030(0,872)	0,399(0,024)
FAS	-0,099(0,589)	0,285 (0,113)

Animais	-0,188(0,302)	0,349(0,051)
ST pontos	-0,157(0,392)	0,001(0,995)
ST palavras	-0,042(0,818)	-0,069(0,708)
ST cores	0,113(0,540)	-0,114 (0,535)
Raciocínio matricial	0,167(0,362)	0,232 (0,201)
Códigos	0,195(0,286)	0,284(0,115)
Seq numa letra	-0,123(0,502)	0,334 (0,062)
CTT1	-0,121(0,508)	-0,174(0,340)
CTT2	-0,192(0,296)	0,004(0,981)

Dados expressos em cc: coeficiente de correlação, valor de p.p. RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey; FCREY: Figuras Complexas de Rey; FAS: Fluência Verbal Semântica; Animais: Fluência Verbal Ortográfica; ST: Teste de Stroop, CTT: Teste de Trilhas Coloridas; Fonte: Elaboração Própria, 2022.

As correlações entre desempenho cognitivo, fatores de risco cardiovascular, uso de imunossupressores e atividade da doença através do SLEDAI e DAS 28 nos grupos de pacientes estão mostradas nas tabelas 9 e 10. No grupo LES (tabela 9), uma pior performance em ST palavras (atenção seletiva, flexibilidade mental e controle inibitório) foi encontrada em pacientes com dislipidemia, e pior performance em Seq num letra (memória de trabalho) em pacientes com hipertensão arterial sistêmica. No mesmo grupo, em relação aos imunossupressores, houve correlação significativa entre o uso de corticoide e melhor desempenho em RAVLT total, RAVLT B (memória episódica verbal) e FAS (fluência fonêmica). O uso de micofenolato também esteve correlacionado com melhor desempenho no RAVLT total e RAVLT rec (memória), e o SLEDAI apresentou correlação negativa com Animais (fluência semântica) e ST pontos (atenção seletiva, flexibilidade mental e controle inibitório), ou seja, maior pontuação (o que significa maior atividade da doença) esteve correlacionado com baixo desempenho nestes testes.

No grupo AR (tabela 10), a presença de dislipidemia esteve correlacionada com melhor desempenho em ST pontos, ST palavras e ST cores (atenção seletiva, flexibilidade mental e controle inibitório), e a presença de diabetes esteve correlacionada com melhor desempenho em ST pontos. É importante ressaltar que, no grupo AR (n=29), apenas 02 pacientes apresentavam diabetes e 07 pacientes apresentavam dislipidemia. Em relação à atividade da doença, DAS28 correlacionou-se negativamente com FCREY cópia (habilidade construtiva visual), FAS (fluência fonêmica) e Animais (fluência semântica), o que significa que maior atividade da doença esteve correlacionada com pior desempenho nesses testes.

Tabela 9 – Análise de correlação entre testes cognitivos e fatores de risco cardiovascular, uso de imunossupressores e atividade da doença no grupo LES.

Testes	HAS ^a	Dislipidemia ^a	Diabetes ^a	Uso de corticoide ^a	Uso de MMF ^a	SLEDAI ^b
cognitivos						
RAVLT total	0,265	0,443	0,864	0,015	0,018	-0,151/0,332
RAVLT B	0,314	0,948	0,418	0,005	0,051	0,233/0,124
RAVLT rec	0,580	0,105	0,132	0,258	0,013	0,021/0,891
FCREY cópia	0,205	0,668	0,901	0,083	0,308	0,025/0,870
FCREY	0,089	0,337	0,5	0,615	0,414	-0,025/0,870
evocação						
FAZ	0,174	0,091	0,216	0,020	0,085	-0,169/0,226
Animais	0,851	0,177	0,720	0,472	0,509	-0,323/0,031
ST pontos	0,414	0,093	0,686	0,741	0,775	0,321/0,032
ST palavras	0,180	0,035	0,790	0,894	0,474	0,126/0,410
ST cores	0,405	0,640	0,558	0,204	0,883	0,203/0,182
Raciocínio	0,605	0,129	0,255	0,258	0,203	0,022/0,888
matricial						
Códigos	0,764	0,348	0,646	0,228	0,097	-0,105/0,497
Seq num letra	0,026	0,067	0,367	0,231	0,197	0,083/0,589
CTT1	0,614	0,589	0,589	0,260	0,126	0,087/0,572
CTT2	0,490	0,245	0,589	0,346	0,193	0,126/0,410

(a): Mann-Whitney(p),(b): Ro de Spearman (cc/p); HAS: hipertensão arterial sistêmica, MMF: micofenolato mofetil, Seq num letra: Sequência de Números e Letras, RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey; FCREY: Figuras Complexas de Rey; FAS: Fluência Verbal Semântica ; Animais: Fluência Verbal Ortográfica; ST: Teste de Stroop, CTT: Teste de Trilhas Coloridas;. Fonte: Elaboração Própria, 2022.

Tabela 10 – Análise de correlação entre testes cognitivos e fatores de risco cardiovascular, uso de imunossupressores e atividade da doença no grupo AR.

Testes	HAS ^a	Dislipidemia ^a	Diabetes ^a	Uso de corticoide ^a	Uso de biológico ^a	DAS28 ^b
Cognitivos						
RAVLT total	0,167	0,672	0,897	0,983	0,846	-0,006/0,974
RAVLT B	0,274	0,50	0,966	0,983	0,398	-0,114/0,565
RAVLT rec	0,295	0,438	0,399	0,092	0,948	0,014/0,944
FCREY cópia	0,835	0,636	0,207	0,170	0,475	-0,453/0,016
FCREY	0,945	0,566	0,399	0,983	0,308	-0,176/0,371
evocação						

FAZ	0,945	0,438	0,833	0,449	0,423	-0,536/0,003
Animais	0,472	0,533	0,768	0,914	0,308	-0,445/0,018
ST pontos	0,945	0,032	0,010	0,779	0,846	0,128/0,515
ST palavras	0,116	0,006	0,493	0,846	0,746	0,217/0,268
ST cores	0,062	0,640	0,542	0,204	0,614	0,019/0,924
Raciocínio matricial						
Códigos	0,472	0,60	0,443	0,475	0,812	0,196/0,317
Seq num letra	0,908	0,354	0,768	0,812	0,268	-0,004/0,985
CTT1	0,472	0,566	0,241	0,589	0,779	0,063/0,749
CTT2	0,444	0,062	0,542	0,398	0,948	0,006/0,975

a): Mann-Whitney(p),(b): Ro de Spearman (cc/p); HAS: hipertensão arterial sistêmica. Seq num letra: Sequência de Números e Letras, RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey; FCREY: Figuras Complexas de Rey; FAS: Fluência Verbal Semântica ; Animais: Fluência Verbal Ortográfica; ST: Teste de Stroop, CTT: Teste de Trilhas Coloridas. Fonte: Elaboração Própria, 2022.

5.4 Biomarcadores e Correlações

Em relação aos biomarcadores, o grupo LES apresentou títulos de MDA significativamente menores do que os do grupo RA e títulos de MPO maiores do que os controles. Não houve diferenças significativas nos níveis de IL-6, S100 β e GSHr entre os três grupos (tabela 11).

Tabela 11 – Títulos médios de possíveis biomarcadores nos grupos LES, AR e controle.

Biomarcadores	LES	AR	Controles	Todos os grupos	LES/AR	LES/Controles
S100 β	395,88 \pm 406,6	595,32 \pm 1166,53	677,85 \pm 1339,13	0,862		
IL-6	532,39 \pm 205,61	485,99 \pm 182,01	595,24 \pm 477,34	0,612		
MDA	5,20 \pm 5,92	7,24 \pm 4,92	6,58 \pm 4,47	0,010	0,016	
MPO	15,41 \pm 18,96	13,66 \pm 17,28	4,89 \pm 5,86	0,013		0,014
GSHr	88,48 \pm 68,01	94,74 \pm 104,89	79,15 \pm 61,55	0,50		

Dados expressos em média+desvio padrão. IL-6: Interleucina 6, S100 β : Proteína cálcio-ligante β ;, MPO: mieloperoxidase, MDA: malondialdeído, GSHr: glutathiona reduzida. Fonte: Elaboração Própria, 2022.

As análises de correlação parcial estão mostradas na tabela 12 (grupo LES) e na tabela 13 (grupo AR). As variáveis de desfecho foram os testes cognitivos e as variáveis independentes foram os prováveis biomarcadores, os escores de atividade (SLEDAI no grupo

LES e DAS28 no grupo RA) e uso de corticóide. A correlação parcial foi ajustada pela idade, escolaridade e tempo de doença (variáveis de controle).

No grupo LES, maiores escores de SLEDAI foram correlacionados com pior desempenho em ST pontos (atenção seletiva, flexibilidade mental e controle inibitório). Títulos mais altos de IL-6 estiveram correlacionados com baixo desempenho em ST palavras (atenção seletiva, flexibilidade mental e controle inibitório), e títulos mais altos de MPO estiveram correlacionados com baixo desempenho em raciocínio matricial (raciocínio lógico e abstração). O GSHr, fator protetor contra o estresse oxidativo, correlacionou-se positivamente com um melhor desempenho em RAVLT B (memória episódica verbal). O uso de corticosteróide esteve correlacionado com baixo desempenho em RAVLT B, FCREY cópia (habilidade construtiva visual) e ST cores (atenção seletiva, flexibilidade mental e controle inibitório). Por outro lado, os títulos de MDA estiveram positivamente correlacionados com melhor desempenho em CTT1 (atenção alternada). Vale lembrar que os títulos de MDA no grupo LES foram inferiores aos do grupo RA ($p=0,016$) e não tiveram diferença em relação aos títulos do grupo Controle.

No grupo AR, a atividade da doença (DAS 28) esteve correlacionada com baixo desempenho em FAS (fluência fonêmica) e o uso de corticosteróide esteve correlacionado com melhor desempenho em RAVLT rec (memória de pista verbal). Os demais parâmetros avaliados não alcançaram significância estatística.

Tabela 12 – Análise de correlação parcial entre testes cognitivos e atividade da doença (SLEDAI), biomarcadores (S100 β , IL-6, MDA, MPO, GSHr) e uso de corticoide no grupo LES, ajustado por idade, escolaridade e tempo de doença.

Testes	SLEDAI	s100	IL-6	MDA	MPO	GsHr	Uso de corticoide
Cognitivos							
RAVLT total	-0,185(0,287)	-0,054(0,757)	0,275(0,109)	-0,179(0,303)	0,073(0,676)	0,160(0,358)	-0,301(0,079)
RAVLT B	0,027(0,878)	0,028 (0,875)	0,316(0,065)	0,016(0,929)	0,211(0,225)	0,390(0,021)	-0,491(0,003)
RAVLT rec	-0,070(0,689)	-0,087(0,620)	0,150(0,390)	0,102(0,561)	0,270(0,117)	0,040(0,820)	-0,119(0,498)
FCREY cópia	-0,099(0,570)	0,005(0,979)	-0,103(0,555)	0,174(0,317)	-0,028(0,873)	0,00(0,998)	-0,361(0,033)
FCREY Evocação	-0,063(0,718)	-0,026(0,881)	-0,083(0,637)	0,138(0,430)	0,075(0,671)	-0,025(0,886)	-0,236(0,172)
FAZ	-0,177(0,310)	0,096(0,584)	0,129(0,461)	-0,075(0,669)	0,132(0,450)	0,096(0,582)	-0,327(0,055)
Animais	-0,230(0,183)	0,221(0,202)	0,039(0,823)	-0,091(0,605)	0,0,14(0,936)	0,087(0,620)	-0,228(0,189)

ST pontos	0,354(0,037)	-0,047(0,789)	0,045(0,799)	-0,136(0,437)	0,042(0,813)	0,00(0,999)	0,023(0,894)
ST palavras	0,224(0,195)	-0,011(0,951)	0,365(0,031)	-0,131(0,452)	-0,043(0,806)	0,035(0,843)	0,063(0,721)
ST cores	0,173(0,321)	-0,214(0,218)	0,142(0,417)	-0,268(0,120)	-0,093(0,595)	0,024(0,890)	0,339(0,047)
Raciocínio matricial	0,156(0,371)	-0,199(0,253)	-0,206(0,236)	0,176(0,313)	-0,350(0,039)	0,069(0,695)	-0,272(0,113)
Códigos	-0,056(0,749)	-0,160(0,358)	-0,318(0,063)	0,216(0,212)	-0,130(0,457)	0,005(0,979)	-0,327(0,055)
Seq num letra	0,241(0,164)	0,053(0,763)	-0,130(0,456)	0,128(0,465)	0,029(0,868)	-0,071(0,685)	-0,202(0,246)
CTT1	0,159(0,362)	-0,069(0,694)	0,319(0,062)	-0,425(0,011)	-0,166(0,340)	-0,047(0,787)	0,234(0,177)
CTT2	0,238(0,169)	-0,164(0,347)	0,210(0,226)	-0,138(0,429)	0,144(0,410)	-0,105(0,549)	0,212(0,220)

Dados expressos como cc: coeficiente de correlação, valor de p.p. Seq num letra: Sequência de Números e Letras, RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey; FCREY: Figuras Complexas de Rey; FAS: Fluência Verbal Semântica ; Animais: Fluência Verbal Ortográfica; ST: Teste de Stroop, CTT: Teste de Trilhas Coloridas. Fonte: Elaboração Própria, 2022.

Tabela 13 – Análise de correlação parcial entre testes cognitivos e atividade da doença (DAS28), biomarcadores (S100 β , IL-6, MDA, MPO, GSHr) e uso de corticoide no grupo com AR, ajustado por idade, escolaridade e tempo de doença.

Testes Cognitivos	DAS28	s100B	IL-6	MDA	MPO	GsHr	Uso de corticoide
RAVLT total	0,029(0,896)	-0,078(0,724)	-0,332(0,134)	0,040(0,856)	0,238(0,274)	0,062(0,778)	0,004(0,985)
RAVLT B	0,026(0,905)	0,302(0,162)	0,087(0,693)	0,182(0,407)	0,062(0,778)	0,103(0,639)	-0,110(0,618)
RAVLT rec	-0,115(0,603)	-0,014(0,951)	-0,258(0,235)	0,057(0,797)	,0182(0,406)	-0,042(0,851)	0,453(0,030)
FCREY cópia	-0,387(0,068)	-0,005(0,981)	-0,186(0,394)	-0,213(0,329)	0,104(0,638)	-0,205(0,374)	0,096(0,664)
FCREY Evocação	-0,099(0,655)	-0,071(0,746)	-0,364(0,087)	-0,226(0,300)	0,136(0,536)	0,016(0,942)	-0,048(0,829)
FAZ	-0,439(0,036)	-0,109(0,619)	0,077(0,726)	0,086(0,697)	0,022(0,921)	-0,112(0,610)	-0,152(0,490)
Animais	-0,308(0,152)	-0,099(0,655)	-0,009(0,966)	0,058(0,794)	-0,129(0,557)	0,018(0,935)	0,032(0,884)
ST pontos	0,089(0,685)	-0,159(0,470)	0,137(0,532)	-0,057(0,796)	-0,138(0,530)	-0,149(0,499)	-0,013(0,953)
ST palavras	0,096(0,663)	-0,219(0,315)	0,021(0,923)	-0,060(0,787)	-0,012(0,958)	-0,202(0,355)	-0,034(0,876)
ST cores	-0,039(0,859)	-0,292(0,176)	-0,138(0,529)	-0,036(0,871)	-0,141(0,521)	-0,137(0,532)	0,140(0,525)
Raciocínio matricial	0,003(0,989)	0,390(0,066)	0,089(0,688)	-0,351(0,100)	0,265(0,221)	0,202(0,354)	-0,017(0,939)
Códigos	0,015(0,947)	-0,082(0,710)	-0,015(0,945)	0,00(0,999)	-0,041(0,854)	-0,006(0,980)	-0,162(0,460)
Seq num letra	-0,062(0,780)	0,061(0,781)	-0,097(0,660)	-0,103(0,640)	0,191(0,383)	-0,042(0,848)	0,170(0,439)

CTT1	-0,065(0,768)	-0,006(0,978)	0,129(0,559)	0,196(0,369)	-0,111(0,613)	-0,065(0,768)	-0,236(0,279)
CTT2	0,030(0,892)	-0,189(0,388)	0,001(0,997)	0,108(0,623)	-0,291(0,178)	0,130(0,553)	-0,133(0,546)

Dados expressos como cc: coeficiente de correlação, valor de p:p. Seq num letra: Sequência de Números e Letras, RAVLT: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey; FCREY: Figuras Complexas de Rey; FAS: Fluência Verbal Semântica ; Animais: Fluência Verbal Ortográfica; ST: Teste de Stroop, CTT: Teste de Trilhas Coloridas. Fonte: Elaboração Própria, 2022.

6. DISCUSSÃO

No presente estudo, objetivamos avaliar a disfunção cognitiva em pacientes com LES, comparando com indivíduos com AR e controles, e investigar possíveis associações com biomarcadores e outras variáveis. Quando analisamos apenas uma correlação direta entre os

grupos, e avaliamos cada teste cognitivo separadamente, encontramos que os pacientes com LES tiveram um pior desempenho em memória visual, mas um desempenho melhor em atenção seletiva, flexibilidade mental e controle inibitório, quando comparados ao grupo controle. Por outro lado, os pacientes com AR tiveram melhor desempenho nos testes de atenção alternada e seletiva, flexibilidade mental e testes de controle inibitório do que os controles, num resultado bastante semelhante ao grupo LES. Quando utilizamos a análise categorizada dos testes cognitivos, agrupando indivíduos com déficit em pelo menos 03 testes e dividimos entre com ou sem CCL, tivemos por objetivo fazer uma análise mais global do desempenho de cada grupo. Nesta comparação, não houve diferença significativa entre os grupos, mostrando que o grupo controle apresentou um desempenho semelhante aos pacientes. Um possível fator que explicaria o grupo controle não ter um resultado superior aos pacientes, como seria esperado, seria um viés de mensuração: os indivíduos do grupo controle eram em sua maioria funcionários do NAMI/UNIFOR, e foram convidados a participar da pesquisa durante seu horário de trabalho. Talvez o menor interesse em relação aos pacientes e a pressa em retomar suas atividades após a avaliação tenham prejudicado a obtenção dos dados cognitivos. O pequeno tamanho da amostra também pode estar envolvido nesse desfecho.

No entanto, quando avaliamos o comprometimento cognitivo em cada grupo de pacientes separadamente, utilizando a análise de correlação parcial com as demais variáveis, ajustadas para escolaridade, idade e tempo de doença, encontramos resultados mais coerentes. No grupo LES, maior atividade da doença (SLEDAI) e maiores títulos de IL-6, que podem sinalizar um estado inflamatório, apresentaram correlação com comprometimento cognitivo, bem como títulos mais elevados de MPO, um marcador de estresse oxidativo. GSHr, um fator protetor contra estresse oxidativo, demonstrou efeito protetor para disfunção cognitiva na mesma população. Vale lembrar que os níveis de MPO foram significativamente maiores no LES do que os controles em nossa amostra. Embora os títulos de MDA tenham se correlacionado positivamente com melhor desempenho na atenção alternada, em média os mesmos títulos de MDA no grupo LES foram menores que no grupo RA ($p=0,016$) e não tiveram diferença com o grupo Controle. Portanto, talvez na atual amostra, os títulos de MDA não sejam um bom marcador de estresse oxidativo no LES.

Ainda na análise de correlação parcial do grupo LES, o uso de corticosteróide se correlacionou com pior desempenho em alguns domínios cognitivos, sugerindo que pacientes com doença mais grave ou em atividade de doença apresentavam pior desempenho cognitivo. O contraste com os resultados de correlação simples (em que o uso de corticosteróide associou-se a um bom desempenho em alguns testes, o mesmo ocorrendo com o micofenolato) pode

refletir que idade, escolaridade ou tempo de doença (ajustadas na análise de correlação parcial) podem ter induzido um viés na análise inicial, onde foi realizada uma correlação direta, sem ajuste para as variáveis citadas.

Ouanes e Popp (2019) publicaram uma revisão da literatura sobre a inter-relação entre cortisol e comprometimento cognitivo na doença de Alzheimer. Os autores concluíram que em estudos clínicos o cortisol elevado esteve associado a um pior funcionamento cognitivo geral, enquanto em estudos em animais, a administração de glicocorticóides resultou em comprometimento cognitivo e comportamento anormal, segundo a mesma revisão. Isso ocorre porque o cortisol se liga a receptores intracelulares específicos no cérebro, em particular em regiões implicadas em funções cognitivas. O hipocampo, estrutura particularmente implicada na memória episódica, expressa tanto os receptores mineralocorticóides (RM) quanto os receptores glicocorticóides (RG), enquanto o córtex pré-frontal, principal responsável pelas funções executivas, expressa apenas o RG. Um possível mecanismo proposto é que o cortisol elevado poderia exercer efeitos neurotóxicos no hipocampo e promover estresse oxidativo.

Os fatores de risco cardiovasculares podem estar associados ao déficit cognitivo por causarem doença aterosclerótica e consequente isquemia cerebral. Quando consideramos a frequência de fatores de risco cardiovasculares nos grupos de LES e AR, verificamos que, apesar destes fatores serem mais prevalentes nos pacientes em relação aos controles, não houve diferença estatisticamente significativa. Isto provavelmente deveu-se ao pequeno tamanho amostral. No grupo AR, a dislipidemia foi correlacionada com melhor desempenho em alguns testes, assim como diabetes. No entanto, apenas 02 pacientes apresentavam diabetes e 07 pacientes apresentavam dislipidemia, o que pode tornar esses dados não confiáveis. A análise de correlação parcial no grupo AR mostrou que a atividade da doença (DAS 28) se correlacionou com o baixo desempenho na fluência fonêmica, corroborando de alguma forma os resultados do grupo LES. Katchamart *et al* (2019) desenvolveram um estudo multicêntrico com 464 pacientes com AR e demonstraram que a alta atividade cumulativa da doença em AR está associada ao comprometimento cognitivo.

Podemos identificar vasta literatura acerca de possíveis biomarcadores para manifestações neuropsicológicas, incluindo disfunção cognitiva, em pacientes com LES. As citocinas, substâncias que podem funcionar como neuromoduladores e mediadores inflamatórios, são amplamente estudadas. Hirohata e Kikuchi (2021), avaliando a patogênese do LES neuropsiquiátrico (LESNP), identificaram que IL-6 sérica e IL-6 no LCR estavam significativamente elevadas no estado confusional agudo (ECA) em comparação com LESNP difuso não ECA (transtorno de ansiedade, disfunção cognitiva, transtorno de humor e psicose)

ou LESNP focal. Kozora *et al* (2012) não encontraram relação entre níveis aumentados de IL-6 no sangue periférico e comprometimento cognitivo em pacientes com LES sem sintomas neuropsiquiátricos evidentes. Um artigo de revisão sobre IL-6 e disfunção cognitiva (TRAPEIRO, 2014) relata que, em pacientes com LES, embora as concentrações séricas de IL-6 aumentem muito durante as fases agudas da doença, as medições dos níveis de IL-6 no sangue periférico em condições de doença estável produziram resultados mistos. Os autores concluíram que, como a IL-6 sérica nem sempre está aumentada em pacientes com LES, talvez as fases da doença (por exemplo, crises agudas versus condições crônicas estáveis) também devam ser consideradas ao avaliar o papel da IL-6 periférica no comprometimento cognitivo. Nossos resultados corroboraram essa hipótese, uma vez que níveis elevados de SLEDAI e IL-6 estiveram ambos correlacionados com comprometimento cognitivo, nos mesmos domínios cognitivos. O uso de corticoide, condição que pode estar associada à atividade da doença, também se correlacionou com maior comprometimento cognitivo, corroborando a mesma ideia.

Alguns estudos associam a presença de uma proteína produzida no SNC, S100 β , com disfunção cognitiva em pacientes com LES e AR. Essa proteína, produzida pelos astrócitos, tem papel modulador na atividade inflamatória, e seus níveis elevados estão associados a danos cerebrais e aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica. No presente estudo, não encontramos associações entre os níveis de S100 β e comprometimento cognitivo em pacientes com LES ou AR. Lapa *et al.*, (2017) encontraram associação entre níveis elevados de S100 β e déficit cognitivo em crianças com LES, e Baptista *et al.*, (2017) demonstraram associação entre níveis elevados de S100 β e declínio cognitivo em pacientes com AR ativa. Outro estudo recente, porém, avaliando disfunção cognitiva em pacientes com LES, não identificou associação com níveis de S100 β (YUE *et al.*, 2020). Os distúrbios cognitivos na artrite reumatoide são menos frequentes que no LES (em torno de 30%) e ainda têm mecanismos fisiopatológicos discutíveis. Existem poucos trabalhos na literatura avaliando essa proteína em pacientes com LES ou AR, e ainda não há dados conclusivos sobre seu real mecanismo em pacientes com doenças autoimunes.

No presente estudo, identificamos correlações significativas entre marcadores de estresse oxidativo (MPO e GSHr) e disfunção cognitiva em pacientes com LES. É importante ressaltar que existem dados na literatura correlacionando estes marcadores à disfunção cognitiva em outras situações clínicas. O estresse oxidativo tem sido reconhecido como um fator contribuinte no envelhecimento e na progressão de múltiplas doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer. O aumento da produção de espécies reativas de oxigênio pode afetar a atividade sináptica e a neurotransmissão nos neurônios levando à disfunção cognitiva

(TÖNNIES; TRUSHINA, 2017). Por outro lado, sabe-se que o estresse oxidativo ocorre em muitas doenças autoimunes (SMALLWOOD *et al.*, 2018), caracterizando-se por um excesso de produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e espécies reativas de nitrogênio (ERN) em associação com uma resposta inflamatória, levando a danos teciduais.

Hassan *et al.*, (2011) demonstraram que em pacientes com AR, o aumento dos níveis de ERO resulta em um ambiente pró-oxidação, que por sua vez pode resultar em diminuição da atividade antioxidante e aumento dos níveis de malondialdeído (MDA) (um parâmetro de estresse oxidativo), enquanto em pacientes com LES, o desequilíbrio do estado oxidativo, representado pelo aumento do MDA plasmático e GSH reduzido, é uma possível causa da atividade de doença. No referido estudo, os autores encontraram maiores níveis de MDA em pacientes com AR em relação a LES e controles, dados corroborados pelo nosso estudo, onde encontramos maiores níveis MDA em pacientes com AR em comparação com LES. Os autores também identificaram que os níveis de MDA em pacientes com LES estavam correlacionados com alopecia e nefrite, mas não mencionaram sintomas neurológicos. Telles *et al.*, (2010) demonstraram que os níveis de MPO estavam associados a manifestações articulares em pacientes com LES. Para nosso conhecimento, os resultados do presente estudo são os primeiros na literatura que demonstram uma associação entre um marcador de estresse oxidativo e disfunção cognitiva em pacientes com LES.

Elevada qualidade de vida, mensurada pelo SF-36, levou a um melhor desempenho nos testes de atenção em ambos os grupos de pacientes. Esse achado está de acordo com a literatura. Uma revisão sistemática sobre comprometimento cognitivo e qualidade de vida no LES publicada por Mendelsohn *et al.*, (2021) concluiu que a presença de comprometimento cognitivo está correlacionada com pior qualidade de vida e a uma menor participação na vida social nessa população.

Em relação à escolaridade, no grupo LES, o desempenho cognitivo correlacionou-se positivamente com maior escolaridade em vários domínios, mas a mesma correlação não ocorreu no grupo AR. Na população geral, é bem conhecido o impacto do nível de educação no funcionamento cognitivo (RODRIGUEZ; HOFBAUER; RÖHR, 2021). Papastefanakis *et al.*, (2021) analisaram 71 pacientes com LES e mostraram que uma avaliação de triagem para comprometimento cognitivo pelo *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) foi significativamente afetada pelo nível de educação e que o MoCA apresentou boa correlação com uma extensa bateria de testes neuropsicológicos.

Dentre as limitações do estudo, destacamos a maior média de idade do grupo AR. Isso pode ser parcialmente explicado pela epidemiologia da AR, cuja principal faixa etária é

entre 30-50 anos. Apesar disso, quando realizamos a análise por correlação parcial, foi feita a correção para a idade, e apenas atividade de doença foi significativamente associada ao comprometimento cognitivo neste grupo. Outra limitação foi o pequeno tamanho de amostra, principalmente nos grupos AR e Controle. No entanto, a utilização de uma bateria de testes cognitivos em vez de testes de triagem levou a uma maior confiabilidade na avaliação cognitiva e permitiu identificar os domínios cognitivos mais afetados (especialmente memória, atenção e funções executivas) e relacioná-los com a doença, seja por mediadores inflamatórios ou por estresse oxidativo. Por fim, constatamos um possível viés de mensuração no grupo controle quanto à avaliação da disfunção cognitiva, o que limitou sua comparabilidade com os grupos de pacientes. No entanto, os principais resultados de nosso estudo foram identificados quando analisamos os grupos de pacientes separadamente, em especial no grupo LES, com maior número de participantes. Nossos resultados também reforçaram o impacto da qualidade de vida e escolaridade na cognição e, pela primeira vez, demonstraram uma correlação entre estresse oxidativo e comprometimento cognitivo em uma doença autoimune.

7. CONCLUSÃO

No presente estudo, demonstramos que a disfunção cognitiva se mostrou com importante prevalência em pacientes com LES e AR, porém sem diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle. O maior nível de escolaridade apresentou impacto

positivo significativo sobre o desempenho de vários domínios cognitivos em pacientes com LES, o mesmo não se verificando no grupo de AR, enquanto melhor qualidade de vida apresentou um impacto positivo do desempenho dos testes de atenção em ambos os grupos de pacientes. Não houve impacto relevante dos fatores de risco cardiovasculares sobre o desempenho cognitivo dos participantes.

Quanto ao uso de medicações, verificamos que o uso de corticoide apresentou um impacto negativo sobre o desempenho cognitivo em pacientes com LES (memória verbal, habilidade construtiva visual, atenção seletiva e outras funções executivas). O estado inflamatório representado pela atividade da doença e níveis de IL-6, juntamente com o estresse oxidativo, representado pela correlação negativa com MPO e correlação positiva com GSHr, estiveram significativamente associados à disfunção cognitiva em pacientes com LES. Os resultados na AR foram mais modestos, e a falta de associação com biomarcadores pode ser explicada pelo menor tamanho amostral.

Na prática clínica, pacientes com LES ou AR e doença ativa talvez tivessem indicação de ser rastreados quanto ao comprometimento cognitivo, o que poderia levar a uma avaliação neuropsicológica mais detalhada e a realização de possíveis intervenções, como imunossupressão. Por outro lado, a mensuração de marcadores de estresse oxidativo e IL-6 em pacientes com LES ou AR ativos como preditores de disfunção cognitiva seria uma possibilidade interessante, a ser considerada em estudos futuros com maior número de pacientes. Novos estudos avaliando o acompanhamento de pacientes com disfunção cognitiva fazem-se necessários para melhor avaliar o papel desses biomarcadores no LES e na AR.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação de disfunção cognitiva em pacientes com doença autoimune permanece um grande desafio. As manifestações neuropsiquiátricas em pacientes portadores de LES e AR são variadas, sofrem a influência de múltiplos fatores, e os mecanismos relacionados à

patogênese destas doenças ainda é incerto. Isto apresenta-se como grande desafio na prática clínica, limitando a abordagem propedêutica e terapêutica destes pacientes. No entanto, a literatura sugere que citocinas, mediadores relacionados à quebra da barreira hemato-encefálica e autoanticorpos são elementos promissores neste caminho, levando-nos a crer que novos estudos sejam encorajados no sentido de reforçar os dados já existentes. Em nossa contribuição no presente trabalho, destacamos o achado relacionado aos marcadores de estresse oxidativo, até onde abrange o nosso conhecimento, inédito na literatura. Esperamos que num futuro próximo novas pesquisas possam alcançar melhor um nível de evidência em relação aos biomarcadores em doenças autoimunes, a fim de otimizar a abordagem e o prognóstico das manifestações cognitivas de nossos pacientes.

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, J.; CAPLAN, L.; YAZDANY, J.; ROBBINS, M. L.; NEOGI, T.; MICHAUD, K. *et al.* Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. **Arthritis Care Res** (Hoboken), v. 64, n. 5, p.640–647, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4028066/pdf/nihms-511596.pdf>. Acesso em: 11 nov. 2022
- ALESSI, H.; DUTRA, L. A.; MARIA, L. A.; COUBE, P. C.; HOSHINO, K.; DE ABRANTES, F. F. *et al.* Serum BDNF and cognitive dysfunction in SLE: findings from a cohort of 111 patients. **Clin Rheumatol.**, v. 41, n. 2, p. 421-428, 2022.
- ALETAHA, D.; NEOGI, T.; SILMAN, A. J.; FUNOVITS, J.; FELSON, D. T.; BINGHAM, C. O. *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. **Arthritis Rheum.**, v. 62, n. 9, p.2569-2581, 2010. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.27584>. Acesso em: 11 nov. 2022
- ANTONCHAK, M. A.; SAOUDIAN, M.; KHAN, A. R.; BRUNNER, H.I.; LUGGEN, M.E. Cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus: a controlled study. **J Rheumatol**, v.38, n.6, p.1020-5, 2011.

APPENZELLER, S.; COSTALLAT, L.T.L. Comprometimento primário do sistema nervoso central no lúpus eritematoso sistêmico. **Rev Bras Reumatol**, v. 43, n.1, p. 20-25, 2003.

BAPTISTA, T.S.A.; PETERSEN, L.E.; MOLINA, J.K.; DE NARDI, T.; WIECK, A.; DO PRADO, A. et al. Autoantibodies against myelin sheath and S100 β are associated with cognitive dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. **Clin Rheumatol**. v. 36, n. 9, p.1959-1968, 2017. Disponível em: Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-017-3724-4>. Acesso em: 11 nov. 2022.

BASILE, M. S.; CIURLEO, R.; BRAMANTI, A.; PETRALIA, M. C.; FAGONE, P.; NICOLETTI, F. *et al.* Cognitive Decline in Rheumatoid Arthritis: Insight into the Molecular Pathogenetic Mechanisms. **Int J Mol Sci**. v. 22, n. 3, p. 1185, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7865873/>. Acesso em: 11 nov. 2022.

BRUCKI, S.; ROCHA, M. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. **Braz J Med Biol Res.**, v. 37, n. 12, p. 1771-1777, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2004001200002>. Acesso em: 11 nov. 2022

BUSSE, S.; BRIX, B.; KUNSCHMANN, R.; BOGERTS, B.; STOECKER, W.; BUSSE, M. N-methyl-d-aspartate glutamate receptor (NMDA-R) antibodies in mild cognitive impairment and dementias. **Neurosci Res.**, v. 85, p.58-64, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neures.2014.06.002>. Acesso em: 11 nov. 2022.

BRAVO-ZEHNDER, M.; TOLEDO, E. M.; SEGOVIA-MIRANDA, F.; SERRANO, F. G.; BENITO, M. J.; METZ C *et al.* Anti-ribosomal P protein autoantibodies from patients with neuropsychiatric lupus impair memory in mice. **Arthritis Rheumatol.**, v. 67, n. 1, p. 204-14, 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.38900>. Acesso em: 11 nov. 2022.

BRUYN, G.A. Controversies in lupus: nervous system involvement. **Ann Rheum Dis**, v. 54, n.3, p.159, 1995. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1005546/>. Acesso em: 11 nov. 2022.

CAMPANHOLO, K. R.; ROMÃO, M. A.; MACHADO, M. A. R.; SERRAO, V. T.; COUTINHO, D. G. C.; BENUTE, G. R. G. *et al.* Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. **Dement Neuropsychol**, v. 8, n. 1, p. 26-31, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5619445/>. Acesso em: 11 nov. 2022.

CICONELLI, R. M.; FERRAZ, M.B.; SANTOS, W.; MEINÃO, I.; QUARESMA, M. R. Tradução para língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Rev Bras Reumatol**, v. 39, n.3, p.143-50, 1999. Disponível em: https://www.ufjf.br/renato_nunes/files/2014/03/Valida%C3%A7%C3%A3o-do-Question%C3%A1rio-de-qualidade-de-Vida-SF-36.pdf. Acesso em: 11 nov. 2022.

CHOI, M.Y.; FITZPATRICK, R.D.; BUHLER, K.; MAHLER, M.; FRITZIER, M. J. A review and meta-analysis of anti-ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus. **Autoimmun Rev.**, v.19, n. 3, p. 102463, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102463>. Acesso em: 11 nov. 2022

FAVA, A.; PETRI, M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. **J Autoimmun**, v. 96, p.1-13, 2019. Disponível em :[10.1016/j.jaut.2018.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001). Acesso em: 11 nov. 2022.

FIRESTEIN, G. S. Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: the intersection of genetics and epigenetics. **Trans Am Clin Climatol Assoc.**, v. 129, p. 171-182, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6116585/>. Acesso em: 11 nov. 2022.

GLADMANN, D. D.; IBÁÑEZ, D.; UROWITZ, M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. **J Rheumatol**, v. 29, n.2, p. 288-291, 2002. Disponível em: <https://www.jrheum.org/content/jrheum/29/2/288.full.pdf>. Acesso em: 11 nov. 2022.

HANLY, J. G.; KOZORA, E.; BEYEA, S.D.; BIRNBAUM, J. Nervous System disease in Systemic Lupus Erythematosus: current status and future directions. **Arthritis Rheum**, v.71, p.33-42, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.40591>. Acesso em: 11 nov. 2022.

HARRIS, P.A.; TAYLOR, R.; THIELKE, R.; PAYNE, J.; GONZALEZ, N.; CONDE, J.G. Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **J Biomed Inform.**, v. 42, n. 2, p. 377-81. 2009.

HASSAN, S. Z., GHEITA, T.A.; KENAWY, S. A.; FAHIM, A.T.; EL-SOROUGY, I. M, ABDOU, M. S. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients: relationship to disease manifestations and activity. **Int J Rheum Dis**. v. 14, n. 4, p. 325-31, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2011.01630.x>. Acesso em: 11 nov. 2022.

HIROHATA, S.; HAYAKAWA, K. Enhanced interleukin-6 messenger RNA expression by neuronal cells in a patient with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 42, n. 12, p. 2729–30, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10616027/>. Acesso em: 11 nov. 2022.

HIROHATA, S.; KIKUCHI, H. Role of serum IL-6 in neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. **ACR open Rheumatol**, v. 3, n. 1, p.42-49, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7811696/>. Acesso em: 11 nov. 2022.

HO, R.C.; THIAGHU, C.; ONG, H.; LU, Y.; HO, C.S.; TAM, W.W. *et al.* A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. **Autoimmun Rev.** ,v. 15, n. 2, p. 124-38, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.10.003>. Acesso em: 11 nov. 2022.

IKENOUCI-SUGITA, A.; YOSHIMURA, R.; OKAMOTO, T.; UMENE-NAKANO, W.; UEDA, N.; HORI, H. *et al.* Serum brain-derived neurotrophic factor levels as a novel biological marker for the activities of psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus. **World J Biol Psychiatry**, v.11, n. 2, p.121-128, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/15622970903521131>. Acesso em: 11 nov. 2022

JOAQUIM, A. F.; APPENZELLER, S. Neuropsychiatric manifestations in rheumatoid arthritis. **Autoimmun Rev.**, v. 14, p. 1116-1122, 2015.

KARNOPP, T.E., CHAPACAIS, G.F., FREITAS, E.C. *et al.* Lupus animal models and neuropsychiatric implications. **Clin Rheumatol**, v.40, p.2535–2545, 2021. Disponível em: <https://doi-org.ez151>.

KATCHAMART, W.; NARONGROEKNA, W. P.; PHUTTHINART, N.; SRINONPRASERT, V.; MUANGPAISAN, W.; CHAIAMNAUY, S. Disease activity is associated with cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. **Clin Rheumatol.**, v. 38, n. 7, p.1851-1856, 2019

KOZORA, E.; ELLISON, M. C.; WEST, S. G. Reliability and validity of the proposed American College of Rheumatology neuropsychological battery for systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 51, n. 5, p.810–818, 2004. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.20692>. Acesso em: 11 nov. 2022.

KOZORA, E.; FILLEY, C. M.; ZHANG, L.; BROWN, M. S.; MILLER, D. E.; ARCINIEGAS, D.B. *et al.* Immune function and brain abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus without overt neuropsychiatric manifestations. **Lupus**. v. 21, n. 4, p.402-11, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0961203311429116>. Acesso em: 11 nov. 2022.

LAPA, A. T.; POSTAL, M.; SINICATO, N. A.; BELLINI, B. S.; FERNANDES, P. T, MARINI, R. *et al.* S100b is associated with cognitive impairment in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. **Lupus**, v. 26, p. 478–483, n. 5, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28394234/>. Acesso em: 11 nov. 2022.

LAUVSNES, M. B.; TJENSVOLL, A.B.; MARONI, S.S.; KVIVIK, I.; GRIMSTAD, T.; GREVE ,O.J. *et al.* The blood-brain barrier, TWEAK, and neuropsychiatric involvement in human systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome. **Lupus.**, v. 27, n.13, p. 2101-2111, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/09612033188048>. Acesso em: 11 nov. 2022.

LAUVSNES, M. B.; OMDAL, R. Systemic lupus erythematosus, the brain, and anti-NR2 antibodies. **J Neurol.**, v. 259, n. 4, p.622-629, 2012. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-011-6232-5>. Acesso em: 11 nov. 2022.

LU, Y; HUANG, H.; LIU, C.; ZENG, Y.; WANG, R.; WANG, C.; WEI, Y.; LAN, Y. Association of S100B polymorphisms and serum S100B with risk of systemic lupus erythematosus in a Chinese population. **Genet Mol Biol.**, v.42, n.2, p.321-328, Apr-Jun 2019. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2017-0354. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31271591

MACHADO, T. H.; FICHMAN, H. C.; SANTOS, E. L.; CARVALHO, V. A.; FIALHO, P. P.; KOENIG, A. M. *et al.* Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task - FAS. **Dement Neuropsychol.**, v. 3, n. 1, p. 55-60, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5619033/>. Acesso em: 11 nov. 2022.

MAGALHÃES, S.; HAMDAN, A. The Rey Auditory Verbal Learning Test: Normative data for the Brazilian population and analysis of the influence of demographic variables. **Psychology**

& **Neuroscience**, v. 3, n. 1, p. 85-91, 2010. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/fulltext/2011-14941-011.pdf>. Acesso em: 11 nov. 2022.

MEADE, T.; MANOLIOS, N.; CUMMING, S.R.; CONAGHAN, P.G.; KATZ, P. Cognitive Impairment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. **Arthritis Care Res** (Hoboken), v. 70, n. 1, p. 39-52, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.23243>. Acesso em: 11 nov. 2022.

MELO, L. F.; DA-SILVA, S. L. Análise neuropsicológica de distúrbios cognitivos em pacientes com fibromialgia, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico. **Rev. Bras. Reumatol.** São Paulo, v. 52, n. 2, p. 181-188, Apr. 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/dpS3HfgYcZWC3bk6NjkFVRR/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 11 nov. 2022.

MENDELSON, S.; KHOJA, L.; ALFRED, S.; HE, J.; ANDERSON, M.; DUBOIS, D.; TOUMA Z. *et al.* Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus is negatively related to social role participation and quality of life: A systematic review. **Lupus**, v. 30, n. 10, p.1617-1630, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8489690/>. Acesso em: 11 nov. 2022

MIKDASHI, J. A.; ESDAILE, J. M.; ALARCÓN, G. S.; CROFFORD, L.; FESSLER, B.; SHANBERG, L. *et al.* Proposed response criteria for neurocognitive impairment in systemic lupus erythematosus clinical trials. **Lupus**, v.16, n. 6, p. 418–25, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0961203307079044>. Acesso em: 11 nov. 2022.

NASCIMENTO, E. do. **Adaptação, validação e normatização do WAIS-III para uma amostra brasileira**. WAIS-III: manual para administração e avaliação, v. 1, p. 161-192, 2004.

NORIS-GARCÍA, E.; ARCE, S.; NARDIN, P.; LANIGAN, M. E.; ACUÑA, V.; GUTIERREZ, F.; ROBINSON-AGRAMONTE, M. A. *et al.* Peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor and S100B in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 27, n. 13, p. 2041-2049, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/09612033188048>. Acesso em: 11 nov. 2022.

OLÁH, C.; KARDOS, Z.; ANDREJKOVICS, M.; ZARKA, E.; HODOSI, K.; DOMJÁN, A. *et al.* Assessment of cognitive function in female rheumatoid arthritis patients: associations with cerebrovascular pathology, depression and anxiety. **Rheumatol Int.**, v. 40, n. 4, p. 529-540, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-019-04449-8>. Acesso em: 11 nov. 2022.

OLIVEIRA, M. **Figuras Complexas de Rey**: Teste de Cópia e de Reprodução de Memória de Figuras Geométricas Complexas. 1999.

PAPASTEFANAKIS, E.; DIMITRAKI, G.; KTISTAKI, G.; FANOURIAKIS, A.; KARAMAOUNA, P.; BARDOS, A.; KALLITSAKIS, I. *et al.* Screening for cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: Application of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a Greek patient sample. **Lupus**, v. 30, n. 14, p.2237-2247, 2021.

PETRI, M.; ORBAI, A.M.; ALARCÓN, G.S.; GORDON, C.; MERRILL, J.T.; FORTIN, P.R. *et al.* Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics

classification criteria for systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 64, n.8, p. 2677–2686, 2012. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.34473>. Acesso em: 11 nov. 2022.

PETRI, M.; RACANELLI, V.; DIGIGLIO, L.; VACCA, A.; DAMMACCO, F.; PEROSA, F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. **Autoimmun Rev.**, v.11, n. 2, p.123-131. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.09.001>. Acesso em: 11 nov. 2022.

OUANES, S.; POPP, J. High Cortisol and the Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Review of the Literature. **Front Aging Neurosci.** v. 1, p. 11:43. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6405479/>. Acesso em: 11 nov. 2022.

RODRIGUEZ, F.S.; HOFBAUER, L.M.; RÖHR, S. The role of education and income for cognitive functioning in old age: A cross-country comparison. **Int J Geriatr Psychiatry.** v. 36, n. 12, p.1908-1921, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/gps.5613>. Acesso em: 11 nov. 2022.

SMALLWOOD, M. J.; NISSIM, A.; KNIGHT, A. R.; WHITEMAN, M.; HAIGH, R.; WINYARD, P. G. Oxidative stress in autoimmune rheumatic diseases. **Free Radic Biol Med.**, v.125, p. 3-14. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.086>. Acesso em: 11 nov. 2022.

TELLES, R.W.; FERREIRA, G. A.; DA SILVA, N. P.; SATO, E.I. Increased plasma myeloperoxidase levels in systemic lupus erythematosus. **Rheumatol Int.**, v. 30, n. 6, p.779-84, 2010. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-009-1067-4>. Acesso em: 11 nov. 2022.

TRAPERO, I.; CAULI, O. Interleukin 6 and cognitive dysfunction. **Metab Brain Dis**, v. 29, n. 3, p. 593-608, 2014.

TÖNNIES, E.; TRUSHINA, E. Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, Alzheimer's Disease. **J Alzheimers Dis.** v. 57, n. 4, p.1105-1121, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5409043/>. Acesso em: 11 nov. 2022.

VON FELDT, J. M. Systemic lupus erythematosus. Recognizing its various presentations. **Postgrad Med**, v. 97, n. 4, p.79, 83- 86, 1995.

WEINER, S. M.; KLEIN, R.; BERG, P. A. A longitudinal study of autoantibodies against central nervous system tissue and gangliosides in connective tissue diseases. **Rheumatol Int.**, v.19, p.83-8, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s002960050108>. Acesso em: 11 nov. 2022.

WEST, S.G.; EMLLEN, W.; WENER, M.H.; KOTZIN, B.L. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. **Am J Med**, v.99, n.2, p.153, 1995. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80135-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80135-1). Acesso em: 11 nov. 2022.

WÓJCIK, P.; GEGOTEK, A.; ŽARKOVIC, N.; SKRZYDLEWSKA, E. Oxidative Stress and Lipid Mediators Modulate Immune Cell Functions in Autoimmune Diseases. **Int J Mol Sci**,

n.13, v.22(2), p.723, Jan 2012. doi: 10.3390/ijms22020723. PMID: 33450863; PMCID: PMC7828321.

YANG X.Y., LIN J., LU X.Y., ZHAO X.Y. Expression of S100B protein levels in serum and cerebrospinal fluid with different forms of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. **Clin Rheumatol.** V.27, n.3, p.353-357, 2008. doi: 10.1007/s10067-007-0722-y. Epub 2007 Oct 23. PMID: 17955279.

YANG, Y.; YUAN, C.; SHEN, S.Q.; WANG, X. E.; MEI, Q. H.; JIANG, W.Q. *et al.* Autoantibodies to NR2A Peptide of the Glutamate/NMDA Receptor in Patients with Seizure Disorders in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. **Mediators Inflamm.**, v. 2017, p. 5047898, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5244018/>. Acesso em: 11 nov. 2022.

YEH T.S., WANG C.R., JENG G.W., LEE G.L., CHEN M.Y., WANG G.R., LIN K.T., CHUANG C.Y., CHEN C.Y. The study of anticardiolipin antibodies and interleukin-6 in cerebrospinal fluid and blood of Chinese patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. **Autoimmunity.**, v.18, n.3, p.169-75, 1994. doi: 10.3109/08916939409007993. PMID: 7858102.

YUE, R.; GURUNG, I.; LONG, X.; XIAN, J.; PENG X. Prevalence, involved domains, and predictor of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 29, n. 13, p.1743-1751, 2020.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TESTES COGNITIVOS

FAZ fluência verbal fonêmica - No teste de fluência fonêmica, o sujeito deverá produzir o maior número de palavras possíveis no tempo de 1 minuto (para cada uma das letras) iniciadas com as letras solicitadas: F, A e S. O escore é dado a partir do número de palavras produzidas. Será usada a norma para a população brasileira de Machado *et al.*, (2009).

(MACHADO, T. H.; FICHMAN, H. C.; SANTOS, E. L.; CARVALHO, V. A.; FIALHO, P. P.; KOENIG, A. M. *et al.* Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task - FAS. **Dement Neuropsychol.**, v. 3, n. 1, p. 55-60, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5619033/>. Acesso em: 11 nov. 2022.)

Animais -Fluência verbal semântica - o teste de fluência verbal semântica, o examinando deverá verbalizar o maior número de animais que conseguir lembrar em um minuto. O escore é dado a partir do total de animais corretos mencionados. Será usada a norma para a população brasileira de Brucki e Rocha (2004).

(BRUCKI, S.; ROCHA, M. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. **Braz J Med Biol Res.**, v. 37, n. 12, p. 1771-1777, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2004001200002>. Acesso em: 11 nov. 2022)

RAVLT (“*Rey Auditory Verbal Learning Test*”)

O teste é composto por uma lista de 15 palavras (lista A) que é apresentada ao paciente em voz alta, com intervalos de um segundo entre as palavras, em cinco ensaios consecutivos. Cada um dos ensaios é seguido por tarefa de evocação imediata. A ordem de apresentação das palavras é fixa em todas as tentativas. As instruções são repetidas antes de cada ensaio. Também faz parte do teste uma lista de interferência (lista B) que é apresentada apenas uma vez, seguida de tarefa de evocação imediata e uma folha contendo uma lista de 50 palavras para a tarefa de reconhecimento.

Durante a administração do teste, o examinador deve ler cada uma das 15 palavras da lista A por cinco vezes consecutivas e o sujeito deverá falar todas as quais se lembrar após cada uma das cinco tentativas. Após o quinto ensaio, o examinador lê a lista B para evocação imediata das palavras contidas nessa lista. Em seguida pede-se ao sujeito que fale de memória as palavras da primeira lista (lista A). Após 20 minutos este procedimento é repetido. O reconhecimento é avaliado após a evocação tardia de 20 minutos, através da apresentação da lista de 50 palavras.

Este teste avalia a memória de longo prazo, episódica verbal, de evocação imediata e tardia, bem como aprendizagem de novas informações, reconhecimento e susceptibilidade à interferência. Existem duas adaptações para a população brasileira: uma adaptada para a população de 16 a 93 anos e uma para a população de idosos saudáveis de 60 a 89 anos, que será utilizada neste estudo.

(STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006). Será utilizada neste estudo a padronização brasileira de Magalhães.

(STRAUSS, E.; SHERMAN, E.; SPREEN, O. **A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary** Oxford: Oxford University Press, 2006).

(MAGALHÃES, S.; HAMDAN, A. The Rey Auditory Verbal Learning Test: Normative data for the Brazilian population and analysis of the influence of demographic variables. **Psychology & Neuroscience**, v. 3, n. 1, p. 85-91, 2010. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/fulltext/2011-14941-011.pdf>. Acesso em: 11 nov. 2022.)

FC Rey- Figuras complexas de Rey – Teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas.

As figuras complexas de Rey foram idealizadas por André Rey em 1942 para auxiliar no diagnóstico diferencial entre deficiência mental constitucional e adquirida. O teste consiste em uma lâmina que contém a figura A, para adultos e a figura B, para crianças, as quais não apresentam significação evidente. As figuras são de fácil realização gráfica, apesar de requerer uma atividade perceptiva analítica e organizadora. O teste leva em torno de 20 minutos para conclusão.

O teste avalia habilidade visuo-constructiva e perceptiva, memória visual, planejamento e praxia. Existe adaptação para a população brasileira realizada por Oliveira, em 1999 pela Casa do Psicólogo, a qual será utilizada neste estudo.

(OLIVEIRA, M. **Figuras Complexas de Rey: Teste de Cópia e de Reprodução de Memória de Figuras Geométricas Complexas.** 1999).

CTT - TESTE “COLOR TRAILS”.

O teste é constituído de duas partes. Na primeira parte (*Color trail 1*), é apresentada ao sujeito duas lâminas com números coloridos (rosa e amarelo), sendo a primeira para treino e a segunda para execução da tarefa. O paciente deverá ligar os números em ordem crescente o mais rápido possível tentando evitar erros. Na segunda parte (*Color trail 2*), também é apresentada ao sujeito duas lâminas com números coloridos (rosa e amarelo) uma para treino e outra para execução da tarefa. Nesta parte, o examinando deverá ligar os números em ordem crescente alternando as cores, o mais rápido possível, tentando evitar erros.

Este teste apresenta tempo de aplicação de 5 a 10 minutos. Foi desenvolvido com o intuito de minimizar a interferência da linguagem para ser utilizado em diferentes contextos culturais, entretanto, não foi ainda adaptado e/ou validado para a população brasileira. O mesmo avalia velocidade de processamento, flexibilidade mental, função motoras, rastreamento visual, atenção alternada e sequenciamento.

ST PONTOS, CORES E PALAVRAS-Teste de Stroop (versão Vitória).

Este é um teste breve que consiste em três cartões de 21,5 x 14 cm, cada um contendo 6 colunas de 4 itens nas cores azul, verde, vermelho e amarelo. Cada cartão é

composto por 24 itens propondo as seguintes tarefas: No cartão 1, nomeação de cores dos pontos, no cartão 2, nomeação das cores de palavras neutras e no cartão 3 (cartão interferência), nomeação das cores das palavras de cores impressas em diferentes cores. O último teste tem por objetivo inibir a resposta a leitura automática e produzir a nomeação da cor da palavra. Apresenta também escores independentes da velocidade cognitiva: escore de erros e de interferências. O teste avalia controle inibitório e atenção seletiva. Nesta pesquisa, será utilizada a padronização brasileira de Campanholo (2014).

(CAMPANHOLO, K. R.; ROMÃO, M. A.; MACHADO, M. A. R.; SERRAO, V. T.; COUTINHO, D. G. C.; BENUTE, G. R. G. *et al.* Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. **Dement Neuropsychol**, v. 8, n. 1, p. 26-31, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5619445/>. Acesso em: 11 nov. 2022).

(STRAUSS, E.; SHERMAN, E.; SPREEN, O. **A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary** Oxford: Oxford University Press, 2006.)

Sequência de Números e Letras, Códigos e Raciocínio Matricial - Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III),

O subteste Sequência de Números e Letras exige a repetição em ordem de séries numéricas e de letras cujo nível de complexidade aumenta. Tal subteste avalia a memória de trabalho, atenção, concentração, raciocínio e controle mental.

O subteste Códigos compreende em escrever maior quantidade de símbolos correspondentes aos números dentro do espaço de tempo de 2 minutos para avaliar atenção e velocidade de processamento. O subteste Raciocínio Matricial exige a capacidade de encontrar entre cinco opções a parte que falta de uma matriz incompleta para avaliar a inteligência fluida.

A adaptação para a população brasileira que consta no manual do teste será utilizado como referência neste estudo (WECHSLER, 2004). É um instrumento de uso exclusivo do psicólogo.

(NASCIMENTO, E. do. **Adaptação, validação e normatização do WAIS-III para uma amostra brasileira**. WAIS-III: manual para administração e avaliação, v. 1, p. 161-192, 2004).

ANEXO A – PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA- HUWC/UFC

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Alterações cognitivas no Lupus Eritematoso Sistêmico

Pesquisador: PEDRO BRAGA NETO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 73249317.7.0000.5045

Instituição Proponente: Hospital Universitário Walter Cantídio/ Universidade Federal do

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.426.001

Apresentação do Projeto:

Este é um estudo de demanda espontânea, transversal que será desenvolvido no ambulatório de reumatologia do HUWC, serão estudados 80 pacientes com LES, AR e 80 controles saudáveis. - Variáveis de estudo: a) Pacientes com LES: dados sociodemográficos (sexo, idade, nível escolar, raça), clínicos (tempo de doença, manifestações clínicas, atividade do LES, comorbidades), terapêuticos (drogas usadas para tratamento do LES e/ou comorbidades), hábitos de vida (uso de álcool, fumo), laboratoriais (hemograma completo, VHS, uréia, creatinina, TGO, TGP, sumário de urina, proteinúria de 24h, anti-DNA, C3 e

C4, glicemia, colesterol total e frações, TSH, t4 livre), e exames cognitivos. A avaliação da atividade da doença será feita através do instrumento Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)(30). b) Controles com Artrite Reumatóide: dados sociodemográficos (sexo, idade, nível escolar, raça), clínicos (tempo de doença, manifestações clínicas, atividade da AR, comorbidades), terapêuticos (drogas usadas para tratamento da AR e/ou comorbidades), hábitos de vida (uso de álcool, fumo), laboratoriais (hemograma completo, VHS, uréia, creatinina, TGO, TGP, Fator Reumatóide, glicemia, colesterol total e frações, TSH, t4 livre), e exames cognitivos. A atividade da doença será aferida pelo DAS 28.(31) c) Controles saudáveis: dados sociodemográficos (sexo, idade, nível escolar, raça), hábitos de vida (uso de álcool, fumo), e exames cognitivos. Os dados clínicos, terapêuticos e laboratoriais serão retirados dos prontuários dos pacientes. Já os dados sócio-demográficos, hábitos de vida, e exames cognitivos serão coletados junto aos próprios pacientes e controles, no momento do aceite em participar da pesquisa. Orçamento: R\$ 124,00 será custeado pelo pesquisador. O cronograma prevê coleta de dados 09/2017 a 09/2018.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral: - Descrever a prevalência e as características da disfunção cognitiva em uma população de pacientes com lupus eritematoso sistêmico

Objetivos Específicos:

- Comparar a prevalência e a extensão da disfunção cognitiva entre pacientes com LES e AR;
- Analisar a influência de fatores externos como hipertensão e tabagismo no desfecho do déficit cognitivo;
- Avaliar influência de atividade e tempo de doença, drogas usadas no tratamento e comorbidades na disfunção cognitiva;
- Identificar a existência de relação entre outras manifestações neuropsiquiátricas e o desfecho do déficit cognitivo;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador assim descreve:

Riscos: Os riscos para os pacientes são decorrentes de um tempo maior de entrevista e aplicação de instrumentos para avaliação da disfunção cognitiva (aproximadamente 40 minutos). Para minimizar o desconforto que isso pode causar, os pacientes serão abordados

antes da consulta clínica, enquanto aguardam chamada do médico assistente e, em sala reservada, próxima a sala de atendimento ambulatorial.

Benefícios: Os benefícios da pesquisa não se restringem aos pacientes envolvidos, mas a todos pacientes com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico, uma vez que os resultados obtidos poderão propiciar um maior conhecimento sobre a patogênese e prevalência da disfunção cognitiva dos pacientes com a doença, bem como de fatores associados e preditores da alteração.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa exequível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Constam os seguintes termos de apresentação obrigatória:

- Projeto
- Termo de Fiel Depositário
- Anuência chefe do serviço de Reumatologia
- Termo de compromisso do uso de prontuários
- Termo de concordância dos pesquisadores
- Folha de Rosto
- Cronograma
- Orçamento
- Termo de consentimento livre e esclarecido

Recomendações:

Recomenda-se: Verificar o tipo de pesquisa (o mesmo não caracteriza um estudo de grupo controle)

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Tendo atendido as pendências postas por este CEP/HUWC, o protocolo se encontra adequado do ponto de vista ético.

Considerações Finais a critério do CEP:

Apresentar relatório após o término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_954412.pdf	06/11/2017 21:57:22		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_954412.pdf	06/11/2017 21:55:21		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_controles_saudaveis.docx	06/11/2017 21:28:04	Daniela Cabral de Sousa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_controles_AR.docx	06/11/2017 21:27:39	Daniela Cabral de Sousa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_pacientes_LES.docx	06/11/2017 21:27:16	Daniela Cabral de Sousa	Aceito

Justificativa de Ausência				
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura_Disfuncao_Cognitiva_final.doc	06/11/2017 21:25:26	Daniela Cabral de Sousa	Aceito
Outros	Fiel_depositario.jpg	09/08/2017 22:56:10	Daniela Cabral de Sousa	Aceito
Brochura Pesquisa	Brochura_Neuroles.docx	09/08/2017 22:51:25	Daniela Cabral de Sousa	Aceito
Outros	Termo_chefe_servico.docx	09/08/2017 22:49:49	Daniela Cabral de Sousa	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso_prontuarios.jpg	09/08/2017 22:49:05	Daniela Cabral de Sousa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_concordancia.jpg	09/08/2017 22:46:40	Daniela Cabral de Sousa	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_final.PDF	09/08/2017 22:45:37	Daniela Cabral de Sousa	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	14/07/2017 10:16:08	Daniela Cabral de Sousa	Aceito

Orçamento	Orcamento.docx	14/07/2017 10:15:53	Daniela Cabral de Sousa	Aceito
------------------	-----------------------	--------------------------------------	--	---------------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 09 de Dezembro de 2017

Assinado por:**Maria de Fatima de Souza (Coordenador)**