



**UNICAMP**

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

---

BRUNA SIQUEIRA BELLINI

DISFUNÇÃO COGNITIVA NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO  
JUVENIL: UM ESTUDO COMPARANDO TRÊS CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO

Campinas

2012

*i*





UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

---

BRUNA SIQUEIRA BELLINI

DISFUNÇÃO COGNITIVA NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO  
JUVENIL: UM ESTUDO COMPARANDO TRÊS CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO

Orientação: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Simone Appenzeller

Co-orientação: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Paula Teixeira Fernandes

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, para obtenção de Título de Mestre em Ciências – área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente.

ESSE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO  
DEFENDIDA PELA ALUNA BRUNA SIQUEIRA BELLINI E ORIENTADA  
PELA PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. SIMONE APPENZELLER.

---

Campinas

2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR  
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP

B417d Bellini, Bruna Siqueira, 1982-  
Disfunção cognitiva no lúpus eritematoso sistêmico  
juvenil : um estudo comparando três critérios de  
definição / Bruna Siqueira Bellini. – Campinas, SP :  
[s.n.], 2012.

Orientador : Simone Appenzeller.  
Coorientador : Paula Teixeira Fernandes.  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de  
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Lúpus eritematoso sistêmico neuropsiquiátrico. 2.  
Cognição. 3. Transtornos cognitivos. I. Appenzeller,  
Simone. II. Fernandes, Paula Teixeira. III. Universidade  
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.  
IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em inglês:** Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus : a study  
comparing three criteria definition.

**Palavras-chave em inglês:**

Lupus vasculitis, Central nervous system

Cognition

Cognition disorders

**Área de concentração:** Saúde da Criança e do Adolescente

**Titulação:** Mestra em Ciências

**Banca examinadora:**

Simone Appenzeller [Orientador]

Cláudia Saad Magalhães

Maria Augusta Santos Montenegro

**Data da defesa:** 28-08-2012

**Programa de Pós-Graduação:** Saúde da Criança e do Adolescente

---

**Banca Examinadora de Dissertação de Mestrado**

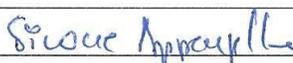
---

**Aluna Bruna Siqueira Bellini**

---

**Orientador: Profa. Dra. Simone Appenzeller**

---

<b>Membros:</b>	
<b>Profa. Dra. Simone Appenzeller</b>	
<b>Profa. Dra. Cláudia Saad Magalhães</b>	
<b>Profa. Dra. Maria Augusta Santos Montenegro</b>	

Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de  
Campinas.

---

**Data: 28/08/2012**

---

## **AGRADECIMENTOS**

À Dra Simone Appenzeller, orientadora, agradeço pela oportunidade da realização desse trabalho e pelo amadurecimento que nossas diferenças me proporcionaram. Certamente a experiência me fará uma profissional muito melhor.

À Dra Paula Fernandes, co-orientadora, cujo entusiasmo me inspirou a ingressar na carreira acadêmica e com quem aprendi muito mais que teorias, o meu sincero agradecimento pelo conselho, pelo apoio, pelo carinho.

Aos colegas de laboratório e funcionários do hospital, que diariamente compartilharam comigo os erros e acertos, dúvidas e vitórias do caminho. A experiência não seria a mesma sem vocês!!! Foi um privilégio!

À minha família, namorado e amigos, agradeço pela compreensão nas minhas ausências, pela paciência nos momentos de loucura e estresse e pela fé na minha capacidade quando eu mesma duvidava... “Para estar junto não é preciso estar perto”.

Aos pacientes e voluntários, que emprestaram-se e confiaram-se a nós para aprimorarmos nosso conhecimento.

À FAPESP, pelo apoio financeiro que tornou possível a execução desse projeto.

*“Ficar um homem para trás, ou avançar, em terreno de sua capacidade, é questão que apenas dele depende; é algo que exige tempo, trabalho e sacrifício. Ninguém pode fazê-lo por você.”*

*Ralph J. Cordiner*

## RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune, ainda sem cura, causada por uma disfunção do sistema imunológico. Aproximadamente 15% de todos os casos de LES são diagnosticados na faixa etária pediátrica. Queixas cognitivas não específicas são frequentes, afetam de 30 a 78% das crianças e adolescentes, e podem ocorrer mesmo na inatividade da doença ou na ausência de outras manifestações neuropsiquiátricas. O objetivo desse estudo foi verificar a frequência de disfunção cognitiva em uma amostra de pacientes com LES juvenil e identificar associações com aspectos clínico-laboratoriais e de tratamento. Pacientes e Métodos: Foi realizado um estudo transversal, incluindo pacientes com idade de início da doença  $\leq 16$  anos e controles pareados por sexo, idade e escolaridade. Os sujeitos foram divididos em 2 grupos, de acordo com a idade à avaliação: grupo WISC – idade  $\leq 16$  anos e 9 meses; grupo WAIS – idade  $\geq 16$  anos e 10 meses. Foi aplicada uma bateria de pesquisa constituída por testes adaptados para a população juvenil, selecionados a partir da bateria recomendada pelo Colégio Americano de Reumatologia para avaliação de adultos. Quinze subtestes foram utilizados para avaliar 13 funções cognitivas. Disfunção cognitiva foi identificada através de três diferentes critérios, de acordo com o ponto de corte adotado e o número requerido de funções alteradas. Sintomas de ansiedade e depressão foram avaliados pelas escalas Beck. Atividade da doença foi avaliada pelo SLEDAI e o dano cumulativo pelo SLICC. Presença de anticorpos e uso de medicação também foram avaliados. Análise estatística foi realizada pelo *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) e foi adotado nível de significância 5% ( $p < 0,05$ ). Resultados: Sessenta e quatro pacientes e 71 controles foram incluídos. A média de idade dos pacientes à avaliação no grupo WISC foi de  $13,43 \pm 2,10$  (média  $\pm$  DP; variação 8-16 anos), com idade média de início da doença de  $11,23 \pm 3,21$  e duração de  $2,20 \pm 2,63$  anos. No grupo WAIS a média de idade à avaliação foi de  $20,34 \pm 3,42$

(variação: 16-29), com idade média de início da doença  $13,76 \pm 4,08$  e duração de  $6,59 \pm 4,72$  anos. Atividade da doença segundo o SLEDAI foi identificada em 40% dos pacientes no grupo WISC e em 48,3% no grupo WAIS. A frequência de disfunção variou de 11,4-60% no grupo WISC e de 10,3-41,4% no grupo WAIS. O critério 1 (disfunção = escore maior que 2DP abaixo da média normativa em 1 função cognitiva ou escores entre 1 e 2 DP abaixo da média em 2 ou mais funções) foi o que contabilizou a maior porcentagem de pacientes com déficit em ambos os grupos. O grupo WAIS apresentou diferença estatisticamente significativa na frequência de disfunção medida pelos critérios 1 e 2. No grupo todo, essa diferença se manteve somente para o critério 2 (disfunção = escore superior a 2 DP abaixo da média normativa em 1 ou mais funções cognitivas e declínio cognitivo = escores entre 1,5 e 1,9 DP abaixo da média em 1 ou mais funções). Velocidade de processamento e flexibilidade mental foram as funções mais afetadas no grupo WISC; no grupo WAIS, velocidade de processamento, destreza motora e memória semântica. Associação com variáveis clínico-laboratoriais e de tratamento diferiram entre os grupos de acordo com o critério de definição adotado. Não houve associação entre disfunção cognitiva e escolaridade, idade de início/duração da doença, dano cumulativo, presença de anticorpos ds-DNA, Ro e Sm, uso de cloroquina e de imunossupressores. Conclusão: Alterações no critério de definição de disfunção cognitiva acarretaram alterações importantes nas taxas de frequência.

## **ABSTRACT**

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune disease, caused by an immune system dysfunction. Approximately, 15% of all cases of SLE are diagnosed in childhood. Non-specific cognitive deficits are common, affecting 30-78% of children and adolescents, and occur even in inactivity of disease or other neuropsychiatric manifestations. The aim of this study was to determine the frequency of cognitive impairment in patients with juvenile SLE and to identify the relationship with clinical and treatment aspects. Patients and Methods: We performed a cross-sectional study including patients with age of onset of disease  $\leq 16$  years and controls with the same gender, age and education. The subjects were divided in two groups according to the age evaluation: WISC group – age evaluation  $\leq 16$  years and 9 months; WAIS group – age evaluation  $\geq 16$  years and 10 months. We performed a battery of tests, selected from the American College of Rheumatology battery. Fifteen subtests were used to evaluate 13 cognitive functions. Cognitive dysfunction has been identified using three different criteria, according to the cutoff adopted and the number of abnormal functions required. Symptoms of anxiety and depression were assessed by the Beck scales. Disease activity was assessed by SLEDAI and cumulative damage by SLICC. The presence of antibodies and medication were also evaluated. Statistical analysis was performed using SPSS and significance level was 5% ( $p < 0.05$ ). Results: Sixty-four patients and 71 controls were included. The mean age of patients in the assessment WISC group was  $13.43 \pm 2.10$  (mean  $\pm$  SD, range 8-16 years) with a mean age of onset of  $11.23 \pm 3.21$  and duration of  $2.20 \pm 2.63$  years. In the WAIS group, the mean age at evaluation was  $20.34 \pm 3.42$  (range: 16-29), with a mean age of onset and duration  $13.76 \pm 4.08$  to  $6.59 \pm 4.72$  years. Disease activity according to SLEDAI was identified in 40% of patients in WISC and 48.3% in WAIS. The frequency of dysfunction ranged from 11.4 to 60% in WISC and from 10.3 to 41.4% in

WAIS. The criteria 1 (dysfunction = score of more than 2 SD below the standardized mean in 1 cognitive function, or scores between 1 and 2 SD below the mean in 2 or more functions) had the largest percentage of patients with deficits in both groups. The WAIS group showed a statistically significant difference in the frequency of dysfunction measured by criteria 1 and 2. In the whole group, this difference remained only for the criteria 2 (dysfunction = score more than 2 SD below the normative mean in 1 or more cognitive functions and cognitive decline = scores between 1.5 and 1.9 SD below published norms in 1 or more functions). The most affected cognitive functions in the WISC group were: processing speed and mental flexibility; in the WAIS group were processing speed, motor skills and semantic memory. The relationship with clinical-laboratory variables and treatment differed between the groups, according to the definition criteria adopted. There was no relation between cognitive impairment and education, age of onset / duration of illness, cumulative damage, presence of antibodies ds-DNA, Ro and Sm, chloroquine and use of immunosuppressive therapy. Conclusion: Changes in criteria for defining cognitive dysfunction led to significant changes in frequency rates.

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

aCL – anticorpo anti-cardiolipina

ACR – Colégio Americano de Reumatologia

AIJ – artrite idiopática juvenil

Anti ds-DNA – anticorpo anti-DNA de dupla hélice

Anti-Sm – anticorpo anti-Smith

BAI – Escala Beck de Ansiedade

BDI – Escala Beck de Depressão

CDI – Inventário de Depressão Infantil

CERAD – *The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*

DP – desvio padrão

EB – ensino básico (1ª a 4ª série)

EF – ensino fundamental (5ª a 8ª série)

ELISA – *Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay*

EM – ensino médio

ENA – anticorpos contra autoantígenos extraídos do núcleo

ES – ensino superior

FAN – Fator Antinúcleo

FCM – Faculdade de Ciências Médicas

fMRI – imagem de ressonância magnética funcional

HC – Hospital de Clínicas

LAC – anticoagulante lúpico

LACC – *Lupus Activity Criteria Count*

LDH – lactato desidrogenase

LES – Lúpus eritematoso sistêmico

LESj – Lúpus eritematoso sistêmico juvenil

LESNP – Lúpus eritematoso sistêmico neuropsiquiátrico

MNP – manifestações neuropsiquiátricas

NA – não se aplica

SISA – *Simple Interactive Statistical Analysis*

SLEDAI – *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*

SLICC/ACR-DI – *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology-Damage Index*

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TTPA – tempo de tromboplastina parcialmente ativada

WAIS – Escala Wechsler de Inteligência para Adultos

WISC – Escala Wechsler de Inteligência para Crianças

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1. Critérios revisados para classificação do LES (ACR)

Quadro 2. Síndromes neuropsiquiátricas relacionadas ao LES (ACR)

Quadro 3. Domínios cognitivos para avaliação neuropsicológica no LES (ACR)

Quadro 4. Proposta de Bateria Neuropsicológica de 1 hora para LES (ACR)

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Frequência de disfunção cognitiva na amostra por critérios de definição

Tabela 2. Características demográficas do subgrupo WISC

Tabela 3. Variáveis clínico-laboratoriais e de tratamento – subgrupo WISC

Tabela 4. Frequência de disfunção cognitiva no subgrupo WISC por critério de definição

Tabela 5. Z-escores (média±DP) obtidos pelo subgrupo WISC nas funções cognitivas testadas

Tabela 6. Características demográficas do subgrupo WAIS

Tabela 7. Variáveis clínico-laboratoriais e de tratamento – subgrupo WAIS

Tabela 8. Frequência de disfunção cognitiva no subgrupo WAIS por critério de definição

Tabela 9. Z-escores (média±DP) obtidos pelo subgrupo WAIS nas funções cognitivas testadas

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
1.1. Definição	19
1.2. Epidemiologia	19
1.3. Diagnóstico	21
1.4. LES juvenil	22
1.4.1. <i>Apresentação clínica</i>	24
1.5. Envolvimento do sistema nervoso	25
1.6. Disfunção cognitiva	28
2. OBJETIVOS	33
2.1. Objetivo geral	33
2.2. Objetivos específicos	33
3. MÉTODO	34
3.1. Tipo de estudo	34
3.2. Seleção dos pacientes	34
3.2.1. <i>Critérios de inclusão</i>	34
3.2.2. <i>Critérios de exclusão</i>	35
3.3. Seleção dos controles	35
3.4. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	35
3.5. Análise Clínico-laboratorial	35
3.6. Uso de medicação	37

3.7. Análise de indicadores de doença	38
3.7.1. <i>Atividade da doença</i>	38
3.7.2. <i>Índice de dano acumulado</i>	39
3.8. Avaliação de alterações de humor	40
3.8.1. <i>Avaliação de sintomas de depressão</i>	40
3.8.2. <i>Avaliação de sintomas de ansiedade</i>	40
3.9. Avaliação Cognitiva	41
3.9.1. <i>Escalas Wechsler de Inteligência (WISC/WAIS)</i>	42
3.9.2. <i>Figuras Complexas de Rey</i>	43
3.9.3. <i>Teste de Nomeação de Boston</i>	43
3.9.4. <i>Teste de fluência verbal FAZ</i>	44
3.9.5. <i>Trail Making Test</i>	44
3.9.6. <i>Stroop Neuropsychological Screening Test</i>	45
3.9.7. <i>Procedimento</i>	45
3.9.8. <i>Tabulação dos dados</i>	46
3.9.9. <i>Disfunção cognitiva: critérios</i>	46
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	47
5. RESULTADOS	48
5.1. Amostra	48
5.2. Grupo WISC	49
5.2.1. <i>Dados demográficos</i>	49
5.2.2. <i>Variáveis clínico-laboratoriais e de tratamento</i>	50
5.2.3. <i>Frequência de disfunção cognitiva</i>	51

5.2.4. <i>Funções cognitivas</i>	52
5.3. Grupo WAIS	54
5.3.1. <i>Dados demográficos</i>	54
5.3.2. <i>Variáveis clínico-laboratoriais e de tratamento</i>	55
5.3.3. <i>Frequência de disfunção cognitiva</i>	56
5.3.4. <i>Funções cognitivas</i>	57
6. DISCUSSÃO	59
7. CONCLUSÕES	69
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70

## **1. INTRODUÇÃO**

### ***1.1 Definição***

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença sistêmica crônica com manifestações clínicas variáveis que apresenta períodos de atividade e remissão (Williams, 2011). O desequilíbrio imunológico no LES caracteriza-se pela perda de tolerância imunológica, desenvolvimento de autoanticorpos e resposta citotóxica contra autoantígenos, desencadeando fenômenos inflamatórios que levam à lesão tecidual e/ou destruição celular (Font, 1996; Bastos, 2001; Maddison, 2002).

A etiologia não está totalmente esclarecida, mas admite-se que fatores hormonais, infecciosos e ambientais agindo em indivíduos geneticamente predispostos possam contribuir de forma importante para o aparecimento do LES. O curso natural da doença é caracterizado por períodos de exacerbações, recidivas e remissões, e as consequências variam desde uma doença leve com longas fases de quiescência até um quadro sistêmico grave e fatal (Oliveira, 2001; Velázquez, 2005; O'Neill, 2010).

### ***1.2 Epidemiologia***

Há uma variação mundial na incidência de manifestação de LES, que pode estar relacionada a fatores ambientais, genéticos e geográficos (Abdwani, 2008; O'Neill, 2010). A taxa de incidência anual pode variar de 1-10/100 mil pessoas, com uma prevalência de 20-70/100 mil habitantes, de acordo com as características da população estudada (Siegel, 1973; Petri, 2002). O impacto indiscutível da etnia e das diferenças metodológicas na condução dos estudos podem

explicar a amplitude dessa variação (Papadimitraki, 2009; O’Neill, 2010). Essas taxas têm sido consideradas consistentemente maiores em sujeitos com ascendência africana, asiática e hispânica em comparação com caucasianos (Fessel, 1974; Hochberg, 1990; Hopkinson, 1994; Johnson, 1995; Alarcon, 2001; Petri, 2002; O’Neill, 2010).

No Brasil, no único estudo epidemiológico disponível na literatura, realizado em Natal, é relatada uma incidência de aproximadamente 8,7 adultos com LES para cada 100 mil habitantes (Vilar, 2002). Observa-se também uma frequência maior entre caucasóides, principalmente na região sudeste do país (Chahade, 1995).

A incidência é claramente maior em mulheres em idade reprodutiva (Maddison, 2002; Papadimitraki, 2009; Pineles, 2011). A proporção de mulheres para homens nessa faixa etária pode ser maior que 8:1, reduzindo-se na fase pre-puberal para 5-7:1, e durante a infância e velhice para aproximadamente 3-5:1 (Kotzin, 2000; Oliveira, 2001, Papadimitraki, 2009). O sexo feminino predomina em séries adultas (85–90% dos casos); em séries infantis o sexo masculino compõe uma porcentagem maior (Singsen, 1990). Esse padrão sugere que os hormônios sexuais têm papel importante na expressão da doença (Bastos, 2001; Rahman, 2008; Gabriel, 2009).

Uma das dificuldades encontradas em estudos epidemiológicos sobre o LES pediátrico é que não existe consenso quanto à idade de corte utilizada para definir “infância” (Papadimitraki, 2009; Kamphuis, 2010). Por essa razão, a real incidência e prevalência nessa faixa etária permanecem pouco esclarecidas (Appenzeller, 2005; Pineles, 2011). Como em adultos, uma maior frequência de LES pediátrico é relatada em populações não-brancas, particularmente hispânicos, afro-americanos, afro-caribenhos, e americanos e asiáticos nativos (Kamphuis, 2010). Estimativas da incidência variam em torno 0,3-0,9 para cada 100 mil pessoas com menos de 18 anos, com taxas de prevalência de 3,3-8,8/100 mil, dependendo do gênero e da composição étnica

da população estudada (Kamphuis, 2010; Pineles, 2011).

### **1.3 Diagnóstico**

O diagnóstico é feito com base em uma combinação de características clínicas e laboratoriais. Embora desenvolvido com o objetivo de uniformizar os estudos científicos da doença, o critério classificatório proposto pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) (Quadro 1) continua a ser o padrão ouro para o diagnóstico de LES (Maddison, 2002; Tucker, 2007; O'Neill, 2010).

#### **Quadro 1. Critérios revisados para classificação do LES (ACR)**

- 1. Eritema malar:** lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo
- 2. Lesão Discóide:** lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia
- 3. Fotossensibilidade:** exantema cutâneo como reação não-usual à exposição à luz solar, de acordo com a história do paciente ou observado pelo médico
- 4. Úlceras orais/nasais:** úlceras orais ou naso-faríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico
- 5. Artrite:** não erosiva, envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular
- 6. Serosite:** pleuris (caracterizada por história convincente de dor pleurítica, atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdico)
- 7. Comprometimento renal:** proteinúria persistente ( $>0,5\text{g}/\text{dia}$  ou 3+) ou cilindrúria anormal.
- 8. Alterações neurológicas:** convulsão (na ausência de outra causa) ou psicose (na ausência de outra causa)
- 9. Alterações hematológicas:** anemia hemolítica ou leucopenia (menor que  $4.000/\text{mm}^3$  em duas ou mais ocasiões) ou linfopenia (menor que  $1.500/\text{mm}^3$  em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que  $100.000/\text{mm}^3$  na ausência de outra causa)

**10. Alterações imunológicas:** anticorpo anti-DNA nativo ou anti-Sm ou presença de anticorpos antifosfolípide com base em:

- a) níveis anormais de IgG ou IgM anticardiolipina;
- b) teste positivo para anticoagulante lúpico; ou
- c) teste falso-positivo para sífilis, por, no mínimo, seis meses

**11. Anticorpos antinucleares:** título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas

---

Adaptado de Hochberg (1997).

Os critérios classificatórios foram sugeridos em 1971 (Cohen, 1971), revisados em 1982 (Tan, 1982), e atualizados em 1997 (Hochberg, 1997). A presença de dois de onze critérios sugere LES possível, três critérios indicam LES provável e quatro ou mais critérios preenchidos fundamentam o diagnóstico definitivo de LES.

Pouquíssimos estudos foram conduzidos para verificar a validade dos critérios no LES de início na infância (Tucker, 2007). O único estudo publicado com essa finalidade foi realizado no Brasil em um grupo constituído por 103 crianças com LES e 101 com outras doenças reumáticas. Os achados de 96% de sensibilidade e 100% de especificidade demonstraram a precisão dos critérios também para essa população (Ferraz, 1994).

#### ***1.4 LES juvenil***

As doenças reumáticas pediátricas são consideradas raras, pois têm incidência menor que 5-7,5/10 mil crianças (Machado, 2005). Em comparação com outras doenças auto-imunes na infância, o LES é cerca de 10-15 vezes menos comum que a artrite idiopática juvenil (AIJ) e o diabetes tipo 1 (Kamphuis, 2010).

Aproximadamente 15-20% de todos os casos de LES são diagnosticados dentro das duas primeiras décadas de vida (Tucker, 1995; Bader-Meunier, 2003; Stichweh, 2004). A média de idade para o aparecimento da doença é de 10-12 anos, sendo raro seu início antes dos 5 anos (Font, 1998; Bader-Meunier, 2005; Stichweh, 2005). A frequência aumenta a partir dos 10 anos, e a maioria dos casos é diagnosticada na adolescência. Estima-se que 85% dos casos tenha início após a idade de 8 anos, e em 10-17% dos pacientes se manifeste antes dos 16 (Bastos, 2001; Koné-Paut, 2007; Papadimitraki, 2009).

Na maioria dos estudos, é chamado lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESj) ou LES pediátrico todo caso cujo diagnóstico foi estabelecido até 16 anos de idade (DiFrancesco, 2007; Mina, 2010). Não existe consenso, no entanto, quanto à essa idade de corte, que varia na literatura de 14-20 anos dependendo da prática do país (Kamphuis, 2010). O uso de um subgrupo etário foi adotado devido às evidentes diferenças clínico-laboratoriais entre pacientes que iniciaram a doença antes e após essa idade (Costallat, 1994; Tucker, 1995; Font, 1998; Carreno, 1999; Spinosa, 2007).

O LESj é geralmente mais grave e inclui maior cronicidade no envolvimento de órgãos vitais do que em adultos (Stichweh, 2005; von Scheven, 2009). Estudos têm demonstrado taxas de mortalidade quase 8 vezes maiores para pacientes com menos de 24 anos, em comparação com pacientes mais velhos (Bernatsky, 2005). Menor idade, sexo masculino e etnia não branca têm se revelado fatores de risco relacionados ao maior índice de mortalidade nessa faixa etária (Brunner, 2002; Stichweh, 2005). Nas últimas décadas, a taxa de sobrevivência aumentou de aproximadamente 5 anos em 50-60% dos casos para 10 anos em 80-90% dos casos (Tucker, 1995; Appenzeller, 2005; Ravelli, 2005; Gonzáles, 2005; Kamphuis, 2010). Esse aumento pode ser atribuído aos avanços no diagnóstico, tratamento e assistência médica geral, mas a morbidade

permanece elevada. Com o aumento da sobrevida, inúmeras complicações secundárias emergiram, como o aparecimento prematuro de aterosclerose e osteoporose (von Scheven, 2009).

Embora existam poucos estudos comparando diretamente o LES de início na infância com o LES adulto, há evidências substanciais sugerindo que pacientes pediátricos exibam diferenças no perfil da doença, relacionadas à frequência e gravidade das manifestações (Kamphuis, 2010). Crianças com LES, em geral, tendem a ter uma doença mais grave no início e curso clínico mais agressivo do que os adultos (Sibbit, 2002). Maior envolvimento do sistema nervoso e maior propensão à doença hematológica e renal, e menos artrite, lesão discóide, complicações cardiopulmonares e gastrointestinais são alguns fatores diferenciadores do LESj em relação ao LES adulto (Pande, 1993; Janwityanujit, 1995; Brunner, 1999; Klein-Gitelman, 2002, Tucker, 2008; Papadimitraki, 2009; Hersh, 2009).

#### *1.4.1 Apresentação clínica*

A expressão clínica do LES é extremamente variável, indo desde uma condição relativamente leve até uma doença potencialmente fatal. No início da doença, 40-90% das crianças apresentam sintomas constitucionais; 20-82% envolvimento renal, 20-74% sintomas músculo-esqueléticos, 22-74% rash malar, 15-45%, linfadenopatias e 15-74% visceromegalia (Bader-Meunier, 2003; Stichweh, 2005; Spinosa, 2007).

Sintomas sistêmicos gerais como febre, perda de peso, fadiga, artralgia e mal-estar geral são comuns no LESj (Koné-Paut, 2007). A fadiga pode ser profunda, incapacitante e difícil de tratar. A erupção cutânea característica é a erupção facial em “asa de borboleta”, mas podem ocorrer outras, vasculíticas ou decorrentes da fotossensibilidade. Alopecia é geralmente leve, mas

pode ser grave e com cicatrizes. Artrite, mais prevalente em adultos, acomete aproximadamente 2/3 dos pacientes, e pode ser a única manifestação no início da doença, atrasando o diagnóstico de LES. O envolvimento hematológico inclui leucopenia, trombocitopenia, linfopenia e anemia hemolítica. Manifestações cardiopulmonares incluem miocardite, pericardite e doença pulmonar intersticial difusa (Beresford, 2006). Envolvimento renal ocorre frequentemente e, quando presente, tende a dominar o quadro clínico. A nefrite é a manifestação primária da doença em 60-80% dos casos de LESj, e representa forte indicador de morbidade e mortalidade (Bader-Meunier, 2005). Crianças com LES correm o risco de infecção, em consequência do próprio processo da doença ou do regime de tratamento com imunossupressores.

Retardo no crescimento, atrasos na maturação sexual, redução da fertilidade, alterações da imagem física induzida por esteróides e a aderência ao tratamento frequentemente são questões que também precisam ser abordadas em pacientes com LES pediátrico (Koné-Paut, 2007; Papadimitraki, 2009).

### ***1.5 Envolvimento do sistema nervoso***

Síndromes neurológicas e psiquiátricas identificadas em pacientes com LES, não atribuíveis a outras causas, são convencionalmente chamadas lúpus eritematoso sistêmico neuropsiquiátrico (LESNP) (ACR, 1999). Dentre as doenças difusas do tecido conectivo, o envolvimento do sistema nervoso têm sido mais comumente reconhecido e bem estudado no LES (Muscal e Brey, 2010).

As estimativas da prevalência variam de 14-80% em adultos (Ainiala, 2001; Brey, 2002; Mikdashi, 2004; Hanly, 2007) e de 22-95% em crianças (Sibbit, 2002; Harel, 2006; Yu, 2006;

Benseler, 2007; Hiraki, 2008), dependendo dos critérios de diagnóstico e seleção dos pacientes. Sabe-se que a frequência mais elevada em crianças está relacionada a uma combinação da doença com os efeitos da medicação (Tucker,2008; Muscal, 2010).

O envolvimento neuropsiquiátrico pode preceder o aparecimento da doença ou ocorrer em qualquer momento durante o seu curso, mesmo na ausência de qualquer atividade sorológica ou outras manifestações sistêmicas (Muscal e Brey, 2010). Manifestações neuropsiquiátricas (MNP) geralmente ocorrem dentro de 1 ano do início do LES; no entanto, 30% das crianças desenvolvem doença neurológica mais tarde (Klein-Gitelman, 2002; Benseler, 2007; Papadimitraki, 2009). Em adultos, aproximadamente 28-40% das MNP são anteriores ou concomitantes ao diagnóstico de LES (Hanly, 2007; Muscal e Brey, 2010).

A falta de exames laboratoriais e modalidades de imagem específicos tornam difícil o reconhecimento do LESNP. As manifestações mais graves foram claramente definidas para a população adulta pelo ACR (ad hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature, 1999). Em substituição ao critério anteriormente adotado (Tan, 1982; Hochberg, 1997) que designava desordem neurológica como a presença de uma de duas manifestações (convulsão e psicose), a recente nomenclatura estabeleceu definições de caso para 19 diferentes síndromes neuropsiquiátricas (Quadro 2). O sistema de classificação foi desenvolvido sem finalidade diagnóstica, para fornecer definição precisa e descrição clínica detalhada de cada categoria de LESNP em adultos. Não há ainda validação destas definições na infância e adolescência, mas seu uso nessa população é corrente (Benseler, 2007; Mikdashi, 2007).

Cefaléia, psicose, disfunção cognitiva e doença cerebrovascular parecem ser as manifestações mais comuns em crianças (Benseler, 2007).

**Quadro 2. Síndromes Neuropsiquiátricas relacionadas ao LES (ACR)**

<b>Sistema Nervoso Central</b>	<b>Sistema Nervoso Periférico</b>
Cefaléia	Alerações autonômicas
Desordens convulsivas	Mononeuropatia
Desordens de ansiedade	Simples/Múltipla
Desordens do movimento (coréia)	Miastenia grave
Disfunção cognitiva	Neuropatia craniana
Distúrbios de humor	Plexopatia
Doença cerebrovascular	Polineuropatia
Estado confusional agudo	Polirradiculoneuropatia
Mielopatia	Desmielinizante
Meningite asséptica	Inflamatória aguda (Guillain-Barré)
Psicose	
Síndrome desmielinizante	

Adaptado de ACR ad hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature, 1999.

A concordância na prevalência de manifestações cognitivas, psiquiátricas e de humor é maior quando são empregados instrumentos de avaliação padronizados, em comparação com estudos que apenas avaliam pacientes sintomáticos (Costallat, 2001; Brey, 2002; Muscal, 2010; Postal, 2011). A frequência média das MNP mais comumente encontradas nessa população foi descrita em diversos estudos (Font, 1998; Turkel, 2001; Sibbit, 2002; Olfat, 2004; Yu, 2006; Benseler, 2007; Tucker, 2008; Ramirez, 2008; Hoffman, 2009).

O número de estudos de seguimento no LESNP ainda é limitado. Estudos recentes afirmam que as MNP têm apresentação semelhante tanto no LESj quanto em adultos, embora em diferentes frequências. Resultados globais são mais similares quando a prevalência de MNP é avaliada no início do estudo em comparação com avaliações realizadas a qualquer momento durante um período de acompanhamento (Hermosilo-Romo, 2002).

O envolvimento do sistema nervoso é relatado como a terceira maior causa de mortalidade em pacientes com LES (Olfat, 2004). Embora o prognóstico para crianças com LESNP seja considerado relativamente bom, com melhora ou estabilização dos sintomas na maioria dos pacientes, estudos recentes têm encontrado associação entre MNP e lesão cerebral crônica (Sibbit, 1994; Friedman, 1998; Rozelle, 1998; Brooks, 1999; Sibbit, 1999). Danos neuropsiquiátricos permanentes podem estar presentes em 25% dos pacientes, mas a sobrevivência global é maior que 85% (Olfat, 2004; Benseler, 2007; Postal, 2011).

### ***1.6 Disfunção cognitiva***

Queixas cognitivas não específicas são frequentes no paciente com lúpus. O comprometimento cognitivo no LES é comum, e muitas vezes é difícil determinar se o comprometimento está relacionado à doença e suas complicações, ou ao tratamento e suas comorbidades (Mikdashi, 2007). Pacientes com LES podem demonstrar deficiências cognitivas significativas em atenção, concentração, aprendizagem, memória, processamento de informações e nas funções executivas mesmo na aparente ausência de atividade da doença ou outras manifestações neuropsiquiátricas (Glanz, 1997; Sabbadini, 1999; Carlomagno, 2000; Schucard, 2004). Dados limitados disponíveis no LES sugerem que esses pacientes têm dificuldades na resolução de problemas complexos, memória de trabalho, memória verbal, e integração visomotora (Carbotte, 1986; Denburg, 1987; Hanly, 1992; Hay, 1992; Ginsburg, 1992; Kozora, 1996). Perfis dominantes de déficit ainda não emergiram, mas parece estar claro que a disfunção cognitiva no LES não é uma síndrome isolada (Mikdashi, 2007; Kozora, 2008). A maioria dos

pacientes têm um padrão flutuante e evanescente de disfunção, com apenas uma minoria evoluindo para declínio progressivo (Hay, 1994; Hanly, 1994; Hanly, 1997; Carlomagno, 2000).

Estudos clínicos têm mostrado um impacto variável da disfunção cognitiva no LES adulto (Ginsburg, 1992; Hay, 1994; Hanly, 1997; Panopalis, 2007; Tomietto, 2007). Em 25 estudos controlados revisados por Mikdashi e colaboradores (2007), utilizando medidas neuropsicológicas validadas, disfunção cognitiva foi identificada em 27-61% das amostras. Ainda são escassos os estudos em crianças, mas achados de 8 trabalhos publicados na última década relatam uma prevalência de 7,3-70,8% no LESj (Sibbit, 2002; Benseler, 2007; Brunner, 2007; DiFrancesco, 2007; Levy, 2009; Muscal, 2010; dos Santos, 2010; Williams, 2011). Diferenças no desenho dos estudos, incluindo a variabilidade dos instrumentos e das definições adotadas, bem como a falta de grupos-controle adequados podem ser algumas das razões dessa variação.

Até alguns anos atrás não havia consenso na literatura sobre o que era considerado “disfunção cognitiva” (Carbotte, 1986; Denburg, 1987; Wekking, 1991; Hanly, 1992; Kozora, 1996; Sabbadini, 1999). Por essa razão, em 1999 o ACR propôs uma definição de caso para essa manifestação, a fim de determinar diretrizes e melhorar a compreensão do funcionamento neuropsicológico em pacientes com LES. Segundo essa definição, disfunção cognitiva relacionada ao LES é o déficit em pelo menos um de oito grandes domínios cognitivos: atenção simples e complexa, memória, processamento visuo-espacial, linguagem, raciocínio e resolução de problemas, velocidade psicomotora e funcionamento executivo (Quadro 3). O comprometimento é considerado focal se uma ou mais medidas no âmbito de um domínio são afetadas, e multifocal quando medidas abrangendo dois ou mais domínios são afetadas (ACR ad hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature, 1999).

O déficit (leve ou grave) representa um declínio a partir de um nível anterior de funcionamento e pode comprometer (ou não) o funcionamento social, educacional e ocupacional. Abuso de substância, uso de medicação (esteróides e sedativos), dificuldades de aprendizagem, traumatismo craniano, outras desordens neurológicas e psiquiátricas primárias, distúrbios metabólicos (particularmente uremia e diabetes) e coexistência de angústia, fadiga e dor são aspectos que podem estar associados à presença de disfunção cognitiva e, se suspeitados, devem ser verificados (ACR, 1999).

### Quadro 3. Domínios cognitivos para avaliação neuropsicológica no LES (ACR)

- 1. Atenção simples:** Habilidade de registrar e manter informação
- 2. Atenção complexa:** Habilidade de manipular informação e alternar a disposição mental
- 3. Memória:** Habilidade de registrar, recordar e reconhecer informação. Testada pela apresentação de estímulos verbais e não verbais que devem ser reproduzidos imediatamente e após um intervalo específico de tempo, e reconhecidos no contexto de outros estímulos
- 4. Processamento visuo-espacial:** Habilidade de analisar, sintetizar e manipular informação visuo-espacial. Testada pela apresentação de padrões visuais a serem copiados, reconstruídos, reorganizados ou reorientados
- 5. Linguagem:** Habilidade de compreender, repetir e produzir material oral e escrito
- 6. Raciocínio e resolução de problemas:** Habilidade de raciocinar e abstrair
- 7. Velocidade e funcionamento psicomotor:** Habilidade de rapidamente processar e produzir informação oral e escrita com velocidade manual, destreza e força
- 8. Funções executivas:** Habilidades de planejamento, organização e sequenciamento

Adaptado de ACR ad hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature, 1999.

Os critérios diagnósticos para disfunção cognitiva exigem documentação por meio de testes neuropsicológicos. Instrumentos de screening tem altas taxas de falso-negativos, por isso sua utilização tem que ser decidida com cautela (Nelson, 1986; Karzmark, 1997). A maioria dos testes de rastreio disponíveis não cobre todos os domínios do funcionamento cognitivo, falha em detectar formas precoces ou leves de prejuízo cognitivo e é relativamente insensível ao detectar

mudanças (Denburg e Stewart, 2003; Ruth, 2006). O desenvolvimento de instrumentos de triagem mais consistentes com os domínios prejudicados no LES é imperativo (Kozora, 2008). Por outro lado, testes cognitivos formais fornecem uma avaliação objetiva, abrangente e não invasiva do funcionamento cerebral (Mikdashi, 2007).

Várias baterias neuropsicológicas estão disponíveis, mas, porque sua aplicação é muitas vezes demorada, são consideradas impraticáveis no seguimento de rotina (Brey, 2001; Costallat, 2001). A fim de reduzir o impacto dessa questão em pesquisas e mesmo no acompanhamento clínico do paciente com LES, o ACR ad hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature deu o primeiro passo em direção à padronização recomendando o uso de uma bateria breve (ou similar), cujos componentes têm sido parte das baterias usadas em pacientes com lúpus e outras populações médicas (ACR, 1999). A bateria (Quadro 4) foi elaborada juntamente com as definições de caso de MNP, e é apoiada por neuropsicólogos e clínicos da área. No entanto, estudos mais aprofundados de comparação com uma extensa bateria tradicional são necessários para avaliar a sua sensibilidade na identificação de déficits em pacientes com LES comparados com controles saudáveis.

A interpretação dos resultados do teste e a identificação de disfunção cognitiva para tomada de decisão clínica deve ser baseada em dados normativos apropriados para a idade, escolaridade, sexo e grupo étnico, sempre que possível, e consultoria especializada é fortemente recomendada (ACR, 1999).

Apesar dos esforços de padronização propostos pelo ACR, um obstáculo ainda se impõe: a falta de um critério padrão para a definição de “déficit”. Os métodos de classificação variam amplamente na literatura, e a ausência de definições adequadas é provavelmente razão de

achados discrepantes entre os estudos. Em sua revisão, Mikdashi e colaboradores (1997) relatam que na grande maioria dos trabalhos classifica-se déficit todo escore maior ou igual a dois desvio padrão (DP) abaixo da média estimada para a população. No entanto, há trabalhos que adotam valores diferentes (por exemplo, 1DP ou 1,5DP). Outro problema é quanto à determinação de quantos domínios ou funções prejudicados são necessários para o diagnóstico de "deficiência" (Williams, 2011).

#### Quadro 4. Proposta de Bateria Neuropsicológica de 1 hora para LES (ACR)

NART - North American Adult Reading Test (to evaluate IQ)\*  
Digit Symbol Substitution Test  
TMT- Trail Making Test (parts A and B)  
SCWT - Stroop Color and Word Test  
CVLT - California Verbal Learning Test  
Rey-O- Rey-Osterrieth Complex Figure Test (with delayed recall)  
WAIS-III Letter-number sequencing\*  
COWAT - Controlled Oral Association Test (FAS)  
Animal Naming  
Finger Tapping

Adaptado de ACR ad hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature, 1999.

O objetivo da maioria dos estudos da função cognitiva em grupos de pacientes é demonstrar que um declínio na função atingiu um nível tal que ele fornece uma diferença estatisticamente significativa entre o desempenho dos grupos. A determinação sobre o que constitui uma verdadeira mudança entre as avaliações ou após a uma intervenção depende grandemente da confiabilidade e validade dos testes psicométricos, mas também do que é considerado como clinicamente significativo. Diferenças estatisticamente significativas podem não ser clinicamente importantes (Mikdashi, 2007).

## **2.OBJETIVOS**

### ***2.1 Objetivo geral***

- Determinar a frequência e o perfil de disfunção cognitiva em uma coorte de pacientes com LESj seguidos no ambulatório de Reumatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas – UNICAMP, na cidade de Campinas – SP.

### ***2.2 Objetivos específicos***

- Verificar alterações na frequência de acordo com três diferentes critérios de definição de disfunção cognitiva.
  
- Verificar a relação entre disfunção cognitiva e:
  - indicadores de doença: atividade da doença e dano cumulativo
  
  - uso de medicação
  
  - alterações de humor: ansiedade e depressão.

### **3. MÉTODO**

#### ***3.1 Tipo de estudo***

Foi realizado um estudo transversal, com grupo controle.

#### ***3.2 Seleção dos pacientes***

Foram convidados a participar do estudo pacientes consecutivos com LESj acompanhados e admitidos nos ambulatórios de Reumatologia e Reumatologia Pediátrica do Hospital de Clínicas (HC) da UNICAMP, no período de dezembro de 2009 a dezembro de 2011, cujas manifestações clínicas e laboratoriais foram rotineiramente estudadas de acordo com protocolo já estabelecido.

##### ***3.2.1 Critérios de inclusão***

1. Pacientes com hipótese diagnóstica de LES, segundo os critérios estabelecidos pelo ACR (Tan, 1982; Hocberg, 1997) e acompanhados rotineiramente nos ambulatórios de Reumatologia do HC/UNICAMP.
2. Pacientes com idade de início da doença  $\leq 16$  anos.
3. Pacientes com escolaridade mínima de 4ª série primária.

### *3.2.2 Critérios de exclusão*

1. Pacientes que não realizavam seguimento no HC/UNICAMP.
2. Pacientes que não preencheram os critérios para LES até o momento do teste.

### *3.3 Seleção dos controles*

O grupo controle foi constituído por voluntários sadios com idade, distribuição de gênero e escolaridade semelhantes ao grupo de pacientes com LES. Os indivíduos pertenciam à mesma região geográfica dos pacientes (Campinas e região) e foram recrutados entre parentes, colegas e vizinhos dos pacientes e pesquisadores e filhos de funcionários do hospital. Foram excluídos os sujeitos com escolaridade inferior à 4ª série primária, e aqueles com quaisquer doenças que pudessem dificultar a interpretação adequada dos resultados.

### *3.4 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido*

Todos os pacientes e voluntários ou seus responsáveis foram previamente informados e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) - UNICAMP (nº1065/2009).

### *3.5 Análise Clínico-laboratorial*

Todos os pacientes tiveram seus históricos médico, clínico e sorológico avaliados no início do estudo de acordo com o ACR (Tan, 1982; Hocberg, 1997). Manifestações pregressas

foram revisadas em prontuário médico. Características incluídas nessa revisão foram: idade de início da doença (definida como a idade em que os primeiros sintomas claramente atribuíveis ao LES ocorreram), idade ao diagnóstico (definida como a idade em que os pacientes preencheram quatro ou mais dos critérios classificatórios do ACR), e tempo de seguimento (definido como o tempo entre o início da doença e a testagem).

Foram analisadas as seguintes manifestações clínicas e laboratoriais, no dia da coleta de sangue: presença de adinamia; emagrecimento (>4 kg); febre ( $\geq 37,8$  °C); artrite (não erosiva em duas ou mais articulações periféricas, observadas pelo médico); necrose asséptica (documentada por radiografia simples, cintilografia ou ressonância magnética); deformidades articulares (geralmente redutíveis, observadas pelo médico); eritema malar (eritema fixo sobre as eminências malares e/ou pregas naso-labiais); lesões discóides (placas eritematosas com descamação podendo ocorrer atrofia nas lesões antigas); alopecia; úlcera oral e/ou nasal (ulceração oral e/ou em nasofaringe, geralmente dolorosa, observadas por médico); fotossensibilidade (rash cutâneo resultado da exposição à luz solar, relatado na história clínica ou observada pelo médico); nefrite (definida pela presença de proteinúria maior que 0,5 g/L em 24 horas, aumento progressivo de creatinina sérica ou ainda alterações histopatológicas quando compatíveis com nefrite lúpica, segundo critérios da Organização Mundial de Saúde); hipertensão arterial: pressão sistólica maior que o percentil para a idade; síndrome nefrótica (proteinúria maior que 3 g/L em 24 horas); serosite (presença de pleurite, pericardite ou ambas documentada no exame clínico e por imagem); outras manifestações pulmonares como hipertensão pulmonar, pneumonite e hemorragia pulmonar; outras manifestações cardíacas como miocardite, endocardite própria do LES e infarto do miocárdio; miopatia (revelada por fraqueza muscular, alterações enzimáticas, alterações da biópsia muscular e/ou da eletromiografia). Foram considerados também o

envolvimento intestinal, hepático e do sistema retículo-endotelial, presença de tromboembolismo pulmonar, alterações oculares e a presença do fenômeno de Raynaud. O envolvimento neurológico e psiquiátrico foi pesquisado de acordo com o ACR (ACR ad hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature, 1999).

Todos os exames laboratoriais e de autoanticorpos rotineiramente realizados nos pacientes para diagnóstico e monitoramento do LES foram realizados de acordo com as técnicas utilizadas no Laboratório de Patologia Clínica e no Laboratório de Investigação em Alergia e Imunologia/UNICAMP. Foram considerados: leucopenia ( $<4000$  células/mm<sup>3</sup>); linfopenia ( $<1500$  células/mm<sup>3</sup>); anemia hemolítica (bilirrubinemia indireta, LDH elevada, Coombs direto positivo); trombocitopenia ( $<100000$  células/mm<sup>3</sup>); fator antinúcleo (FAN), por imunofluorescência indireta, positivo em títulos maiores que 1/80; anticorpo anti-dsDNA, por imunofluorescência indireta com *Crithidia luciliae* como substrato (Harris, 1987); anticorpo anti-cardiolipina (aCL), por método imunoenzimático; anticoagulante lúpico (LAC), por TTPA e Russel (Brandt, 1995). Anticorpos contra antígenos extraídos do núcleo (ENA), incluindo Ro (SSA) e Sm, foram detectados por um método padronizado de ELISA (ORG 506 ENAscreen - ORGENTEC Diagnostika GmbH).

Todos os procedimentos foram realizados por profissionais devidamente capacitados e sob as mesmas condições de avaliação.

### **3.6 Uso de medicação**

A terapêutica atual e pregressa foi analisada através da revisão de prontuário. Foram registradas as prescrições de corticosteroides, hidroxicloroquina e imunossupressores. Doses

orais e parenterais de corticosteróide foram analisadas e convertidas em doses equivalentes de prednisona.

### ***3.7 Análise de indicadores de doença***

#### *3.7.1 Atividade da doença*

Definiu-se como atividade todas as manifestações reversíveis que resultaram diretamente do processo inflamatório. A atividade da doença foi avaliada pelo *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)* (Bombardier, 1992), que verifica a presença ou ausência de 24 manifestações em vários sistemas orgânicos, incluindo sinais, sintomas e testes laboratoriais. O instrumento utiliza uma pontuação ponderada para órgãos acometidos com maior gravidade, e os escores variam de 0 a 105. Um escore  $\geq 3$  foi considerado como indicador de doença ativa (Yee, 2011).

Estudos de sensibilidade e validade da medida em pacientes pediátricos foram conduzidos por Brunner e colaboradores (Brunner,1999) e seu uso foi considerado adequado. A aplicabilidade em crianças brasileiras foi testada em estudo conduzido pelo Instituto da Criança – USP em conjunto com a Santa Casa de São Paulo e os resultados sugeriram que o instrumento pode ser usado para verificação do índice nessa população (Machado, 2005; Okuda, 1995).

### 3.7.2 Índice de dano cumulativo

Definiu-se como dano as alterações persistentes (anatômicas, fisiológicas ou patológicas) que resultaram da atividade inflamatória prévia, causando atrofia, cicatrizes ou fibrose, assim como as complicações do tratamento e outros eventos (Machado, 2005). As alterações eram irreversíveis e cumulativas e/ou presentes por pelo menos 6 meses. O dano cumulativo relacionado ao LES foi avaliado no momento da coleta de sangue por meio de um questionário especificamente desenvolvido para este fim, o *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index* (SLICC/ACR-DI) (Gladman, 1997). O instrumento quantifica o dano cumulativo irreversível ocorrido em 12 diferentes domínios desde que o diagnóstico de LES foi estabelecido. Os escores variam de 0 a 47. Presença de dano foi confirmada se escore  $\geq 1$  (Gladman, 1997).

Não há estudos de validação do uso do instrumento em crianças, mas a relação entre atividade cumulativa da doença e dano acumulado encontrada em diversos estudos (Tucker, 1994; Stoll, 2004) apoia a validade do construto nessa população. Dada a capacidade regenerativa própria da infância, modificações no índice como a introdução de pesos nos domínios pesquisados e a adição de itens como atraso no crescimento e início da puberdade têm sido sugeridas para tornar mais adequado o instrumento a essa faixa etária (Brunner, 2002; Ruperto, 2003; Machado, 2005; Gutierrez-Suarez, 2006).

### ***3.8 Avaliação de alterações de humor***

#### *3.8.1 Avaliação de sintomas de depressão*

Em sujeitos com idade  $\leq 16$  anos, a presença de sintomas de depressão foi avaliada pelo Inventário de Depressão Infantil (CDI) (Kovacs, 1992; Kovacs, 2003; Gouveia, 1995). Primeiro instrumento elaborado para rastrear sintomas depressivos na infância, o CDI foi proposto por Kovacs em 1983 a partir de uma adaptação do Inventário de Depressão de Beck. Trata-se de uma escala de auto-avaliação destinada a identificar sintomas depressivos em indivíduos de 7 a 17 anos. Cinco fatores compõem o instrumento: humor negativo, problemas interpessoais, inefetividade, anedonia e auto-estima negativa (Wathier, 2008). Para sujeitos com idade  $\geq 17$  anos foi utilizada a Escala Beck de Depressão (BDI) (Beck, 1961; Cunha, 2001). Essas escalas consistem, respectivamente, de 27 itens e 21 itens, pontuados em escala Likert. A pontuação total pode variar de 0 a 54 (CDI) ou de 0 a 63 (BDI). A classificação utilizada para o BDI foi: 0-9: sintomas mínimos e/ou ausentes; 10-18: depressão leve; 19-29: depressão moderada e 30-63: depressão severa. Para o CDI foi adotado o ponto de corte 17, como sugerido na literatura (Cruvinel, 2008).

#### *3.8.2 Avaliação de sintomas de ansiedade*

Não há atualmente, no Brasil, um instrumento adequado para avaliação da ansiedade em crianças. O único instrumento até então disponível recebeu do Conselho

Federal de Psicologia parecer desfavorável para uso, devido à falta de atualização das normas (Silva, 2005). Por essa razão, optamos por utilizar em nossa amostra a Escala Beck de Ansiedade (BAI) (Beck, 1988; Cunha, 2001). Embora não exista padronização desse instrumento para a faixa etária infantil, a escolha foi devida à alta correlação mantida com a Escala Beck de Depressão, também adotada nesse estudo. Trata-se de uma escala de avaliação clínica composta por 21 itens pontuados em escala Likert que enfatizam os sintomas somáticos (sensação de constrição respiratória, hiperventilação, espasmo muscular, dor de causa desconhecida, tremor e manifestações autonômicas: taquicardia, sudorese, aumento da frequência urinária) e cognitivos (preocupação com a possibilidade de ocorrência de algum evento adverso a si próprio ou a outros, pensamentos persistentes de inadequação ou de incapacidade de executar adequadamente suas tarefas) decorrentes de estados ansiosos. Os escores variam de 0 a 63. A classificação adotada foi: 0-7: sintomas mínimos e/ou ausentes de ansiedade; 8-15: ansiedade leve; 16-25: ansiedade moderada; 26-63: ansiedade severa.

### ***3.9 Avaliação Cognitiva***

Consistiu na aplicação de uma bateria de pesquisa com duração aproximada de 2 horas, constituída por testes adaptados para a população juvenil, selecionados a partir da bateria recomendada pelo ACR para avaliação de adultos (ACR ad hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature, 1999). Os instrumentos administrados e as funções cognitivas avaliadas estão descritas a seguir:

### 3.9.1 Escalas Wechsler de Inteligência (WISC/WAIS)

As escalas Wechsler são um importante instrumento de avaliação do quociente intelectual, constituindo-se valioso recurso diagnóstico na identificação de habilidades cognitivas (Cunha, 2003). São compostas de 13 subtestes, agrupados em dois conjuntos: verbal e de execução. Os escores brutos são convertidos em escores ponderados com média 10 e desvio padrão 3. Cada subteste tem seus escores computados individualmente, o que viabiliza sua aplicação em separado; nesse caso, não se pode calcular o QI do examinando, mas avaliar qualitativamente seu desempenho. Para avaliação dos sujeitos com idade  $\leq 16$  anos e 9 meses foi utilizada a Escala Wechsler de Inteligência para Crianças (WISC) (Figueiredo, 2002). Sujeitos com idade  $\geq 16$  anos e 10 meses foram avaliados pela Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS) (Nascimento, 2004). Foram aplicados os seguintes sub-testes:

- Arranjo de Figuras* – Consiste em um conjunto de figuras apresentadas fora de ordem cujos eventos devem ser reordenados em sequência lógica. Avalia raciocínio temporal (organização e integração lógica e sequencial);
- Códigos* – É apresentada uma série de números, cada uma associada a um símbolo, o qual deve ser reproduzido em uma lista subsequente de números distribuídos aleatoriamente. Avalia velocidade de processamento;
- Completar Figuras* – Consiste na apresentação de figuras em que estão ausentes detalhes mais ou menos evidentes e/ou significativos que devem ser identificados. Avalia percepção visual (discriminação de elementos essenciais e não-essenciais),

- *Cubos* – Consiste na apresentação de um estímulo visual (modelo geométrico) que deve ser reproduzido utilizando-se os cubos fornecidos. Avalia raciocínio espacial (capacidade de análise e síntese e resolução de problemas);
- *Dígitos* – Consiste na apresentação oral de uma série de sequências numéricas que devem ser repetidas literalmente, em ordem direta e inversa. Avalia memória imediata e de trabalho;
- *Vocabulário* – Pede-se o fornecimento de definições para uma lista de palavras lidas uma a uma. Avalia memória semântica, antecedentes educacionais e inteligência geral.

### 3.9.2 *Figuras Complexas de Rey* (Oliveira, 1999)

Consiste em uma lâmina contendo uma figura geométrica complexa que é apresentada horizontalmente e o examinando deve copiá-la em uma folha em branco. Ao término da cópia, é solicitada a reprodução sem o estímulo. Em ambos os desenhos são avaliados 18 itens, cuja pontuação varia de 0 a 2 (um para precisão e outro para localização). O subteste cópia avalia organização perceptual, planejamento e praxia construtiva enquanto o subteste memória avalia memória visográfica (capacidade de evocação não verbal).

### 3.9.3 *Teste de Nomeação de Boston* (Morris, 1989)

Teste originalmente idealizado para avaliação de afasia. A forma reduzida, adaptada da bateria CERAD, consiste na apresentação de 15 pranchas desenhadas em

preto e branco, ordenadas segundo critério de dificuldade, por um intervalo máximo de 20 segundos, após os quais podem ser fornecidas pistas fonêmicas ou de estímulo em caso de erro ou ausência de resposta espontânea. O escore máximo é 15. Avalia reconhecimento visual e capacidade de nomeação.

#### *3.9.4 Teste de fluência verbal FAS (Spreen, 1998)*

Consiste em solicitar ao sujeito para recordar palavras iniciadas com as letras /F/ /A/ e /S/, exceto nomes próprios e palavras derivadas, durante um minuto. A pontuação é dada pela soma de todas as palavras recordadas nas três letras. Avalia fluência verbal-fonológica.

#### *3.9.5 Trail Making Test (Lezak, 2004)*

Consiste em ligar manualmente, no menor tempo possível, 25 círculos contendo números (forma A), e números e letras (forma B). Na forma A os círculos são numerados de 1 a 25, enquanto na forma B há números de 1 a 13 e letras de A a L. Em ambos os casos, os círculos devem ser ligados em sequência crescente, sendo que na parte B alternam-se números e letras (1A, 2B, etc.) (Olivera-Souza, 2000). O escore é dado pela quantidade de ligações corretas (24 no total) e pelo tempo, em segundos, levado para completar a prova. Avalia rastreamento visual, atenção sustentada (memória operacional) e destreza motora, além de reconhecimento de letras e números e capacidade de sequenciamento.

### 3.9.6 *Stroop Neuropsychological Screening Test* (Trener, 1989)

O chamado ‘efeito Stroop’ ilustra a interferência da palavra escrita sobre a nomeação de cores (Stroop, 1935). O instrumento consiste em três cartões estímulo. No primeiro constam retângulos coloridos dispostos em carreiras e a tarefa consiste em nomear as cores dos retângulos o mais rapidamente possível. No segundo, aparecem nomes de cores impressos em preto, e a tarefa consiste em completar a leitura o mais rapidamente possível. No terceiro cartão, chamado cartão interferência, constam nomes de cores impressos em cor incongruente à palavra (ex: a palavra *amarelo* impressa em tinta *verde*). Neste, a tarefa consiste em nomear a tinta ou cor de impressão, tão rápido quanto possível, ignorando a palavra escrita. Para cada cartão, o tempo gasto para completar a tarefa é cronometrado, e são anotados o tempo utilizado e os erros cometidos. Avalia atenção seletiva, controle inibitório e flexibilidade mental.

### 3.9.7 *Procedimento*

A avaliação cognitiva foi previamente agendada com o paciente e/ou responsável para o dia da consulta de acompanhamento no ambulatório de Reumatologia Pediátrica e realizada no próprio ambulatório. A coleta de sangue precedeu a testagem, assim como o preenchimento dos questionários SLEDAI, SLICC, BAI e BDI/CDI. Para os controles, a avaliação também foi previamente agendada, de acordo com a disponibilidade do voluntário, e realizada no mesmo ambulatório em condições semelhantes às dos pacientes. As avaliações tiveram duração aproximada de 90 minutos.

### 3.9.8 *Tabulação dos dados*

Nos instrumentos WISC/WAIS e Figura Complexa de Rey os escores brutos foram transformados em escores ponderados e, em seguida, convertidos em Z escores, utilizando como referência dados normativos para a população brasileira. Nos testes sem normatização e/ou padronização brasileira realizou-se uma comparação inter-grupos, tendo por referência para o cálculo do Z escore a média do grupo controle (Trail, Stroop, Boston e FAS). Em Trail e Stroop o número de itens pontuados foi dividido pelo tempo gasto na realização de cada etapa das provas, de modo que, quanto maior o valor da razão gerada, menor o tempo de reação (mais veloz a resposta). Nos testes Boston e FAS cada item válido recebeu 1 ponto e o valor bruto do somatório foi usado para a comparação.

### 3.9.9 *Disfunção cognitiva: critérios*

A presença de disfunção cognitiva foi avaliada por três diferentes critérios classificatórios, propostos por diferentes autores. Tais critérios foram compilados e comparados no trabalho de Williams e cols. (2011), cuja metodologia foi parcialmente aqui replicada. Os critérios propostos foram assim definidos:

- Critério 1 (Brunner e cols., 2007) → disfunção cognitiva = uma função cognitiva com Z escore médio  $\leq -2$  DP ou duas ou mais funções com Z escore médio entre -1 e -2 DP;

- Critério 2 (Mikdashi e cols., 2007) → declínio cognitivo = uma ou mais funções com Z score entre -1,5 e -1,9 DP e comprometimento cognitivo = uma ou mais funções com Z score  $\leq$  -2 DP;
  
- Critério 3 (Muscal e cols., 2010) → disfunção cognitiva = dois ou mais subtestes com Z score  $\leq$  -1,5 DP em duas funções.

#### 4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com o auxílio dos programas computacionais SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences for Windows* versão 13.0 e SISA – *Simple Interactive Statistical Analysis* (disponível online em <http://www.quantitativeskills.com/sisa/>). Utilizou-se o teste de *Kolmogorov-Smirnov* para testar a normalidade das distribuições. Os testes *T* e de *Mann-Whitney* foram utilizados para comparar variáveis numéricas. Variáveis categóricas foram comparadas pelos testes *Qui-quadrado* e teste exato de *Fisher*. Correlações foram feitas com o *r* de *Pearson* e o tau de *Kendall*. O nível de significância adotado foi de 5%, ou seja,  $p < 0,05$ .

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Amostra

Cento e trinta e cinco sujeitos foram incluídos no estudo. Dos 75 pacientes com LESj convidados a participar, 11 foram excluídos: 4 por não realizarem seguimento no HC-UNICAMP e 7 por não preencherem, no momento da testagem, os critérios para fechamento do diagnóstico, resultando a amostra final de 64 pacientes incluídos (92,2% mulheres). A média de idade foi de 16,56 anos [DP±4,43 anos; variação 8-29]. O grupo controle foi constituído por 71 voluntários sadios (78,9% mulheres), com média de idade 16,37 anos [DP±5,21 anos; variação 8-29]. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos.

Segundo o critério 1 de definição, 33 (51,6%) pacientes e 26 (36,6%) controles apresentaram disfunção cognitiva ( $p=0,08$ ). Segundo o critério 2 de definição, 22 (34,4%) pacientes e 14 (19,7%) controles apresentaram comprometimento cognitivo, e 7 (10,9%) pacientes e 2 (2,8%) controles apresentaram declínio cognitivo ( $p=0,013$ ). Segundo o critério 3, quatorze (21,9%) pacientes e 13 (18,3%) controles apresentaram disfunção cognitiva ( $p=0,605$ ). Somente o critério 2 identificou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,013$ ) (Tabela 1).

As amostras de pacientes e controles foram previamente divididas em dois subgrupos, de acordo com a idade no momento da testagem e o instrumento utilizado para avaliação, ficando assim constituídos:

- grupo WISC – sujeitos com idade à testagem  $\leq$  16 anos e 9 meses (16 anos);
- grupo WAIS – sujeitos com idade à testagem  $\geq$  16 anos e 10 meses (17 anos).

Tabela 1. Prevalência de disfunção cognitiva na amostra por critérios de definição

		Pacientes	Controles
		n=64	n=71
Critério 1	Disfunção	33 (51,6)	26 (36,6)
Critério 2 *	Comprometimento	22 (34,4)	14 (19,7)
	Declínio	7 (10,9)	2 (2,8)
Critério 3	Disfunção	14 (21,9)	13 (18,3)

Critério1= 1 função com Z escore médio < -2DP ou 2 ou mais funções com Z escore médio entre -1 e -2DP; Critério 2= Comprometimento: 1 ou mais funções com Z escore ≤ -2DP, Declínio: 1 ou mais funções com Z escore entre -1,5 e -1,9DP; Critério 3= 2 ou mais subtestes com Z escore <-1,5DP em 2 funções.

\* $p \leq 0,05$

## 5.2 Grupo WISC

### 5.2.1 Dados demográficos

O grupo WISC foi constituído por 73 sujeitos, sendo 35 pacientes com LESj (91,4% mulheres), com média de idade 13,43 anos [DP±2,10 anos; variação 8-16] e 38 controles (76,3% mulheres), com média de idade 12,32 anos [DP±2,83 anos; variação 8-16]. Houve predomínio do nível fundamental de escolaridade (pacientes: 57,1%; controles: 44,7%).

Dez (28,6%) pacientes apresentaram sintomas de ansiedade, com escore médio de 6,53 (DP±8,57; variação 0-36) e 10 (26,3%) controles, com escore médio no BAI de 5,87 (DP±5,30; variação 0-29). Sintomas de depressão estiveram presentes em 6 (17,1%) pacientes, com escore médio no CDI de 4,59 (DP±5,13; variação 0-19) e em 5 (13,2%) controles, cuja pontuação média foi 5,03 (DP±3,71; variação 0-14) (Tabela 2).

Tabela 2. Características demográficas do subgrupo WISC

	Pacientes	Controles
	n=35	n=38
Sexo F (%)	32 (91,4)	29 (76,3)
Idade atual (anos)	13,43±2,10	12,32±2,83
Escolaridade (%)		
EB	5 (14,3)	10 (26,3)
EF	20 (57,1)	17 (44,7)
EM	10 (28,6)	11 (28,9)
Sintomas de ansiedade (%)	10 (28,6)	10 (26,3)
BAI score	6,53±8,57	5,87±5,30
Sintomas de depressão (%)	6 (17,1)	5 (13,2)
CDI score	4,59±5,13	5,03±3,71

### 5.2.2 Variáveis clínico-laboratoriais e de tratamento

A idade média de início da doença foi 11,23 anos [DP±3,21 anos; variação 4-16], e o tempo de duração, até o momento da testagem, de 2,2 anos [DP±2,63; variação 0-10 anos]. Quatorze (40%) pacientes apresentaram atividade da doença na ocasião da testagem, com pontuação média no SLEDAI de 7,57 (DP±3,91; intervalo 4-17). Pacientes com doença inativa (n=21, 60%) tiveram pontuação média de 0,62 (DP±0,86; intervalo 0-2). Dano cumulativo foi identificado em 5 (14,3%) pacientes (p=0,015), com escores médio de 0,14 (DP±0,35; intervalo 0-1). Houve diferença estatisticamente significativa entre o índice de dano medido no grupo WISC em relação ao grupo WAIS (p= 0,009).

Trinta (85,7%) pacientes faziam uso de corticosteróide, 26 (74,3%) de cloroquina e 24 (68,6%) de imunossupressores. Doses maiores de corticosteróide foram observadas em pacientes WISC em relação a pacientes WAIS (p=0,017) (Tabela 3).

Tabela 3. Variáveis clínico-laboratoriais e de tratamento - subgrupo WISC

Variável	Pacientes WISC (n=35)
Idade de início da doença (anos)	11,23±3,21
Duração (anos)	2,20±2,63
<b>Presença de atividade da doença</b>	14 (40)
Escore Sledai - doença ativa	7,57±3,91
Escore Sledai -doença inativa	0,62±0,86
<b>Presença de dano cumulativo</b>	5 (14,3) *
Escore Slicc	0,14±0,35*
<b>Presença de Anticorpos (%)</b>	
Fator antinúcleo	32 (91,4)
Anticardiolipina	4 (11,4)
Anticoagulante lúpico	2 (5,7)
Anti-SSA/Ro	8 (22,8)
Anti-Sm	7 (20)
Anti-dsDNA	17 (48,6)
<b>Uso de Medicação (%)</b>	
Corticosteróide	30 (85,7)
Cloroquina	26 (74,3)
Imunossupressor	24 (68,6)
<b>Medicação (dose)</b>	
Corticosteróide	26,36±18,99*
Cloroquina	182,71±131,85

\* $p \leq 0,05$ 

### 5.2.3 Frequência de disfunção cognitiva

O critério 1 de definição identificou 21 (60%) pacientes e 21 (55,6%) controles com disfunção cognitiva ( $p=0,682$ ). O critério 2 indicou comprometimento cognitivo em 16 (45,7%) pacientes e 12 (31,6%) controles, e declínio cognitivo em 4 (11,4%) pacientes e 2 (5,3%) controles (0,202). O critério 3 identificou disfunção cognitiva em 11 (31,4%) pacientes e 12 (31,6%) controles ( $p=0,989$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos em nenhum dos critérios (Tabela 4).

Tabela 4. Prevalência de disfunção cognitiva no subgrupo WISC por critérios de definição

		Pacientes	Controles
		n=35	n=38
Critério 1	Disfunção	21 (60)	21 (55,3)
Critério 2	Comprometimento	16 (45,7)	12 (31,6)
	Declínio	4 (11,4)	2 (5,3)
Critério 3	Disfunção	11 (31,4)	12 (31,6)

Critério1= 1 função com Z escore médio < -2DP ou 2 ou mais funções com Z escore médio entre -1 e -2DP; Critério 2= Comprometimento: 1 ou mais funções com Z escore ≤ -2DP, Declínio: 1 ou mais funções com Z escore entre -1,5 e -1,9DP; Critério 3= 2 ou mais subtestes com Z escore <-1,5DP em 2 funções.

Presença de atividade da doença foi associada com presença de disfunção cognitiva no critério 3 ( $p=0,012$ ) e o nível de atividade foi significativamente maior em pacientes sem déficit ( $p=0,040$ ). Presença de aCL foi associada com disfunção cognitiva de acordo com o critério 3 ( $p=0,046$ ). Presença de ansiedade foi associada com presença de disfunção cognitiva medida pelo critério 1 ( $p=0,017$ ) e o nível de ansiedade foi significativamente maior em pacientes com déficit ( $p=0,019$ ).

Não houve associação entre disfunção cognitiva e escolaridade, idade de início e duração da doença, dano cumulativo, presença de anticorpos FAN, LAC, Ro, Sm e ds-DNA, sintomas de depressão e uso/dose de medicação.

#### 5.2.4 Funções cognitivas

A média obtida pelos pacientes foi menor que a obtida pelos controles em 9 (60%) dos 15 subtestes aplicados, mas essa diferença só teve significância estatística nas funções velocidade de

processamento ( $p=0,022$ ), avaliada pelo subteste cubos, e flexibilidade mental ( $p=0,006$ ), avaliada pelo subteste 3 de Stroop (Tabela 5).

Tabela 5. Z-escores (média±DP) obtidos pelo subgrupo WISC nas funções cognitivas testadas

Funções Cognitivas	Pacientes	Controles
	n=35	n=38
Memória semântica	0,06±0,88	0,55±1,32
Raciocínio espacial	0,24±1,0	0,63±1,40
Memória de trabalho	-0,14±1,12	0,27±1,37
Velocidade de processamento	[-0,33±1,0	0,29±1,27]*
Percepção visual	0,52±0,89	0,77±1,27
Raciocínio temporal	-0,42±1,08	-0,02±1,29
Praxia construtiva	-0,16±1,19	-0,05±1,62
Memória visográfica	-0,27±1,20	-0,31±1,23
Reconhec visual e nomeação	-0,14±0,74	-0,41±0,85
Fluência verbal	-0,48±0,78	-0,39±0,86
Destreza motora	-0,16±0,91	-0,28±0,97
Atenção sustentada	-0,16±1,19	-0,05±1,62
Flexibilidade mental	[-0,12±0,71	-0,60±0,71]*

\* $p\leq 0,05$

Diminuição da capacidade de reconhecimento visual e nomeação foi encontrada em pacientes com positividade para anticorpos aCL ( $p=0,022$ ) e Sm ( $p=0,046$ ). Escores significativamente menores em fluência verbal e destreza motora foram observados em pacientes com positividade para LAC (respectivamente:  $p=0,019$  e  $p=0,046$ ). Pior desempenho em memória visográfica (evocação não verbal) foi observada em pacientes com sintomas de ansiedade ( $p=0,016$ ). Nível de depressão foi inversamente correlacionado com desempenho em percepção visual ( $\tau=-0,261$ ;  $p=0,044$ ). Idade de início da doença foi correlacionada com melhor flexibilidade cognitiva ( $r=0,352$ ;  $p=0,038$ ).

### 5.3 Grupo WAIS

#### 5.3.1 Dados demográficos

O grupo WAIS foi constituído por 62 sujeitos, sendo 29 pacientes com LESj (93,1% mulheres), com média de idade 20,34 anos [DP±3,42 anos; variação 17-29] e 33 controles (81,8% mulheres), com média de idade 21,03 [DP±2,86 anos; variação 16-29 anos]. Houve predomínio do nível médio de escolaridade (pacientes: 72,4%; controles: 60,6%). Onze (37,9%) pacientes apresentaram sintomas de ansiedade, com escore médio de 8,21 (DP±10,51; variação 0-44) e 7 (21,2%) controles, com escore médio no BAI de 5,79 (DP±5,56; variação 0-24). Sintomas de depressão estiveram presentes em 5 (17,2%) pacientes, com escore médio no CDI de 6,24 (DP±8,61; variação 0-32) e em 6 (18,2%) controles, cuja pontuação média foi 6,88 (DP±5,28; variação 0-21) (Tabela 6).

Tabela 6. Características demográficas do subgrupo WAIS

	Pacientes	Controles
	n=29	n=33
Sexo F (%)	27 (93,1)	27 (81,8)
Idade atual (anos)	20,34±3,42	21,03±2,86
Escolaridade (%)		
EM	21 (72,4)	20 (60,6)
ES	8 (27,6)	13 (39,4)
Sintomas de ansiedade (%)	11 (37,9)	7 (21,2)
BAI escore	8,21±10,51	5,79±5,56
Sintomas de depressão (%)	5 (17,2)	6 (18,2)
BDI escore	6,24±8,61	6,88±5,28

### 5.3.2 Variáveis clínico-laboratoriais, de tratamento e medicação

A idade média de início da doença foi 13,76 anos [DP±4,08 anos; variação 6-17], e o tempo de duração, até o momento da testagem, de 6,59 anos [DP±4,72; variação 0-15 anos]. Quatorze (48,3%) pacientes com LESj apresentaram atividade da doença na ocasião da testagem, com pontuação média no SLEDAI de 6,14 (DP±3,25; intervalo 3-12). Pacientes com doença inativa (n=15; 51,7%) tiveram pontuação média de 0,53 (DP±0,91; intervalo 0-2) (dados não mostrados). Dano cumulativo foi identificado em 12 (41,4%) pacientes (p=0,015), com escores médio de 0,66 (DP±0,93; intervalo 0-1). Houve diferença estatisticamente significativa entre o índice de dano medido no grupo WAIS em relação ao grupo WISC (p= 0,009). Vinte e cinco (86,2%) pacientes faziam uso de corticosteróides, 19 (65,5%) de cloroquina e 20 (68,9%) de imunossupressores (Tabela 7).

Tabela 7. Variáveis clínico-laboratoriais e de tratamento - subgrupo WAIS

	Pacientes WAIS (n=29)
Idade de início da doença (anos)	13,76±4,08
Duração (anos)	6,59±4,72
<b>Presença de atividade da doença</b>	14 (48,3)
Escore Sledai - doença ativa	6,14±3,25
Escore Sledai - doença inativa	0,53±0,91
<b>Presença de dano cumulativo</b>	12 (41,4)*
Escore Slicc	0,66±0,93*
<b>Presença de Anticorpos (%)</b>	
Fator antinúcleo	25 (86,2)
Anticardiolipina	6 (20,7)
Anticoagulante lúpico	6 (20,7)
Anti-SSA/Ro	3 (10,3)
Anti-Sm	3 (10,3)
Anti-dsDNA	13 (44,8)

<b>Uso de Medicação (%)</b>	
Corticosteróide	25 (86,2)
Cloroquina	19 (65,5)
Imunossupressor	20 (68,9)
<b>Medicação (dose)</b>	
Corticosteróide *	15,95±20,27
Cloroquina	177,59±149,75

---

\* $p \leq 0,05$

### 5.3.3 Frequência de disfunção cognitiva

Segundo o critério 1 de definição, 12 (41,4%) pacientes e 5 (15,2%) controles apresentaram disfunção cognitiva ( $p=0,021$ ). Segundo o critério 2, comprometimento cognitivo foi identificado em 6 (20,7%) pacientes e 2 (6,1%) controles, e declínio cognitivo em 3 (10,3%) pacientes ( $p=0,028$ ). Segundo o critério 3, três (10,3%) pacientes e 1 (3%) controle apresentaram disfunção ( $p=0,242$ ). Diferença estatisticamente significativa na frequência entre os subgrupos foi identificada com os critérios 1 ( $p=0,021$ ) e 2 ( $p=0,028$ ) (Tabela 8).

Tabela 8. Prevalência de disfunção cognitiva no subgrupo WAIS por critérios de definição

		Pacientes	Controles
		n=29	n=33
Critério 1	Disfunção	[12 (41,4)]	5 (15,2)]*
Critério 2	Comprometimento	[6 (20,7)]	2 (6,1)]*
	Declínio	3 (10,3)	0
Critério 3	Disfunção	3 (10,3)	1 (3)

Critério1= 1 função com Z escore médio < -2DP ou 2 ou mais funções com Z escore médio entre -1 e -2DP; Critério 2= Comprometimento: 1 ou mais funções com Z escore  $\leq$  -2DP, Declínio: 1 ou mais funções com Z escore entre -1,5 e -1,9DP; Critério 3= 2 ou mais subtestes com Z escore < -1,5DP em 2 funções.

\* $p \leq 0,05$

Nível de atividade da doença foi significativamente maior entre pacientes sem déficit segundo o critério 3 ( $p=0,045$ ). Presença de FAN foi associada com disfunção segundo o critério 1 ( $p=0,02$ ).

Nenhuma associação significativa foi encontrada entre disfunção cognitiva e escolaridade, idade de início e duração da doença, dano cumulativo, presença dos anticorpos aCL, LAC, Ro, Sm e ds-DNA, sintomas de ansiedade e depressão e uso/dose de medicação.

#### *5.3.4 Funções Cognitivas*

A média obtida pelos pacientes foi menor que a obtida pelos controles em todos os 15 subtestes aplicados, mas essa diferença só teve significância estatística nas funções memória semântica ( $p=0,003$ ), avaliada pelo subteste vocabulário; velocidade de processamento ( $p=0,001$ ), avaliada pelo subteste cubos, e destreza motora ( $p<0,001$ ), avaliada pelo subteste Trail A (Tabela 9).

Escore menores em raciocínio temporal foram obtidos em pacientes com positividade para LAC ( $p=0,013$ ). Em contrapartida, melhor desempenho nessa função foi encontrado em pacientes com doença ativa ( $p=0,023$ ). Capacidade de reconhecimento visual e nomeação, e atenção sustentada foram diminuídos em pacientes com sintomas de ansiedade (respectivamente:  $p=0,034$  e  $p=0,02$ ). Escores de memória visográfica foram maiores em pacientes com sintomas de depressão ( $p=0,006$ ) e com FAN positivo ( $p=0,05$ ). Maior atividade da doença foi correlacionada com melhor desempenho em

percepção visual ( $\tau=0,338$ ;  $p=0,025$ ). Nível de ansiedade foi inversamente correlacionado com capacidade de reconhecimento visual e nomeação ( $\tau=-0,387$ ;  $p=0,015$ ).

Tabela 9. Z-escores (média $\pm$ DP) obtidos pelo subgrupo WAIS nas funções cognitivas testadas

Funções Cognitivas	Pacientes	Controles
	n=29	n=33
Memória semântica	[-0,22 $\pm$ 0,80	0,46 $\pm$ 0,94]*
Raciocínio espacial	0,48 $\pm$ 0,92	0,95 $\pm$ 0,81
Memória de trabalho	0,22 $\pm$ 0,85	0,45 $\pm$ 0,76
Velocidade de processamento	0,13 $\pm$ 0,59	0,76 $\pm$ 0,78
Percepção visual	0,66 $\pm$ 0,57	0,84 $\pm$ 0,61
Raciocínio temporal	0,29 $\pm$ 0,80	0,61 $\pm$ 0,73
Praxia construtiva	-0,18 $\pm$ 1,44	0,30 $\pm$ 0,98
Memória visográfica	0,29 $\pm$ 0,62	0,36 $\pm$ 0,46
Reconhec visual e nomeação	0,18 $\pm$ 0,98	0,48 $\pm$ 0,94
Fluência verbal	-0,40 $\pm$ 0,47	0,48 $\pm$ 0,94
Destreza motora	[-0,02 $\pm$ 0,78	0,41 $\pm$ 0,93]*
Atenção sustentada	-0,18 $\pm$ 1,44	0,30 $\pm$ 0,98
Flexibilidade mental	[0,40 $\pm$ 0,82	0,66 $\pm$ 0,91]*

\* $p\leq 0,05$

## 6. DISCUSSÃO

A disfunção cognitiva está associada com considerável morbidade em crianças e adultos com LES (ACR, 1999; Benseler, 2007; Kozora, 2008; Levy, 2009). No entanto, um grande obstáculo à compreensão do funcionamento neuropsicológico desses pacientes é a falta de adoção de um critério padrão para identificar a disfunção. Nesse trabalho, a frequência de disfunção cognitiva foi avaliada por três diferentes critérios de definição, conforme o artigo de Williams e colaboradores (2011), que compara as definições propostas por Brunner (2007), Mikdashi (2007) e Muscal (2010).

Nossa bateria de avaliação foi composta por instrumentos adaptados para a faixa etária juvenil, selecionados a partir da bateria sugerida pelo ACR para avaliação da disfunção cognitiva em adultos e de baterias utilizadas em estudos recentes em crianças com LES (Williams, 2011; Muscal, 2010; Brunner, 2007; DiFrancesco, 2007). Os instrumentos escolhidos têm uso consagrado no meio acadêmico em pesquisas sobre o funcionamento neuropsicológico, e cobrem todos os domínios cognitivos propostos pelo ACR.

Uma diferença desse estudo em relação ao original (Williams, 2011) foi a opção pelo uso de funções cognitivas ao invés de domínios cognitivos. Cada domínio cognitivo é composto por um agrupamento de funções, que por sua vez podem ser avaliadas por um número variável de subtestes; consideramos que o uso de funções cognitivas proporcionaria um perfil mais minucioso das habilidades dos pacientes.

Em nossa amostra, a frequência de disfunção cognitiva variou, de acordo com o critério de definição adotado, de 10,9-51,6%, achado consistente com as taxas descritas na literatura (7,3-

63,4%) para a população infantil em estudos utilizando baterias neuropsicológicas e critérios bem definidos (Brunner, 2007; DiFrancesco, 2007; Muscal, 2010; Williams, 2011).

O critério 1 (uma função cognitiva com Z escore  $< -2$  DP ou duas ou mais funções com Z escore entre  $-1$  e  $-2$  DP) foi o que identificou a maior porcentagem de disfunção cognitiva em nossa amostra (51,6%). Brunner e colaboradores (2007), que propuseram o critério, encontraram uma taxa de 59% (amostra: 27 LESj, média de idade: 16,5; 48% brancos, nenhum hispânico) e Williams e colaboradores (2011), replicando o uso da medida, uma taxa de 34,1% (amostra: 41 LESj; média de idade: 16,4; 64% hispânicos).

No critério 2, (comprometimento cognitivo = uma ou mais funções com Z escore  $\leq -2$  DP e declínio cognitivo = uma ou mais funções com Z escore entre  $-1,5$  e  $-1,9$  DP) comprometimento cognitivo foi encontrado em 34,4% dos nossos pacientes, e declínio cognitivo em 10,9%. No trabalho original, Mikdashi e colaboradores (2007) apenas propuseram a medida, mas não a testaram. Williams e colaboradores (2011) encontraram taxas de 7,3% para comprometimento e 14,6% para declínio cognitivo.

O critério 3 (dois ou mais subtestes com Z escore  $< -1,5$  DP em duas funções), por sua vez, indicou 21,9% de disfunção cognitiva em nossa amostra contra 46,7% encontrado no coorte prospectivo do artigo original (Muscal, 2010; amostra: 15 LESj; média de idade: 15,8; 40% afro-americanos) e 63,4% no estudo de comparação de Williams e colaboradores (2011).

A diferença entre os achados pode, em parte, ser explicada pela composição étnica das amostras. Como não há ainda na literatura estudos multicêntricos avaliando a disfunção cognitiva em grandes amostras infantis de diferentes etnias, essa hipótese precisa ser melhor esclarecida.

Em nosso estudo, maiores taxas de frequência foram identificadas pelo critério 1, em oposição ao achado de Williams (2011), cujas taxas foram maiores segundo o critério 3. Essa

diferença pode ser explicada por dois aspectos particulares de nosso estudo, já discutidos anteriormente: 1) o fato de termos adotado o uso de funções cognitivas ao invés de domínios cognitivos, como os autores originais; 2) o fato de utilizarmos um único subteste para avaliação de cada função, ao invés de escores agrupados de subtestes. Segundo Williams (2011), escores agregados de subtestes têm sido usados em pesquisa para estratificar os indivíduos em uma categoria dicotômica de disfunção cognitiva (presente/ausente), com critérios diferentes sobre quanto os escores podem divergir da amostra de padronização, o que pode levar a grandes variações nas taxas de frequência, como ocorreu em nossa amostra.

Os critérios 2 e 3 mostraram-se estimativas mais moderadas de disfunção cognitiva, classificando como deficitários, respectivamente, 1/3 e 1/4 da nossa amostra de pacientes. No estudo de Williams e colaboradores (2011) aproximadamente 1/5 da amostra apresentou déficits segundo o critério 2 e, de acordo com o critério 3, 2/3 foram afetados. Sugerimos que novos estudos sejam realizados em outros centros e com grupos maiores, a fim de verificar qual dos critérios apresenta mais sensibilidade e especificidade para identificação da disfunção cognitiva no LES.

A frequência de disfunção cognitiva entre os controles de nossa amostra foi menor do que a encontrada entre os pacientes, mas ainda assim considerada alta, variando de 2,8-36,6%, de acordo com o critério de definição adotado. Esse achado é consistente com os resultados de Williams e colaboradores (2011), em cuja amostra a frequência foi ligeiramente maior entre os controles em comparação com os pacientes. Outro estudo descrevendo taxa semelhante foi publicado por Brooks e colaboradores (2009); os autores relatam baixos escores em 37,6% das crianças e adolescentes saudáveis incluídos no ensaio de validação da *Children's Memory Scale*. Binder e colaboradores (2009), em seu artigo intitulado "Errar é humano", afirmam que é comum

obter alguns baixos escores em baterias compostas de muitas medidas e argumentam sobre a realidade psicométrica de que o desempenho prejudicado em um ou mais testes ocorre na maioria dos indivíduos cognitivamente saudáveis. Análise mais aprofundada de escores baixos em indivíduos saudáveis é fortemente recomendada, a fim de se estabelecer quanto desempenho ruim em um aspecto cognitivo é considerado “normal”, e quando deve ser abordado com mais atenção.

Segundo Mikdashi (2007) e Kozora (2008), a estratificação ou subagrupamento de pacientes com base nos achados neuropsicológicos pode ajudar a identificar mecanismos e anormalidades cerebrais específicas associadas com a disfunção cognitiva no LES, e no controle das variáveis independentes. Por essa razão, nossa amostra foi dividida em dois subgrupos etários, de acordo com a idade na ocasião da avaliação cognitiva (grupo WISC: pacientes com idade  $\leq 16$  anos; grupo WAIS: pacientes com idade  $\geq 17$  anos).

Entre os pacientes de menos idade (grupo WISC), a frequência de disfunção cognitiva variou de 11,4-60%; entre os controles variou de 5-55,3%. O critério 1 foi o que contabilizou o maior número de pacientes com déficit, mas não houve diferença estatisticamente significativa na frequência de disfunção em nenhum dos três critérios. No grupo WAIS, a frequência entre os pacientes variou de 10,3-41,4%, e de 0-15,2% entre os controles. O critério 1 foi também o que identificou o maior número de pacientes com déficit. Houve diferença estatisticamente significativa na frequência medida pelos critérios 1 e 2. Esses achados estão em consonância com os resultados obtidos na amostra.

Em ambos os grupos, houve uma tendência (não significativa) de menor idade e menor tempo de duração da doença entre pacientes com déficit, mesmo achado descrito por Brunner (2007) e DiFrancesco (2007). Esses achados corroboram a idéia de uma doença mais agressiva e com maiores implicações clínicas quando iniciada na infância (Sibbit, 2002; Tucker, 2008).

As funções cognitivas mais afetadas em nossa amostra foram velocidade de processamento (em ambos os grupos), flexibilidade mental no grupo WISC e memória semântica e destreza motora no grupo WAIS. Essas funções representam/compõem domínios cognitivos predefinidos pelo ACR como associados ao LES (ACR,1999), indicando que os déficits podem, de alguma forma, estar relacionados à doença.

Outros estudos descrevem os mesmos achados. Diminuição significativa da velocidade de processamento e destreza motora foi encontrada por Muscal (2010) e Willians e colaboradores (2011), mas não por dos Santos (2010). Alterações na flexibilidade mental também foram descritas por Williams e colaboradores (2011) e por Di Francesco (2007). Segundo esse autor, a ativação à fMRI do giro cingulado, área inibitória do cérebro, durante períodos de controle de tarefas, sugere um desequilíbrio do esforço cognitivo em pacientes com LES em comparação com controles. Filley (2010) afirma que essas alterações são consistentes com os mecanismos patogênicos propostos para o LES, destacando alterações microestruturais na substancia branca, em particular no lobo frontal, explicando potencialmente a disfunção atencional e executiva e questões motoras.

Comprometimento da habilidade verbal tem sido descrito em vários estudos com pacientes LESj. Dos Santos (2010), ao segmentar sua amostra em sujeitos com idade maior e menor que 10 anos, encontrou habilidade verbal reduzida em pacientes mais velhos, achado consistente com esse estudo, em que os escores medidos pelo subteste vocabulário foram significativamente menores no grupo WAIS. Já DiFrancesco (2007) sugere que déficits na capacidade de linguagem estão entre os primeiros marcadores da presença de distúrbio neurológico em pacientes LESj, e que essa dificuldade pode estar presente mesmo naqueles sem manifestações neuropsiquiátricas.

Embora em nossa amostra tenha havido somente uma tendência de pior desempenho atencional entre os pacientes do grupo WAIS ( $p=0,053$ ), amostras infantis analisadas em outros estudos têm demonstrado alterações consistentes. Muscal (2010) descreve em sua amostra um z-score  $<-1,5$  DP nessa função, avaliada pelo mesmo subteste empregado em nosso estudo (Trail B). DiFrancesco (2007) relata maior ativação na fMRI de áreas relacionadas à atenção em comparação com controles.

Há controvérsias quanto à associação entre atividade da doença lúpica e disfunção cognitiva (Fisk, 1993; Carbotte, 1995; Glanz, 1997; Mikdashi, 2004; Emori, 2005). Deve-se lembrar que a patogênese da disfunção cognitiva não está totalmente esclarecida, havendo diversos fatores que podem estar envolvidos, como a presença de autoanticorpos dirigidos contra antígenos do sistema nervoso na ausência de atividade sistêmica da doença.

Carbotte e colaboradores (1995) não encontraram evidência de que a atividade da doença lúpica, *per se*, desempenhe algum papel na função cognitiva, em estudo correlacionando índices de atividade (SLEDAI e LACC) e comprometimento cognitivo em adultos. Esse achado é corroborado por dois recentes estudos em crianças que não identificaram associação entre a presença de atividade da doença e disfunção cognitiva (Muscal, 2010; Williams, 2011). Por outro lado, Sibbit e colaboradores (2002) assinalaram que a atividade da doença está associada com disfunção cognitiva, mas somente quando são incluídos na amostra indivíduos muito doentes (por ex, internados). Fisk e colaboradores (1993) e Mikdashi (2004), encontraram associação entre atividade da doença e comprometimento da memória recente e da concentração em adultos e em crianças. Em nosso estudo, melhor desempenho em raciocínio temporal e percepção visual foi observado em pacientes com doença ativa no grupo WAIS. Níveis maiores de atividade foram

encontrados em pacientes sem déficit cognitivo em ambos os grupos, mas somente quando utilizamos o critério 3 de definição.

Em um trabalho de revisão de 25 estudos controlados conduzido por Mikdashi e colaboradores (2007), a maioria dos estudos não encontrou correlação entre o índice de dano acumulado e disfunção cognitiva em adultos (Gladman, 2000; Ainiala, 2001; Alárcon, 2002; Holliday, 2003). Mikdashi e Handwerger (2004) destacam a associação do dano cumulativo medido pelo SLICC com o envolvimento neuropsiquiátrico geral, mas não com o déficit cognitivo especificamente, o que se confirmou em nossa amostra. Contudo, um estudo realizado no Brasil avaliando habilidades verbais em crianças encontrou essa associação, sugerindo que o comprometimento verbal pode ser um sinalizador de sequelas a longo prazo (dos Santos, 2010). Esses achados sugerem que esse instrumento pode não ser suficientemente sensível em rastrear a disfunção cognitiva em pacientes com LES.

Não houve diferença significativa em relação à dose de medicação em pacientes com e sem déficit, nem foi encontrada associação entre seu uso e a presença de disfunção cognitiva. Há controvérsias quanto à influência dos corticosteroides na disfunção cognitiva. Alguns estudos revelam essa associação (Hay, 1992; Mikdashi, 2004; Denburg, 1994; Varney, 1994) enquanto outros não a detectam (Kozora, 1996). O uso do corticosteroide em dose alta e por tempo prolongado pode levar à disfunção cognitiva por alterações da função do hipocampo, como já estabelecido na literatura, particularmente em relação à memória (Varney, 1994). Di Francesco (2010) argumenta que se a maioria dos pacientes com LES faz uso de corticosteroide, os resultados sobre a disfunção cognitiva não podem ser avaliados de forma conclusiva. Neste estudo, escores menores em atenção sustentada foram observados em pacientes que faziam uso de corticosteroide no grupo WISC, mas não no grupo WAIS.

A presença de auto-anticorpos contra o tecido neural em pacientes com LES fornece evidência circunstancial de um mecanismo patogénico (Hermosillo-Romo, 2001). A literatura relata associação mais forte entre anticorpos circulantes antineuronais e manifestações difusas tais como psicoses (Bresnihan, 1979; Wilson, 1979; How, 1985); associação com comprometimento cognitivo tem sido inconsistente (Papero, 1990; Hanly, 1993). Em crianças, relatos dessas associações são ainda mais escassos e inconclusivos. Muscal (2010) e Williams (2011) não identificaram associação direta entre a presença de anticorpos e disfunção cognitiva em suas amostras. Em nosso estudo, encontramos associação com a presença de aCL no grupo WISC e de FAN no grupo WAIS. Diferenças no nível de desempenho em algumas funções cognitivas foram observadas em presença de alguns anticorpos: pacientes com LAC positivo apresentaram pior desempenho em raciocínio temporal no grupo WAIS, e redução da fluência verbal e da velocidade em provas de destreza motora no grupo WISC. Diminuição da capacidade de reconhecimento visual e nomeação foi observada em pacientes com presença de anticorpos aCL e Sm no grupo WISC. No grupo WAIS, melhor desempenho em memória visográfica foi observada em pacientes com FAN positivo. A significância clínica desses achados não está clara, mas sugerem que há uma relação entre autoimunidade e funcionamento cognitivo. Esclarecer esse relacionamento não foi o foco desse estudo; novos trabalhos são requeridos para elucidar essa questão.

Sabe-se que um certo grau de ansiedade é esperado no paciente que inicia um processo de testagem (Cunha, 2003). Em nossa amostra, 33% dos pacientes apresentaram sintomas de ansiedade, associados a pior desempenho em capacidade de nomeação e atenção sustentada no grupo WAIS e em memória visográfica no grupo WISC. Maior nível de ansiedade foi associado com a presença de disfunção cognitiva somente pelo critério 1 no grupo WISC. Sintomas de

depressão foram associados a pior percepção visual no grupo WISC e melhor memória visográfica no grupo WAIS. Consideramos que, independentemente dos escores alcançados, o diagnóstico de uma doença complexa como o LES durante um período de profundas transformações bio-psico-sociais exerce significativo impacto sobre o desenvolvimento emocional do jovem. A convivência com uma doença crônica pode causar problemas adaptativos importantes associados ao estresse emocional, tais como irritabilidade, instabilidade emocional, insônia, inapetência, alterações na concentração e na memória e ideação suicida (Iverson, 1995). A presença de uma tal enfermidade expõe o paciente a constantes situações de angústia associadas com o sofrimento físico, e interferem no desenvolvimento da personalidade e da inteligência (Dobkin, 2001). As limitações impostas, seja pelos cuidados para que a doença não entre em atividade, seja pela atividade da doença que leva a internações sucessivas e, muitas vezes deixa sequelas, acabam por restringir a interação social e, com isso, a possibilidade de troca e estimulação que o ambiente pode oferecer, levando à insegurança, baixa auto-estima e depressão (Santoantonio, 2004).

Algumas limitações desse estudo devem ser observadas. 1) A metodologia transversal não permite avaliar através do tempo a influência de variáveis que podem afetar o desempenho cognitivo; estudos longitudinais, portanto, são requeridos, para melhor compreensão da disfunção cognitiva no LES. 2) A impossibilidade de todos os centros utilizarem uma bateria neuropsicológica de composição idêntica (por exemplo, pela indisponibilidade de alguns instrumentos em dado idioma, ou pela falta de padronização para uma faixa etária específica) é um empecilho à comparabilidade dos estudos; nesse trabalho, procuramos adaptar da melhor maneira possível os instrumentos disponíveis no país à bateria sugerida pelo ACR. 3) Nível socioeconômico e procedência escolar (pública ou privada) são fatores que podem afetar a

avaliação do desempenho cognitivo, e não foram completamente controlados nesse estudo, por termos utilizados amostra de conveniência e não amostra aleatória, como seria desejável. 4) A escolaridade em pacientes lúpicos costuma ser muito prejudicada, tanto pela necessidade de afastamentos em função do tratamento, como pela própria evolução da doença, o que interfere no desempenho geral. Com isso, pode ser difícil estabelecer se a disfunção é resultado direto da doença ou se outras circunstâncias podem ter contribuído mais ativamente. Esses aspectos nos levam a considerar precoce uma atribuição de causalidade entre o LES e os déficits identificados em nossa amostra.

Apesar dessas limitações, os nossos dados são uma adição valiosa para a literatura sobre o LES juvenil. Esse estudo é ainda um dos poucos a descrever o uso clínico de instrumentos neuropsicológicos validados adequados à população pediátrica, adotando critérios bem definidos para disfunção cognitiva. É recomendado que futuras pesquisas continuem publicando diretrizes para a uniformização da prática, viabilizando abordagens mais acertadas e a comparação dos estudos entre as populações com LES.

## 7. CONCLUSÕES

1. A frequência de disfunção cognitiva entre os pacientes com LESj variou de 10,9-51,6% na amostra, de 11,4-60% no grupo WISC e de 10,3-41,4% no grupo WAIS.
2. Alterações no critério de definição de disfunção cognitiva acarretaram alterações importantes nas taxas de frequência.
3. Diferença estatisticamente significativa em velocidade de processamento e flexibilidade mental foi identificada no grupo WISC, e em memória semântica, velocidade de processamento e destreza motora no grupo WAIS.
4. Associação entre disfunção cognitiva e variáveis clínico-laboratoriais e de tratamento diferiu entre os grupos de acordo com o critério de definição adotado. Não houve associação com escolaridade, idade de início/duração da doença, dano cumulativo, presença de anticorpos Ro, Sm e ds-DNA e uso de medicação.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdwani R, Rizvi SG, El-Nour I. Childhood systemic lupus erythematosus in Sultanate of Oman: demographics and clinical analysis. *Lupus* 2008; 17:683-86.

ACR ad hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndrome. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:599-608.

Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2001;57:496–500.

Alarcón GS, Cianfrini L, Bradley LA, Sanchez ML, Brooks K, Friedman AW et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: Measuring cognitive impairment with the cognitive symptoms inventory. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 310–19.

Alarcon GS. Of ethnicity race and lupus. *Lupus.* 2001; 10:594-96

Appenzeller S, Marini R, Costallat LTL. Curva de sobrevida e fatores prognósticos no lúpus eritematoso sistêmico infanto-juvenil. *Rev Bras Reumatol* 2005;45:195-200.

Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Deschênes G, Koné-Paut I et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr.* 2005;146:648-53.

Bader-Meunier B, Quartier P, Deschênes G, Cochat P, Haddad E, Koné-Paut I et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arch Pediatr* 2003;10:147-57.

Bastos WA, Sacchetti SB, Santos MC. Lúpus eritematoso sistêmico. In: Oliveira SKF, Azevedo ECL. Reumatologia Pediátrica. 2ed. Revinter:2001. Cap 14, p.231-54.

Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56:893-7

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71

Benseler SM, Silverman ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16:564–71.

Beresford MW, Davidson JE. Adolescent development and SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20:353-68.

Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Urowitz M et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;53:781-4.

Binder LM, Iverson GL, Brooks BL. To err is human: “abnormal” neuropsychological scores and variability are common in healthy adults. *Arch Clin Neuropsychol* 2009; 24: 31-46.

Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992; 35:630–40.

Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I, *on behalf of the* Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1185–90

Bresnihan B, Oliver M, Williams B, Hughes GR. An antineuronal antibody cross-reacting with erythrocytes and lymphocytes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979;22:313–20.

Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: Prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002;58:1214–20.

Brooks BL, Iverson GL, Sherman EM, Holdnack JA. Healthy children and adolescents obtain some low scores across a battery of memory tests. *J Int Neuropsychol Soc* 2009;15:613-7.

Brooks WM, Jung RE, Ford CC, Greinel EJ, Sibbitt WL Jr. Relationship between neurometabolite derangement and neurocognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26:81-5.

Brunner HI, Feldman BM, Bombardier C, Silverman ED. Sensitivity of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, British Isles Lupus Assessment Group Index, and Systemic Lupus Activity Measure in the evaluation of clinical change in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:1354–60.

Brunner HI, Ruth NM, German A, Nelson S, Passo MH, Roebuck-Spencer T et al. Initial validation of the pediatric Automated Neuropsychological Assessment Metrics for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;57:1174-82.

Brunner HI, Silverman ED, To T, Bombardier C, Feldman BM. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: cumulative disease activity and medication use predict disease damage. *Arthritis Rheum.* 2002;46:436-44.

Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Cognitive dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus is independent of active disease. *J Rheumatol.* 1995; 22:863-67.

Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Nerv Ment Dis* 1986;174:357-64.

Carlomagno S, Migliaresi S, Ambrosone L, Sannino M, Sanges G, Di Iorio G. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a follow-up study. *J Neurol.* 2000;247:273-9.

Carreno L, Lopez-Longo FJ, Monteagudo I, et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999;8:287-92.

Chahade WH, Sato EI, Moura JE Jr, Costallat LT, Andrade LE. Systemic lupus erythematosus in São Paulo/Brazil: a clinical and laboratory overview. *Lupus.* 1995;4:100-3.

Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 1971; 21: 643-48.

Costallat L, Bertolo M, Appenzeller S. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric syndromes: analysis of 527 patients. *Lupus* 2001;10:S32.

Costallat LT, Coimbra AM. Systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory aspects related to age at disease onset. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:603-7.

Cruvinel M, Boruchovitch E, Santos AAA. Inventário de Depressão Infantil (CDI): análise dos parâmetros psicométricos. *Fractal, Rev Psicol.* 2008; 20: 473-90.

Cunha JA. Manual da versão em português das Escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001

Cunha JA. *Psicodiagnóstico* - V. 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2003. p. 529-602.

Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a neuropsychological study of individual and group deficits. *J Clin Exp Neuropsychol* 1987;9: 323–39.

Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA. Corticosteroids and neuropsychological functioning in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1994; 9:1311-20.

Denburg SD, Stewart KE, Hart LE, Denburg JA. How “soft” are soft neurological signs? The relationship of subjective neuropsychiatric complaints to cognitive function in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30: 1006–10.

DiFrancesco MW, Holland SK, Ris MD, Adler CM, Nelson S, DelBello MP et al. Functional magnetic resonance imaging assessment of cognitive function in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Arthritis Rheum.* 2007;56:4151-63.

Dobkin PL, Da Costa D, Fortin PR, Edworthy S, Barr S, Esdaile JM et al. Living with lupus: a prospective Pan Canadian study. *J Rheumatol* 2001;28:2442-8.

dos Santos MC, Okuda EM, Ronchezel MV, Leon EP, Trindade VS, Bastos WA, Sacchetti SB. Verbal ability impairment in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50:362-74.

Emori A, Matsushima E, Aihara O, Ohta K, Koike R, Miysaka N et al. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;59:584-9.

Ferraz MB, Goldenberg J, Hilario MO, Bastos WA, Oliveira SK, Azevedo EC et al. Evaluation of the ACR lupus criteria data set in pediatric patients. *Committees of Pediatric Rheumatology of*

the Brazilian Society of Pediatrics and the Brazilian Society of Rheumatology. Clin Exp Rheumatol. 1994;12:83-7.

Fessel EJ. Systemic lupus erythematosus in the community. Incidence, prevalence, outcome, and first symptoms; the high prevalence in black women. Arch Intern Med.1974;134:1027-35

Figueiredo VLM. WISC-III: Escala de Inteligência Wechsler para crianças: manual/ David Wechsler, 3.ed.: Adaptação e Padronização de uma amostra brasileira, 1.ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2002.

Filley CM. White matter: organization and functional relevance. Neuropsychol Rev 2010; 20:158-73.

Fisk JD, Eastwood B, Sherwood G, Hanly G. Patterns of cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. Br J Rheumatol. 1993;32:458-62.

Font J, Cervera R, Espinosa G, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. Ann Rheum Dis 1998; 57:456-59.

Font J, Khamashta M, Vilardele M. Lúpus Eritematoso Sistêmico. Barcelona: Menarini, 1996.

Friedman SD, Stidley C, Brooks WM, Hart BL, Sibbitt WL Jr. Brain injury and neurometabolic abnormalities in systemic lupus erythematosus. Radiology 1998;209:79-84.

Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality and comorbidity of the rheumatic diseases. Arthritis Res Ther. 2009;11:229.

Ginsburg KS, Wright EA, Larson MG, Fossel AH, Alpert M, Schur PH, et al. A controlled study of the prevalence of cognitive dysfunction in randomly selected patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992;35:776–82.

Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:809–13

Gladman DD, Urowitz MB, Slonim D, Glanz B, Carlen P, Noldy N et al. Evaluation of predictive factors for neurocognitive dysfunction in patients with inactive systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27: 2367–71.

Glanz BI, Slonim D, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J, MacKinnon A. Pattern of neuropsychologic dysfunction in inactive systemic lupus erythematosus. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1997;10:232-8.

González B, Hernández P, Olguín H, Miranda M, Lira L, Toso M et al. Changes in the survival of patients with systemic lupus erythematosus in childhood: 30 years experience in Chile. *Lupus* 2005;14:918-23

Gouveia R, Barbosa G, Almeida HJF, Gaião AA. Inventário de Depressão Infantil – CDI: Estudo de Adaptação com Escolares de João Pessoa. *J Bras Psiquiatr*. 1995;44: 345-9.

Gutiérrez-Suárez R, Ruperto N, Gastaldi R, Pistorio A, Felici E, Burgos-Vargas R et al. A proposal for a pediatric version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinic/American College of Rheumatology Damage Index based on the analysis of 1015 patients with juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2989-96.

Hanly JG, Cassell K, Fisk JD. Cognitive function in systemic lupus erythematosus: results of a 5-year prospective study. *Arthritis Rheum* 1997;40:1542–43.

Hanly JG, Fisk JD, Sherwood G, Eastwood B. Clinical course of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;21:1825–31.

Hanly JG, Fisk JD, Sherwood G, Jones E, Jones JV, Eastwood B. Cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:562–7.

Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ et al. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: An international inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;56:265–73.

Hanly JG, Walsh NM, Fisk JD, Eastwood B, Hong C, Sherwood G, et al. Cognitive impairment and autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1993;32:291–6.

Harel L, Sandborg C, Lee T, von Scheven E. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2006;33:1873–7.

Harris EN, Gharavi AE, Patel SP, Hughes GR. Evaluation of the anti-cardiolipin antibody test: report of an international workshop held 4 April 1986. *Clin Exp Immunol* 1987; 68: 215–22.

Hay EM, Black D, Huddy A, Creed F, Tomenson B, Bernstein RM, et al. Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992;35:411–6.

Hay EM, Huddy A, Black D, Mbaya P, Tomenson B, Bernstein RM, et al. A prospective study of psychiatric disorder and cognitive function in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1994;53:298–303.

Hermosillo-Romo D, Brey RL. Diagnosis and management of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16:229-44.

Hermosillo-Romo D, Holliday S, Saklad A et al. Autoantibody contributions to cognitive function in SLE. *Lupus* 2001;10:S51.

Hersh AO, von Scheven E, Yazdany J et al. Differences in long term disease activity and treatment of adult patients with childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009; 61,13–20.

Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcomes of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr* 2008;152:550–6.

Hochberg MC. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 617-39.

Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725

Hoffman IE, Lauwerys BR, De Keyser F, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2009;68:412–5.

Holliday SL, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D et al. Validating a computerized neuropsychological test battery for mixed ethnic lupus patients. *Lupus* 2003; 12: 697–703.

- Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis*. 1994;53:675-80
- How A, Dent PB, Liao SK, Denburg JA. Antineuronal antibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985;28:789–95.
- Iverson GL. The need for psychological services for persons with systemic lupus erythematosus. *Psychology* 1995;40:39-49.
- Janwityanujit S, Totemchokchyakarn K, Verasertniyom O, Vanichapuntu M, Vatanasuk M. Age-related differences on clinical and immunological manifestations of SLE. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1995;13:145-9.
- Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum*. 1995; 38:551–8
- Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6, 538–46.
- Karzmark P. Operating characteristics of neurobehavioral cognitive status exam using neuropsychological assessment as the criterion. *Assessment* 1997;4:1-8.
- Klein-Gitelman M, Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002;28:561-77.
- Koné-Paut I, Piram M, Guillaume S, Tran TA. Lupus in adolescence. *Lupus* 2007;16:606-12.
- Kotzin BL. Lúpus Eritematoso Sistêmico. In: West SG. *Segredos em Reumatologia*. Porto Alegre: Artmed, 2000. Cap.20, p.141-55.

Kovacs M. Children's Depression Inventory (CDI): Technical Manual Update. Toronto: Multi-Health Systems Inc, 2003.

Kovacs M. Children's Depression Inventory Manual. Los Angeles: Western Psychological Services, 1992.

Kozora E, Hanly JG, Lapteva L, Filley CM. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: past, present, and future. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3286-98.

Kozora E, Thompson LL, West SG, Kotzin BL. Analysis of cognitive and psychological deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheum* 1996;39:2035–45.

Levy DM, Ardoin SP, Schanberg LE. Neurocognitive impairment in children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2009;5:106-14.

Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological Assessment.* 4th ed. New York: Oxford University Press; 2004.

Machado C, Ruperto N. Consenso em Reumatologia Pediátrica parte II – definição de melhora clínica para o lúpus eritematosos sistêmico e dermatomiosite juvenil. *Res Bras Reumatol* 2005;45:14-9.

Maddison PJ. Is it SLE? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 167-80.

Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: Data from the maryland lupus cohort. *Rheumatology* 2004;43:1555–60.

Mikdashi JA, Esdaile JM, Alarcón GS, Crofford L, Fessler BJ, Shanberg L et al. Ad hoc Committee on Lupus Response Criteria: Cognition Subcommittee. Proposed criteria for neurocognitive impairment in systemic lupus erythematosus trials. *Lupus* 2007;16:418-25.

Mina R, Brunner H. Pediatric Lupus - are their differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum Dis Clin N Am* 2010; 36:53–80.

Morris JC, Heyman A, Mohs RC. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I – Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989; 39: 1159-65.

Muscal E, Bloom BR, Hunter JV, Myones BL. Neurocognitive deficits and neuroimaging abnormalities are prevalent in children with lupus: clinical and research experiences at a US pediatric institution. *Lupus* 2010;19: 268-79.

Muscal E, Brey RL. Neurological manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin* 2010; 28:61-73.

Nascimento E. WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para adultos: manual/ David Wechsler: Adaptação e padronização de uma amostra brasileira. 1.ed.São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.

Nelson A, Fogel BS, Faust D. Beside cognitive screening instruments: a critical assessment. *J Nerv Ment Dis* 1986;174:73-83.

Okuda EM. Avaliação de um índice de atividade (SLEDAI) em 104 crianças com lúpus eritematoso sistêmico. São Paulo: 1995. Tese (Mestrado) – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Olfat MO, Al-Mayouf SM, Muzaffer MA. Pattern of neuropsychiatric manifestations and outcome in juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2004;23:395–9.

Oliveira M (org.). Figuras Complexas de Rey - Teste de Cópia e Reprodução de Memória de Figuras Geométricas Complexas: Adaptação Brasileira. São Paulo: Casa do Psicólogo; 1999.

Oliveira SKF. In: Moreira C, Carvalho MAP. Reumatologia: diagnóstico e tratamento. 2 ed. Medsi: 2001. Cap.33, p.589-99.

Olivera-Souza R, Moll J, Passman LJ, Cunha FC, Paes F, Adriano MV et al . Trail making and cognitive set-shifting. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2000; 58: 826-29.

O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010; 6:841-55

Pande I, Sekharan NG, Kailash S, Uppal SS, Singh RR, Kumar et al. Analysis of clinical and laboratory profile in Indian childhood systemic lupus erythematosus and its comparison with SLE in adults. *Lupus* 1993;2:83-7.

Panopalis P, Julian L, Yazdany J, Gillis JZ, Trupin L, Hersh A, et al. Impact of memory impairment on employment status in persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;57:1453–60.

Papadimitraki ED, Isenberg DA. Childhood- and adult-onset lupus: an update of similarities and differences. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009; 5:391-403.

Papero PH, Bluestein HG, White P, Lipnick RN. Neuropsychologic deficits and antineuronal antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:417–24.

Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002; 16:847-58.

Pineles D, Valente A, Warren B, Peterson MG, Lehman TJ, Moorthy LN. Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20:1187-92.

Postal M, Costallat L, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2011;25:1-16.

Rahman A, Isenberg DA. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2008;358:929-39.

Ramirez Gomez LA, Uribe Uribe O, Osio Uribe O, et al. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus* 2008;17:596–604.

Ravelli A, Ruperto N, Martini A. Outcome in juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:568-73.

Rozelle KR, Sibbitt WL Jr, Brooks WM. Structural and neurochemical markers of brain injury in the migraine diathesis of systemic lupus erythematosus. *Cephalalgia* 1998;184:209-15.

Ruperto N, Ravelli A, Murray KJ, Lovell DJ, Andersson-Gare B, Feldman BM et al. Preliminary core sets of measures for disease activity and damage assessment in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1452-9.

Ruth N, German A, Graham TB, Passo M, Ris D, Brunner HI. Diagnosis of childhood-onset lupus neurocognitive impairment in a clinical setting: usefulness of computer based testing and self-report. *Arthritis Rheum* 2006; 54: S688.

Sabbadini MG, Manfredi AA, Bozzolo E, Ferrario L, Rugarli C, Scorza R et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus patients without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus*. 1999;8:11-9.

Santoantonio J, Yazigi L, Sato E. Adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico: um estudo por meio do método de Rorschach. *Psicologia: Teoria e Pesquisa* 2004;20:145-51.

Shucard JL, Parrish J, Shucard DW, McCabe DC, Benedict RH, Ambrus J Jr. Working memory and processing speed deficits in systemic lupus erythematosus as measured by PASAT. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:35-45.

Sibbitt WL Jr, Brandt JR, Johnson CR, Maldonado ME, Patel SR, Ford CC et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29:1536-42.

Sibbitt WL Jr, Haseler L, Griffey RH, Hart B, Sibbitt RR, Matwiyoff N. Analysis of cerebral structural changes in systemic lupus erythematosus by MR proton spectroscopy. *Am J Neurorad* 15;1994:923-8.

Sibbitt WL Jr, Sibbitt RR, Brooks WM. Neuro-imaging in neuropsychiatric SLE. *Arthritis Rheum* 1999;42:2026-38

Siegel M, Lee SL. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1973; 3:1-54.

Silva WV, Figueiredo VLM. Ansiedade infantil e instrumentos de avaliação: uma revisão sistemática. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27:329-35.

Singsen BH. Epidemiology of rheumatic diseases: rheumatic diseases in childhood. *Rheumatic Dis Clin North Am* 1990;16:581-99.

Spinosa MJ, Bandeira M, Liberalesso PB, Vieira SC, Janz Jr LL, Sá EG et al. Clinical, laboratory and neuroimage findings in juvenile systemic lupus erythematosus presenting involvement of the nervous system. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007; 65:433-9.

Spren O, Strauss E. A compendium of neuropsychological test: Administration, norms and commentary. 2<sup>a</sup>ed. New York: Oxford University Press, 1998.

Stichweh D, Arce E, Pascual V. Update on pediatric systemic lupus erythematosus. *Current Opin Rheumatol* 2004;1:577-87.

Stichweh D, Pascual V. Systemic lupus erythematosus in children. *An Pediatr (Barc)* 2005;63:321-9.

Stoll T, Sutcliffe N, Mach J, Klaghofer R, Isenberg DA. Analysis of the relationship between disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus – a 5-year prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1039-44

Stroop JR. Studies of interference in serial verbs reactions. *J Exp Psychol* 1935; 18: 643-62.

Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982; 25:1271-7

Tomietto P, Annese V, D'Agostini S, Venturini P, La Torre G, De Vita S, et al. General and specific factors associated with severity of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;57:1461–72.

Trenerry MR, Crosson B, DeBoe J, Leber WR. Stroop Neuropsychological Screening Test Psychological Assessment. Odessa: Psychological Assessment Resources (PAR), 1989.

Tucker LB, Menon S, Schaller JG et al. Comparison of adult and childhood onset systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1994; 33:s84.

Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology and outcome. *Br J Rheumatol* 1995;34:866-72.

Tucker LB, Uribe AG, Fernandez M et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus* 2008; 17:,314-22.

Tucker LB. Making the diagnosis of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Lupus* 2007;16:546-9.

Turkel SB, Miller JH, Reiff A. Case series: neuropsychiatric symptoms with pediatric systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:482-5.

Varney NR, Alexander B, MacIndoe JH. Reversible steroid dementia in patients without steroid psychosis. *Am J Psychiatry*. 1994; 141:369-72.

Velázquez CR. Lúpus Eritematoso Sistêmico. In: *The Washington manual: Reumatologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. Cap. 12, p. 96-103.

Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus* 2002;11:528-32.

von Scheven E, Bakkaloglu A. What's new in paediatric SLE? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:699-708.

Wathier JL, Dell'aglio DD, Bandeira DR. Análise fatorial do Inventário de Depressão Infantil (CDI) em amostra de jovens brasileiros. *Aval Psicol.* 2008; 7:75-84.

Wekking EM, Nossent JC, van Dam AP, Swaak AJ. Cognitive and emotional disturbances in systemic lupus erythematosus. *Psychother Psychosom* 1991;55:126–31.

Williams TS, Aranow C, Ross GS, Barsdorf A, Imundo LF, Eichenfield AH et al. Neurocognitive impairment in childhood-onset systemic lupus erythematosus: measurements issues in diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63:1178-87.

Wilson HA, Winfield JB, Lahita RG, Koffler D. Association of IgG anti-brain antibodies with central nervous system dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979;22:458–62.

Yee CS, Farewell VT, Isenberg DA, Griffiths B, Teh LS, Bruce IN, et al. The use of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 to define active disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:982-8.

Yu HH, Lee JH, Wang LC, Yang YH, Chiang BL. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: A 20-year study. *Lupus* 2006;15:651–7.



