

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**JÉSSICA SAINÇA RODRIGUES**

**Avaliação de transtorno cognitivo em paciente com Doença de  
Sjögren na população brasileira: estudo epidemiológico na cidade  
de Ribeirão Preto**

**RIBEIRÃO PRETO  
2023**

**JÉSSICA SAINÇA RODRIGUES**

**Avaliação de transtorno cognitivo em paciente com Doença de Sjögren na população brasileira: estudo epidemiológico na cidade de Ribeirão Preto**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Neurologia e Neurociências Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Doenças Crônico-Degenerativas e Imuno-Mediadas do Sistema Nervoso

Orientadora: Prof. Dra. Vanessa Daccach Marques

**RIBEIRÃO PRETO  
2023**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Rodrigues, JS.

**Avaliação de transtorno cognitivo em paciente com Doença de Sjögren na população brasileira: estudo epidemiológico na cidade de Ribeirão Preto, 2023.**

48 p.; il.; 30 cm

Dissertação de mestrado profissional apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Área de concentração: Doenças Crônico-Degenerativas e Imunomediadas do Sistema Nervoso.

Orientadora: Profa. Dra. Vanessa Daccach Marques

1. Doença de Sjögren 2. Síndrome de Sjögren primária 3. Transtorno Cognitivo

AUTORA: JÉSSICA SAINÇA RODRIGUES

Título: Avaliação de transtorno cognitivo em paciente com Doença de Sjögren na população brasileira: estudo epidemiológico na cidade de Ribeirão Preto

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Neurologia e Neurociências Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Doenças Crônico-Degenerativas e Imuno-Mediadas do Sistema Nervoso

Aprovado em:

**BANCA EXAMINADORA**

Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## **AGRADECIMENTOS**

Às Professoras Doutoras Vanessa Daccach Marques e Fabíola Reis Oliveira, minha orientadora e coorientadora, respectivamente, que me proporcionaram aprofundar sobre o assunto e desenvolver um conhecimento pouco explorado.

O presente estudo foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

“Ninguém é tão grande que não possa aprender,  
nem tão pequeno que não possa ensinar”.

Esopo

## RESUMO

Rodrigues, JS. **Avaliação de transtorno cognitivo em paciente com Doença de Sjögren na população brasileira: estudo epidemiológico na cidade de Ribeirão Preto. 2023. 48f. Manuscrito (Mestrado)** – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2023.

**Introdução:** A doença de Sjögren (DSj) é uma das doenças reumatológicas inflamatórias autoimunes mais comuns. Um terço dos pacientes pode apresentar envolvimento extraglandular, sendo que a manifestação de sintomas neurológicos consiste em uma das mais frequentes. Pode-se dividir as manifestações neurológicas da DSj em acometimento periférico e de sistema nervoso central (SNC). Dentre os sintomas do SNC, a queixa de disfunção cognitiva possui alta prevalência.

**Objetivos:** Compreender se há de fato acometimento cognitivo nesta população e propor uma bateria de testes de avaliação para uso na prática clínica.

**Métodos:** Estudo prospectivo, observacional, incluindo paciente com DSj que preenchem os critérios de classificação ACR-EULAR 2016, e frequentam o ambulatório de colagenoses do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto-SP, com idade entre 18 e 65 anos. Estes pacientes foram submetidos a aplicação de uma bateria de testes de avaliação cognitiva e métricas de atividade de doença (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index - ESSDAI). Outro grupo (controle), composto de acompanhantes dos pacientes durante a consulta médica no ambulatório de colagenoses, também foi submetido a mesma bateria de teste cognitivo.

**Resultados:** Setenta e cinco pacientes com DSj participaram deste estudo com 30 controles. Os grupos foram ajustados para as variáveis sexo e escolaridade. O MoCA mostrou-se alterado em 77,3% dos pacientes, além das fases de Cópia e Codificação com esforço no teste de 3P3F indicando disfunção subcortical cognitiva, semelhante aos dados encontrados na literatura.

**Conclusão:** Os dados obtidos comprovam a necessidade de inclusão da avaliação cognitiva como parte obrigatória do exame clínico nestes pacientes, mesmo na ausência de queixas.

**Palavras-chave:** Doença de Sjögren, Síndrome de Sjögren primária, transtorno cognitivo.

## ABSTRACT

Rodrigues, JS. **Assessment of cognitive disorders in patients with Sjögren's disease in the Brazilian population: epidemiological study in the city of Ribeirão Preto.** Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, 2023.

**Backgrounds:** Sjögren's disease (SjD) is one of the most common autoimmune inflammatory rheumatological diseases. One third of patients may present extraglandular involvement, with the manifestation of neurological symptoms being one of the most frequent. The neurological manifestations of SjD can be divided into peripheral and central nervous system (CNS) involvement. Among CNS symptoms, the complaint of cognitive dysfunction has a high prevalence.

**Objectives:** To understand whether there is indeed cognitive impairment in this population and to propose a battery of assessment tests for use in clinical practice.

**Methods:** Prospective, observational study, including patients with SjD who meet the ACR-EULAR 2016 classification criteria, and attend the collagenosis outpatient clinic at Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto-SP, aged between 18 and 65 years. These patients were subjected to a battery of cognitive assessment tests and disease activity metrics (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index - ESSDAI). Another group (control), composed by patients' companions during the medical consultation at the collagenosis outpatient clinic, was also subjected to the same cognitive test battery.

**Results:** Seventy-five patients with SjD participated in this study with 30 controls. The groups were adjusted for the variables gender and education. MoCA was found to be altered in 77.3% of patients, in addition to the Copy and Coding phases with effort in the 3W3S test, indicating cognitive subcortical dysfunction, similar to the data found in the literature.

**Conclusion:** The data obtained prove the need to include cognitive assessment as a mandatory part of the clinical examination in these patients, even in the absence of complaints.

**Key words:** Sjögren's disease, primary Sjögren's syndrome, cognitive disorder.

# LISTA DE FIGURAS, TABELAS, ESQUEMA E GRÁFICOS

## Lista de Figuras

Figura 1: Formação hipocampal .....	17
Figura 2: “Mini Exame do Estado Mental” (MEEM) .....	25
Figura 3: “Montreal Cognitive Assessment” (MoCA) .....	26
Figura 4: “Symbol Digit Modalities Test” - SDMT.....	27
Figura 5: Teste de Três Palavras Três Figuras – 3P3F .....	28

## Lista de Tabelas

Tabela 1: Critérios Classificatórios para DSj .....	19
Tabela 2: Questionário de Pfeffer .....	23
Tabela 3: Critérios de correção dos estímulos do teste de 3P3F .....	29
Tabela 4: Variáveis epidemiológicas e métricas de doença em pacientes com DSj com e sem comprometimento cognitivo.....	35

## Escala

Escala 1: EULAR SJÖGREN’S SYNDROME PATIENTS REPORTED INDEX (ESSPRI) .....	30
---	----

## Lista de Gráficos

Gráfico 1: Média de idade por grupo .....	32
Gráfico 2: Número de indivíduos por gênero .....	33
Gráfico 3: Anos de escolaridade por grupo .....	34

# SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	12
1.1 DEFINIÇÕES, EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA .....	12
1.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	12
1.2.1 SINTOMAS SECOS.....	12
1.2.2 MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS .....	13
1.2.3 SINTOMAS COGNITIVOS.....	15
1.3 CIRCUITARIA COGNITIVA .....	16
1.4 CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DIAGNÓSTICA DE DSj .....	19
1.5 JUSTIFICATIVA.....	20
2 OBJETIVOS.....	21
2.1 OBJETIVO GERAL .....	21
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
3 PACIENTES, MATERIAL E MÉTODOS .....	22
3.1 PACIENTES E CONTROLES.....	22
3.2 QUESTIONÁRIOS E BATERIA COGNITIVA .....	22
3.3 MÉTODO ESTATÍSTICO.....	31
4 RESULTADOS.....	32
4.1 VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS.....	32
4.1.1 IDADE E SEXO.....	32
4.1.2 ESCOLARIDADE.....	33
4.2 VARIÁVEIS COGNITIVAS.....	34
4.2.1 TESTE DE TRÊS PALAVRAS TRÊS FIGURAS (3P3F) .....	34
4.2.2 “SYMBOL DIGIT MODALITIES TEST” - SDMT.....	34
4.3 DOENTES COM SJÖGREN (SINTOMAS SECOS X SISTÊMICOS) .....	35
5 DISCUSSÃO.....	37
6 CONCLUSÕES.....	39
REFERÊNCIAS .....	40
ANEXO .....	44

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 DEFINIÇÕES, EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A Doença de Sjögren (DSj) é a segunda condição reumatológica autoimune mais comum. Trata-se de uma doença crônica de progressão lenta, a qual afeta através de infiltrado linfocitário as glândulas exócrinas, acarretando a sua disfunção e destruição<sup>1</sup>. As glândulas mais acometidas são as salivares e as lacrimais originando os sintomas secos, além de um amplo espectro de manifestações sistêmicas<sup>2</sup>. Pode ser classificada como doença de Sjögren (na sua forma primária) ou como doença de Sjögren associada, a depender se ocorre isoladamente ou em sobreposição com outras doenças autoimunes sistêmicas, como o lúpus eritematoso sistêmico, a artrite reumatoide e a esclerose sistêmica<sup>3</sup>.

A doença afeta principalmente mulheres entre a quarta e a quinta décadas de vida, em uma proporção de 9 mulheres para cada homem afetado. A prevalência é em torno de 1,9 a 3,0% da população idosa<sup>4,3</sup>.

A fisiopatologia desta doença é o resultado da resposta do sistema imune ativado em células alvo epiteliais em indivíduos geneticamente susceptíveis quando expostos a determinados fatores ambientais. Estudos recentes revelam que pacientes com manifestações extraglandulares têm maior expressão de genes relacionados com resposta imune inata (apoptose, receptores *Toll-Like* - TLR e sinalização de interferons) e adaptativa (ativando células T e B), enquanto pacientes com acometimento exclusivo glandular, onde predominam sintomas secos e fadiga, tiveram maior expressão gênica relacionada à percepção sensitiva e de dor, com menor processo inflamatório sistêmico<sup>2</sup>.

### 1.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

#### 1.2.1 SINTOMAS SECOS

O envolvimento glandular é a principal característica da DSj,

causando a síndrome *sicca*, pelo ressecamento ocular (xeroftalmia) e bucal (xerostomia). Em estudo de revisão revelou-se que 94% dos pacientes apresentam sintomas de olho seco e/ou boca seca ao diagnóstico, enquanto 30% apresentam comprometimento uni ou bilateral das glândulas parótidas, com aumento recorrente ou persistente. Estes sintomas de “olhos secos” podem vir relatados pelos pacientes como sensação de areia nos olhos, desconforto ocular, fotossensibilidade e intolerância a lentes de contato. Marcadores clássicos de dano ocular, apoiados pelos critérios de classificação diagnóstica da DSj, consistem na medida de escoamento da lágrima, o teste de Schirmer, e coloração da córnea/conjuntiva. Enquanto o sintoma de boca seca está intimamente relacionado a saúde bucal suportando a ligação de baixo fluxo salivar com aumento do risco de cárie dentária e candidose oral em paciente com DSj, além de maior prevalência em formação de placas e sangramento gengival por doença periodontal<sup>5,1</sup>. Nariz seco, tosse seca, pele seca também são observados, além da *secura vaginal* causando *dispareunia*<sup>1</sup>.

### 1.2.2 MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS

As manifestações extraglandulares representam um desafio clínico em pacientes com DSj devido a heterogeneidade das apresentações clínicas. Embora muitas destas sejam, geralmente, leves e não afetem o prognóstico do paciente, algumas podem levar a um impacto relevante no curso da doença além da qualidade de vida do paciente<sup>5</sup>.

Fadiga é o sintoma mais proeminente e mais incapacitante na maioria dos casos de DSj. Artralgia é outro sintoma bastante comum e geralmente a artrite gerada é não-erosiva e não-deformante. Demais sistemas afetados são: cutâneo, respiratório, renal, muscular, hematológico e neurológico. Fenômeno de Raynaud, púrpura e erupções vasculíticas são observados no sistema cutâneo. O envolvimento respiratório inclui trato respiratório superior, doenças das grandes e pequenas vias aéreas, e parênquima pulmonar. A pneumonite intersticial linfocítica está frequentemente associada à DSj<sup>1</sup>.

Já a nefrite túbulo-intersticial pode causar acidose tubular renal, diabetes insípido nefrogênico e hipocalcemia sintomática. Disfagia, náuseas, dor epigástrica e dispepsia são comuns. Pericardite e doença miocárdica podem

ocorrer, embora sejam manifestações mais raras. Mulheres com anticorpos anti-Ro/SS-A sérico correm o risco de terem bebês com lupus neonatal, acarretando bloqueio cardíaco congênito<sup>1</sup>.

O risco de linfoma é acentuadamente alto em paciente com DSj, variando entre 5 e 10% em diversas casuísticas como na de Theander e colaboradores<sup>6</sup>, principalmente naqueles indivíduos com desregulação mais expressivas do sistema imune. Marcadores de risco para o desenvolvimento de linfoma são linfopenia, consumo de complemento, hipergamaglobulinemia, presença de crioglobulinemia, linfadenopatia, vasculite cutânea e persistente aumento da glândula salivar<sup>1</sup>.

Em 25-60% da totalidade dos casos, os sintomas neurológicos podem preceder o diagnóstico de DSj em uma média de 2 anos. Nos demais, a apresentação neurológica aparece 6-8 anos após serem diagnosticados com a síndrome sicca<sup>7</sup>. O acometimento neurológico representa de 10 a 60% dos casos com manifestação extraglandular, sendo o envolvimento do sistema nervoso periférico (SNP) o mais frequente. Neuropatias sensoriais puras, em particular as neuropatias de fibras finas e as ganglionopatias têm sido descritas como características da doença<sup>5</sup>.

Dentre as manifestações neurológicas da DSj é possível subdividi-las em: acometimento periférico e de sistema nervoso central (SNC), sendo que acometimento do SNC é muito menos frequente (< 25% dos pacientes). Entre eles tem-se sinais e sintomas focais como epilepsia, quadros desmielinizantes semelhantes a esclerose múltipla (EM-símile), transtornos do movimento, mielite transversa, neurite óptica e pseudotumor cerebral; e síndromes difusas como encefalite, meningite, transtornos cognitivos e psiquiátricos. O acometimento da periferia e do SNC em conjunto também é possível, assim como manifestações de disautonomia<sup>8</sup>.

Ao falar de sinais e sintomas do SNC, observa-se uma alta prevalência dos sintomas cognitivos nestes pacientes. Na sua grande maioria são sintomas cognitivos leves, denominados como “brain-fog”. Este último representa uma ampla gama de dificuldades cognitivas como amnésia, prejuízo na fluência verbal, redução na capacidade de concentração, principalmente na presença de distratores<sup>9</sup>.

### 1.2.3 SINTOMAS COGNITIVOS

Uma série de estudos analisaram o comportamento do prejuízo cognitivo. Dziadkowiak et al. avaliaram 30 pacientes com DSj, em um estudo caso-controle, e descobriram que o comprometimento cognitivo se correlacionou com a duração da doença e com a gravidade das alterações inflamatórias. Na análise populacional em Taiwan, *National Health Insurance Research Database* (NHIRD), Lin et al. constataram que entre 4.756 pacientes com DSj 238 tinham demência. Em outro estudo: Yoshikawa et al. avaliaram uma coorte de 20 pacientes com DSj e transtorno cognitivo e revelaram que 12 pacientes foram afetados por demência (quatro por tipo de Alzheimer, seis por demência vascular, um por demência mista, um por hidrocefalia de pressão normal), e oito por transtorno cognitivo leve<sup>10</sup>.

O transtorno cognitivo mais comumente encontrado é pela falta de atenção e concentração, por déficits de memória e lentidão cognitiva, sugerindo um tipo subcortical de disfunção cognitiva<sup>11</sup>. Segal et al. estudou 39 pacientes com DSj, sendo vinte com queixa cognitiva, e encontrou prejuízo no processamento da velocidade psicomotora e do raciocínio verbal ao comparar com o grupo controle<sup>4</sup>. No estudo de Malinow et al. foram analisados com bateria cognitiva 16 pacientes com DSj e 7 apresentaram comprometimento cognitivo leve, principalmente da função atenção<sup>12</sup>. Lafitte et al. testaram 36 pacientes com DSj e encontrou comprometimento cognitivo com disfunção executiva e déficit de atenção em oito deles. O comprometimento cognitivo não foi atribuído a transtorno de humor ou anormalidades de neuroimagem<sup>13</sup>. Por fim, Mataró et al. avaliou 15 pacientes e evidenciou comprometimento cognitivo relacionado à memória e funcionamento do lobo frontal em sete deles<sup>14</sup>.

Lauvsnes et al. estudaram o papel patogênico potencial dos anticorpos contra o subtipo NR-2 dos receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), que são considerados importante para a memória, aprendizagem e humor. Os receptores NR2 estão distribuídos por todo o cérebro, porém mais concentrados no hipocampo. Os autores demonstraram que transtornos cognitivo e de humor como depressão ocorreram com mais frequência em pacientes DSj com anticorpos anti-NR2 do que em pacientes DSj sem eles<sup>12</sup>.

Existe uma associação inferida nos pacientes com DSj que

apresentam queixas cognitivas com uma presença significativa de anticorpos anti-NR2 e com atrofia hipocampal<sup>13</sup>.

### 1.3 CIRCUITARIA COGNITIVA

Essa estrutura, o hipocampo, integrante do sistema límbico, está envolvido direta ou indiretamente em funções como olfação, memória, emoções e impulsos, no sistema nervoso autonômico e no controle neuroendocrinológico, além de homeostasia. Dentre estas funções, a consolidação da memória é uma das mais fascinantes e importantes funções do cérebro. A formação hipocampal compreende o giro dentado, o hipocampo e o subículo. O termo hipocampo, por sua vez, pode referir-se a estes três componentes. Esta estrutura tem diferentes setores celulares piramidais chamados de CA (corno de Ammon) de 1 a 4, sendo que CA4 encontra-se dentro do hilo do giro dentado, CA3 é adjacente a CA4, CA2 vem a seguir e CA1 é a porção mais próxima ao subículo. As células granulares do giro dentado fazem sinapses nos dendritos das células piramidais de CA3. Os axônios das células piramidais CA3 e CA1 deixam a formação hipocampal para o fórnice, através do fórnice a informação percorre todo circuito de Papez, regressando aos neurônios nas camadas mais profundas do córtex entorrinal, completando o loop<sup>15</sup>. Figura 1 mostra estruturas internas do hipocampo.

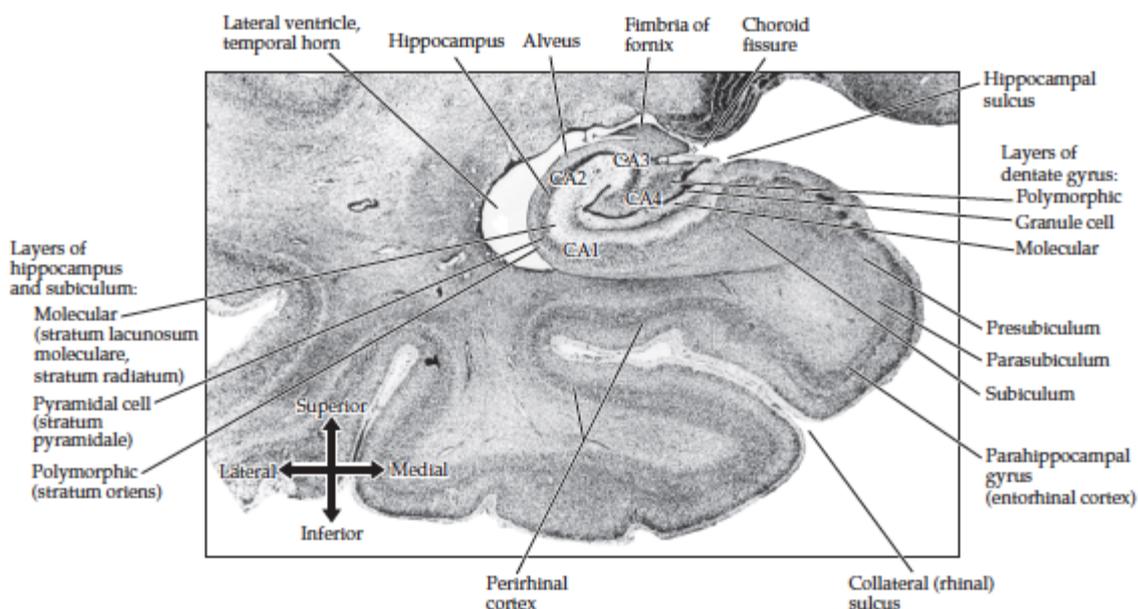


Figura 1 – Formação hipocampal, suas estruturas internas e áreas correlacionadas do sistema límbico (Blumenfeld, 2010).

O circuito de Papez começa com fibras decorrentes do subículo da formação hipocampal, que adentram o fórnice e percorrem até atingir os núcleos mamilares medial e lateral. O núcleo mamilar medial, em seguida, se projeta através do trato mamilotalâmico para o núcleo anterior do tálamo. Desta estrutura do tálamo se projeta à capsula interna e então o giro do cíngulo. Concluindo, uma via subjacente ao giro do cíngulo denominado feixe cingulado passa do córtex do cíngulo ao giro parahipocampal. Do giro parahipocampal continuam para o córtex entorrinal seguido da formação hipocampal. As informações adquiridas percorrem esta via por vários meses até atingir o córtex de associação e sistema paralímbico, em média após um ano<sup>15</sup>.

Apesar da memória ser um dos domínios cognitivos, este não é o único. Temos outros domínios como: atenção, funções executivas, linguagem, habilidades visuoespaciais, habilidades visuoperceptivas, entre outros. Com a aquisição das imagens funcionais, seja através da ressonância magnética funcional ou da tomografia por emissão de pósitrons, permitiu-se analisar processos cognitivos. A atenção é um fator que influencia o foco e o escopo da percepção consciente. Com base em paciente com déficit de atenção, Michael Posner e colaboradores confirmaram que regiões dos lobos frontal e parietal contribuem para o controle deste domínio. A imagem funcional revelou dois tipos

de atenção, a passiva e a ativa, as quais recrutam diferentes subáreas do encéfalo. Durante a atenção ativa ou voluntária, regiões parietais (dentro do sulco intraparietal) e frontais (campos oculares frontais) estão em funcionamento. Outras áreas encefálicas por sua vez, como por exemplo a amígdala, tornam-se ativa quando a atenção é redirecionada mediante a uma emoção<sup>16</sup>.

Já o córtex pré-frontal dorsolateral é importante para o controle executivo do comportamento. Em 1868, o médico John Harlow descreveu pela primeira vez esta função através do relato do seu paciente Phineas Gage, o qual era “um homem de negócios astuto e inteligente, muito enérgico e persistente na execução de todos os seus planos de ação”, porém devido a uma lesão nesta região por uma haste de ferro se tornou uma pessoa completamente diferente. Na descrição dessa disfunção, conta-se de indivíduos incapazes de viajar sozinhos, pois embarcarão em qualquer ônibus que aparecer; capazes de preparar um prato se utilizar uma receita conhecida, porém incapazes de seguir receitas novas; que ao saírem para realizar uma compra de supermercado, poderão demorar horas, já que ao esbarrarem com um colega poderão ficar conversando e se esquecerem completamente do que iriam fazer. As emoções nestes indivíduos geram um afeto embotado, caracterizado por indiferença, além de comportamento primitivo, por ausência da inibição. Todas estas habilidades cognitivas, porém, dependem de uma circuitaria cortical (córtex pré-frontal dorsolateral) comunicando com estruturas subcorticais como os núcleos da base e núcleos talâmicos, em especial o núcleo dorsomedial<sup>16</sup>.

O domínio linguagem, que possui como função cerebral utilizar elementos verbais e gráficos na comunicação, tem sua localização anatômica na área perisilviana. Ela é dominante no hemisfério esquerdo, mesmo em canhotos, enquanto o hemisfério direito é responsável por aspectos paralinguísticos. Esta rede é composta basicamente por dois polos, um anterior, articulatorio-sintático, e um posterior, léxico-semântico. A área de Broca, polo anterior, está localizada na região posterior do giro frontal inferior esquerdo, enquanto a área de Wernicke, polo posterior, está localizada na região posterior do giro temporal superior esquerdo. Além destes dois polos, temos o fascículo arqueado que comunica um ponto a outro<sup>16</sup>.

#### 1.4 CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DIAGNÓSTICA DE DSj

Atualmente, os critérios que apoiam o diagnóstico de DSj consistem em uma combinação de achados clínicos, histológicos e imunológicos. Pelos critérios de classificação propostos pelo American-European Consensus Group para síndrome de Sjögren de 2002, vide tabela 1, e pelo American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) de 2016<sup>17 e 18</sup>:

Tabela 1: Critérios Classificatórios para DSj

<b>I. Sintomas oculares</b> → resposta positiva a pelo menos 1 das perguntas abaixo:
a. Você apresenta diariamente desconforto ocular persistente por mais de 3 meses?
b. Você apresenta sensação recorrente de areia ou prurido nos olhos?
c. Você usa lubrificantes oculares por mais de 3 vezes durante o dia?
<b>II. Sintomas orais</b> → resposta positiva a pelo menos 1 das perguntas abaixo:
a. Você apresenta uma sensação de boca seca diariamente por mais de 3 meses?
b. Você apresenta hipertrofia de glândulas salivares recorrente ou persistente na idade adulta?
c. Você necessita beber líquidos para ingerir alimentos secos?
<b>III. Sinais oculares</b> → resultado positivo em pelo menos 1 dos seguintes testes:
a. Teste de Schirmer sem anestesia ( $\leq 5$ mm em 5 min)
b. Escore de Rosa Bengala ou outro escore de olho seco ( $\geq 4$ de acordo com o sistema de van Bijsterveld)
<b>IV. Histopatologia</b>
a. Biópsia de glândula salivar menor obtida de mucosa aparentemente normal mostrando sialoadenite focal linfocítica com um escore focal $\geq 1$ , definido como um número de focos linfocíticos (que estão adjacentes ao ácino glândulas contendo ao menos 50 linfócitos) para cada 4 mm <sup>2</sup> de tecido glândular
<b>V. Testes para envolvimento de glândulas salivares</b> → resultado positivo em 1 dos seguintes testes:
a. Baixo fluxo salivar sem estimulação prévia ( $\leq 1,5$ mL em 15 min)
b. Sialografia mostrando sialectasias difusas (padrão pontilhado, cavitário ou destrutivo), na ausência de obstrução dos ductos maiores
c. Cintilografia de parótidas Tc99 demonstrando retardo de captação, concentração ou excreção do radiofármaco
<b>VI. Auto-anticorpos</b>
a. Anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B ou ambos

Para se classificar como DSj o paciente deverá possuir 3 dos 4 critérios objetivos (III, IV, V ou VI); ou 4 do total dos 6 critérios descritos acima, sendo obrigatório a presença dos itens IV (histopatologia) ou VI (autoanticorpos)<sup>5</sup>. Outra forma de classificar os pacientes é através do critério desenvolvido pelo Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology* - ACR) e pela Liga Europeia Contra o Reumatismo (*European League Against Rheumatism* - EULAR) para DSj 2016, que se baseia na soma de 5 itens: positividade para anticorpos anti-Ro/SS-A e sialadenite linfocítica

focal com escore focal  $\geq 1$  foco/mm<sup>2</sup>, cada um com pontuação de 3; um escore de coloração ocular anormal  $\geq 5$  (ou escore de ceratite de van Bijsterveld  $\geq 4$ ), um teste de Schirmer  $\leq 5$ mm/5min e um fluxo salivar não estimulado  $\leq 0,1$  mL/min, cada um pontuando 1. Indivíduos com sinais ou sintomas sugestivos de Doença de Sjögren que possuem pontuação total  $\geq 4$  para os itens acima, atendem aos critérios para DSj<sup>18</sup>.

### 1.5 JUSTIFICATIVA

A importância de estudar o transtorno cognitivo em paciente com Doença de Sjögren consiste no fato que o envolvimento do sistema nervoso nesta população é considerado um fator de mau prognóstico, e os sintomas cognitivos em questão podem afetar a qualidade de vida e são frequentemente negligenciados nas consultas médicas.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar se há comprometimento cognitivo em uma população não idosa de pacientes com Doença de Sjögren, em seguimento no ambulatório de colagenoses do Hospital das Clínicas da FMRP-USP. Além de propor uma bateria de testes de avaliação cognitiva para uso na prática clínica.

### 2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- a) Determinar comparativo das variáveis demográficas (idade, sexo, escolaridade) entre o grupo de doentes e controle,
- b) Determinar se há divergência na bateria neuropsicológica entre o grupo de doentes e controle,
- c) Determinar se há divergência na bateria neuropsicológica entre os grupos de doentes (sintomas secos puro x sintomas sistêmicos).

### 3 PACIENTES, MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 PACIENTES E CONTROLES

Pacientes com DSj com idade entre 18 e 65 anos foram recrutados no ambulatório de colagenoses do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto-SP no período de junho de 2021 a fevereiro de 2022, concordando com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Estes indivíduos preencheram os critérios diagnósticos para DSj do Colégio Americano de Reumatologia e da Liga Europeia contra o Reumatismo - EULAR 2016.

Indivíduos sem doenças autoimunes, pareados para sexo e idade, foram também recrutados para servirem de controles. Estes consistiam em acompanhantes dos pacientes que frequentavam o ambulatório de colagenoses e concordaram em participar e assinar o consentimento informado. O objetivo de selecionar tais indivíduos foi de compor um grupo controle em nível social, econômico e de escolaridade similar com o grupo estudado.

Critérios de exclusão: foram excluídos todos os sujeitos, pacientes ou controles, que tinham comorbidades sabidamente associadas a comprometimento cognitivo: abuso de álcool, histórico de convulsões, traumatismo cranioencefálico, deficiência hormonal ou carencial, histórico de acometimento do SNC (por exemplo indivíduos com esclerose mesial temporal, esclerose múltipla e neuromielite óptica); distúrbios visuais e auditivos que impedissem a realização dos testes. A DSj é comum em mulheres idosas, fator comum com outras demências. Mediante este dado, este estudo teve o cuidado de excluir indivíduos com idade acima de 65 anos nos dois grupos.

Um critério de exclusão aplicado ao grupo controle foi a não obtenção de escore mínimo para a escolaridade de acordo com os escores normativos empregados no país para o teste de rastreio mini exame do estado mental (MEEM)<sup>19</sup>. A intenção era utilizar controles sem alterações cognitivas.

#### 3.2 QUESTIONÁRIOS E BATERIA COGNITIVA

Os sujeitos selecionados foram submetidos a um questionário

epidemiológico e referente à doença, com dados como idade, gênero, raça, escolaridade, ocupação, estado civil, data do primeiro sintoma da Doença de Sjögren; além de uma bateria cognitiva, métricas para atividade de doença e avaliação de funcionalidade de Pfeffer<sup>20</sup>, esta última aplicada junto ao acompanhante quando presente, simultâneo à avaliação do paciente, ou, posteriormente, por telefone quando paciente desacompanhado em consulta médica, vide a seguir o questionário na tabela 2.

Tabela 2 – Questionário de Pfeffer:

<b>Anote a pontuação como segue:</b>	
Sim, é capaz	0
Nunca o fez, mas poderia fazer agora	0
Com alguma dificuldade, mas faz	1
Nuca fez e teria dificuldade agora	1
Necessita de ajuda	2
Não é capaz	3

1. (SUJEITO) é capaz de cuidar do seu próprio dinheiro?
2. (SUJEITO) é capaz de fazer as compras sozinho (por exemplo de comida e roupa)?
3. (SUJEITO) é capaz de esquentar água para café ou chá e apagar o fogo?
4. (SUJEITO) é capaz de preparar comida?
5. (SUJEITO) é capaz de manter-se a par dos acontecimentos e do que se passa na vizinhança?
6. (SUJEITO) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de radio, televisão ou um artigo do jornal?
7. (SUJEITO) é capaz de lembrar de compromissos e acontecimentos familiares?
8. (SUJEITO) é capaz de cuidar de seus próprios medicamentos?
9. (SUJEITO) é capaz de andar pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?
10. (SUJEITO) é capaz de ficar sozinho (a) em casa sem problemas?

Estes questionários foram aplicados por médica neurologista no grupo de paciente com DSj e por neuropsicóloga no grupo controle. As pesquisadoras passaram por um processo de capacitação antes de iniciar a

aplicação da bateria. O local de aplicação dos testes foi em sala reservada no período em que os pacientes e acompanhantes estariam em espera para suas consultas no ambulatório de colagenoses do Hospital das Clínicas da FMRP-USP entre junho de 2021 e fevereiro de 2022.

A bateria neuropsicológica foi idêntica nos dois grupos, exceto no teste de rastreio aplicado em que foi usado “Mini Exame do Estado Mental” (MEEM)<sup>21</sup> no grupo controle e o “Montreal Cognitive Assessment” (MoCA)<sup>22</sup> no grupo de pacientes com DSj, ambos os testes com valores normativos bem estabelecidos na literatura e a adoção de um teste de rastreio mais rápido no grupo controle foi com o objetivo de já se excluir os indivíduos onde houvesse escores menores que os normativos para a escolaridade.

O MEEM consiste, como já mencionado, em um rastreio cognitivo que possui como objetivo avaliar onze tarefas agrupadas em sete categorias: orientação, memória imediata e evocação, atenção e memória operacional, linguagem e habilidades visuoespaciais. É uma escala simples de usar e pode ser aplicada em 5-10 minutos. O escore varia de um mínimo de 0 até um máximo de 30 pontos. Enquanto o MoCA avalia um maior número de domínios cognitivos, por incluir as funções executivas e um teste de memória tardia mais complexo com uma lista de cinco palavras enquanto no MEEM são apenas de três. São 13 tarefas com escore variando também entre 0 e 30 pontos. Nas figuras 2 e 3 a seguir estão ilustrados estes dois testes de rastreio:

Figura 2 - "Mini Exame do Estado Mental" (MEEM)

Pontuações máximas	Pontuações máximas
<p><b>Orientação Temporal Espacial</b></p> <p>1. Qual é o (a) Dia da semana?__ 1  Dia do mês? _____ 1  Mês? _____ 1  Ano? _____ 1  Hora aproximada? ___ 1</p> <p>2. Onde estamos?</p> <p>Local? _____ 1  Instituição (casa, rua)? ___ 1  Bairro? _____ 1  Cidade? _____ 1  Estado? _____ 1</p>	<p><b>Linguagem</b></p> <p>5. Aponte para um lápis e um relógio. Faça o paciente dizer o nome desses objetos conforme você os aponta _____ 2</p> <p>6. Faça o paciente. Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá". _____ 1</p> <hr/> <p>7. Faça o paciente seguir o comando de 3 estágios. "Pegue o papel com a mão direita. Dobre o papel ao meio. Coloque o papel na mesa". _____ 3</p> <p>8. Faça o paciente ler e obedecer ao seguinte: <b>FECHE OS OLHOS.</b> _____ 1</p> <p>09. Faça o paciente escrever uma frase de sua própria autoria. (A frase deve conter um sujeito e um objeto e fazer sentido). <b>(Ignore erros de ortografia ao marcar o ponto)</b> _____ 1</p>
<p><b>Registros</b></p> <p>1. Mencione 3 palavras levando 1 segundo para cada uma. Peça ao paciente para repetir as 3 palavras que você mencionou. Estabeleça um ponto para cada resposta correta.  -Vaso, carro, tijolo _____ 3</p>	<p>10. Copie o desenho abaixo. Estabeleça um ponto se todos os lados e ângulos forem preservados e se os lados da interseção formarem um quadrilátero. _____ 1</p>
<p><b>3. Atenção e cálculo</b></p> <p>Sete seriado (<math>100-7=93-7=86-7=79-7=72-7=65</math>). Estabeleça um ponto para cada resposta correta. Interrompa a cada cinco respostas. Ou soletrar a palavra MUNDO de trás para frente. _____ 5</p>	
<p><b>4. Lembranças (memória de evocação)</b></p> <p>Pergunte o nome das 3 palavras aprendidas na questão 2. Estabeleça um ponto para cada resposta correta. _____ 3</p>	

Figura 3 - "Montreal Cognitive Assessment" (MoCA)

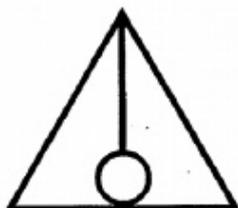
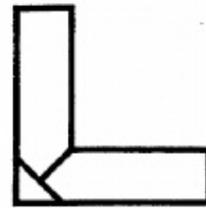
**MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)** Nome: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
**Versão Experimental Brasileira** Escolaridade: \_\_\_\_\_ Data de avaliação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Sexo: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		Copiar o cubo		Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)		Pontos						
				<input type="checkbox"/> Contorno <input type="checkbox"/> Números <input type="checkbox"/> Ponteiros		__5						
NOMEAÇÃO												
						__3						
MEMÓRIA												
Leia a lista de palavras, O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas. Evocar após 5 minutos.			Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Sem Pontuação				
14 tentativa												
24 tentativa												
ATENÇÃO												
Leia a sequência de números (1 número por segundo)		O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta		<input type="checkbox"/> 2 1 8 5 4		__2						
		O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta		<input type="checkbox"/> 7 4 2								
Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.												
<input type="checkbox"/> FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB												
Subtração de 7 começando pelo 100 <input type="checkbox"/> 93 <input type="checkbox"/> 86 <input type="checkbox"/> 79 <input type="checkbox"/> 72 <input type="checkbox"/> 65												
4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto												
LINGUAGEM												
Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje.		<input type="checkbox"/>		O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala.		__2						
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). <input type="checkbox"/> _____ (N ≥ 11 palavras)												
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). <input type="checkbox"/> _____ (N ≥ 11 palavras)												
ABSTRAÇÃO												
Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta		<input type="checkbox"/> trem - bicicleta		<input type="checkbox"/> relógio - régua		__2						
EVOCAÇÃO TARDIA												
Deve recordar as palavras SEM PISTAS		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS					
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						
OPCIONAL												
Pista de categoria												
Pista de múltipla escolha												
ORIENTAÇÃO												
<input type="checkbox"/> Dia do mês		<input type="checkbox"/> Mês		<input type="checkbox"/> Ano		<input type="checkbox"/> Dia da semana		<input type="checkbox"/> Lugar		<input type="checkbox"/> Cidade		__6
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmiento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP-SP 2007)							<b>TOTAL</b> Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade		__30			

A bateria de instrumentos de medida cognitiva consistiu em teste modalidade símbolos-dígitos ("Symbol Digit Modalities Test" - SDMT)<sup>23,24</sup> (figura



Figura 5 - Teste de Três Palavras Três Figuras - 3P3F

**DRAMA****BEBIDA****INVERNO**

No SDMT, os números de 1 a 9 são mostrados em uma chave contendo suas respectivas figuras geométricas. É solicitado, portanto, ao examinado que preencha os quadrados vazios pelo número correspondente da figura indicada podendo olhar na chave. A tarefa deverá ser executada na ordem indicada na linha, sem pular os quadrados em branco, e o indivíduo será treinado a parar apenas quando o examinador disser: “pare”, isso irá ocorrer após 90 segundos do início do teste. A pontuação é feita com a somatória das substituições corretas no intervalo de tempo de 90 segundos.

O teste de Três Palavras Três Figuras - 3P3F é constituído por uma sequência de fases. Na primeira o examinado deve copiar em um papel 3 palavras e 3 figuras geométricas aleatórias apresentadas em um papel, sem ser avisado para se lembrar delas (Cópia). Após concluir a aquisição dos 6 estímulos, o teste passa para a fase de Recordação Imediata (ou Codificação sem esforço), ou seja, após a cópia, o sujeito deve reproduzir os estímulos na ausência dos mesmos, recordando-os espontaneamente. A próxima fase é a Codificação com esforço (Tentativas de aprendizagem), aqui é informado ao examinado que ele deverá repetir os estímulos após a exposição por 30 segundos. Nesta etapa do processo é realizado três ensaios de aprendizagem, em que é reapresentado os estímulos e solicitado para reproduzir por 3 vezes. É dado uma pausa no teste de 3P3F por 10 a 15min, neste momento as pesquisadoras aproveitavam para aplicar outros questionários, quando então se

avançava para a fase de Recordação Tardia. Na Recordação Tardia, o examinado tenta reproduzir os 6 estímulos antes de partir para a última fase: o Reconhecimento. No Reconhecimento são apresentados na forma de múltipla-escolha 6 alvos e 6 distratores, em que o indivíduo deverá circular as palavras e figuras que ele copiou. Os critérios de correção dos estímulos das 3P3F estão indicados na tabela 3.

Tabela 3 – Critérios de correção dos estímulos do teste de 3P3F

<b>Estímulo</b>	<b>Critérios</b>	<b>Escore</b>
<b>Figura 1</b>	Triângulo	2
<b>“Triângulo com pêndulo”</b>	Linha vertical entre o vértice do triângulo e o círculo	1
	Círculo sobre ou perto da base do triângulo	1
	Figura em posição correta em relação às outras	1
	“Pedaços de traços sobrando” ou traços desconexos	-1
	TOTAL	5
<b>Figura 2</b>	Meio-círculo acima do retângulo	2
<b>“Cogumelo”</b>	Retângulo verticalmente abaixo do meio-círculo	2
	Figura em posição correta em relação às outras	1
	Retângulo incompleto, arredondado ou na largura do círculo; substituído por um traço	-1
	Meio-círculo arredondado ou oval	-1
	“Pedaços de traços sobrando” ou traços desconexos	-1
	TOTAL	5
<b>Figura 3</b>	Figura bidimensional em forma de L com lados com aproximadamente mesmo comprimento e largura	2
<b>“L”</b>	Triângulo de ângulo reto no canto esquerdo da figura	1
	Linha no canto esquerdo	1
	Figura em posição correta em relação às outras	1
	“Pedaços de traços sobrando” ou traços desconexos	-1
	TOTAL	5
<b>Palavras</b>	Escrita corretamente	4
<b>“Drama”</b>	Incorreta, mas com 4 letras consecutivas corretas	3
<b>“Bebida”</b>	Incorreta, mas com 3 letras consecutivas corretas	2

“Inverno”	Incorreta, mas semanticamente relacionada	1
	Palavras em posição correta em relação às outras	1
	TOTAL de cada palavras	5

Dentre os instrumentos de métricas específicos da DSj aplicamos: o ESSDAI (documento em anexo), índice de atividade de doença na DSj (“EULAR Sjögren’s Syndrome Disease Activity Index”)<sup>26</sup>, que avalia o conjunto de 12 domínios clínicos e laboratoriais de acometimento da doença. Cada domínio é dividido em 3 a 4 níveis de atividade. A pontuação se dá após somatório total, que classifica em leve (< 5), moderada (entre 5 e 15) e alta (maior que 15) em termos de atividade de doença; o ESSPRI, índice subjetivo reportado pelo paciente (“EULAR Sjögren’s Syndrome Patients Reported Index”)<sup>27</sup> consistindo de escalas visuais analógicas para sintomas de secura, fadiga e dor, estas escalas possuem pontuação mínima de 0 (nenhum sintoma) até 10 (pontuação máxima do sintoma) e o resultado é apresentado como média simples entre os valores atribuídos a cada um dos três domínios, escala 1 a seguir.

#### Escala 1: EULAR SJÖGREN’S SYNDROME PATIENTS REPORTED INDEX (ESSPRI)

Seu médico pediu que você respondesse algumas perguntas relacionadas com a sua doença. Para responder as perguntas, favor levar em consideração a gravidade de seus sintomas nas piores fases apenas durante as **duas últimas semanas**.

Por favor, assinale a alternativa que melhor descreve sua resposta.  
Por favor, responda todas as perguntas com atenção.

Exemplo:

Nenhuma dor	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Máximo de dor imaginável					
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

1) O quanto a sua **secura** tem sido grave durante as duas últimas semanas?

Nenhuma secura	<input type="checkbox"/>	Máximo de ressecamento imaginável										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

2) O quanto a sua **fadiga** tem sido grave durante as duas últimas semanas?

Nenhuma fadiga	<input type="checkbox"/>	Máximo de fadiga imaginável										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

3) O quanto a sua **dor** (dores nas juntas ou músculos, nos seus braços ou pernas) tem sido grave

durante as duas últimas semanas?

Nenhuma dor	<input type="checkbox"/>	Máximo de dor imaginável										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

### 3.3 MÉTODO ESTATÍSTICO

A análise estatística foi realizada com auxílio do software *SPSS Statistics*, versão 22.0. Foram efetuados os:

- Método de Análise de Variância (ANOVA) multivariada, para ajuste das variáveis sexo e escolaridade;
- Teste de normalidade Shapiro-Wilks, das variáveis numéricas como idade, escolaridade, tempo de doença, além do ESSDAI e ESSPRI;
- Teste t para amostras independentes, para as variáveis (idade e tempo de doença) que rejeitaram o teste de normalidade;
- Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, para a variável (escolaridade) que rejeitou o teste de normalidade;
- Teste exato do Qui-Quadrado, para as variáveis categóricas (como raça, ocupação e estado civil)

Adotamos como nível de significância  $p < 0,05$ .

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto-SP (nº do parecer 6.322.766).

## 4 RESULTADOS

Um total de 75 pacientes com DSj manifestou interesse em participar do estudo e preencheu os critérios de inclusão, enquanto 30 controles foram captados. O tamanho amostral dos dois grupos não foi similar pois nem todos os pacientes estavam acompanhados durante suas consultas devido às medidas sanitárias restritivas, considerando o fato do estudo ser conduzido no contexto da pandemia por COVID-19. Com o objetivo de verificar a ocorrência de diferenças entre os pacientes com DSj e seus controles, inicialmente comparamos as variáveis demográficas (idade, sexo, escolaridade) de modo a verificar se estes grupos eram equivalentes.

### 4.1 VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS

#### 4.1.1 IDADE E SEXO

Os pacientes com DSj apresentaram média de idade 47,95 ( $\pm$  10,52) anos, estatisticamente similar aos indivíduos controle, 47,31 ( $\pm$  12,89) anos ( $p = 0,80$ ). De forma diversa, o percentual de paciente do sexo feminino foi de 98,7%, significativamente superior ao do grupo controle 70%,  $p < 0,001$ . Vide gráfico 1 e 2.

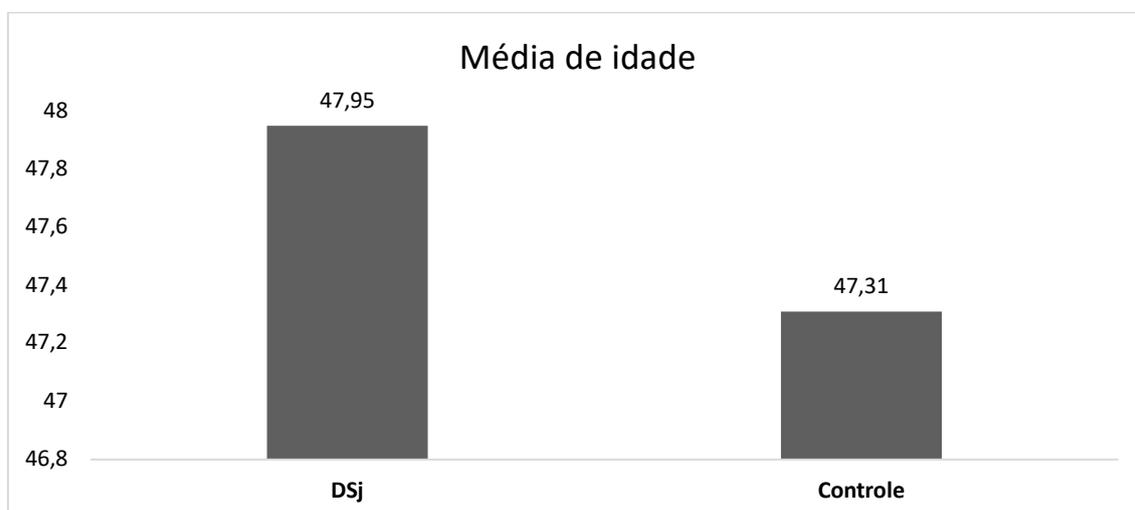


Gráfico 1 – Média de idade por grupo, em anos ( $p = 0,80$ ).

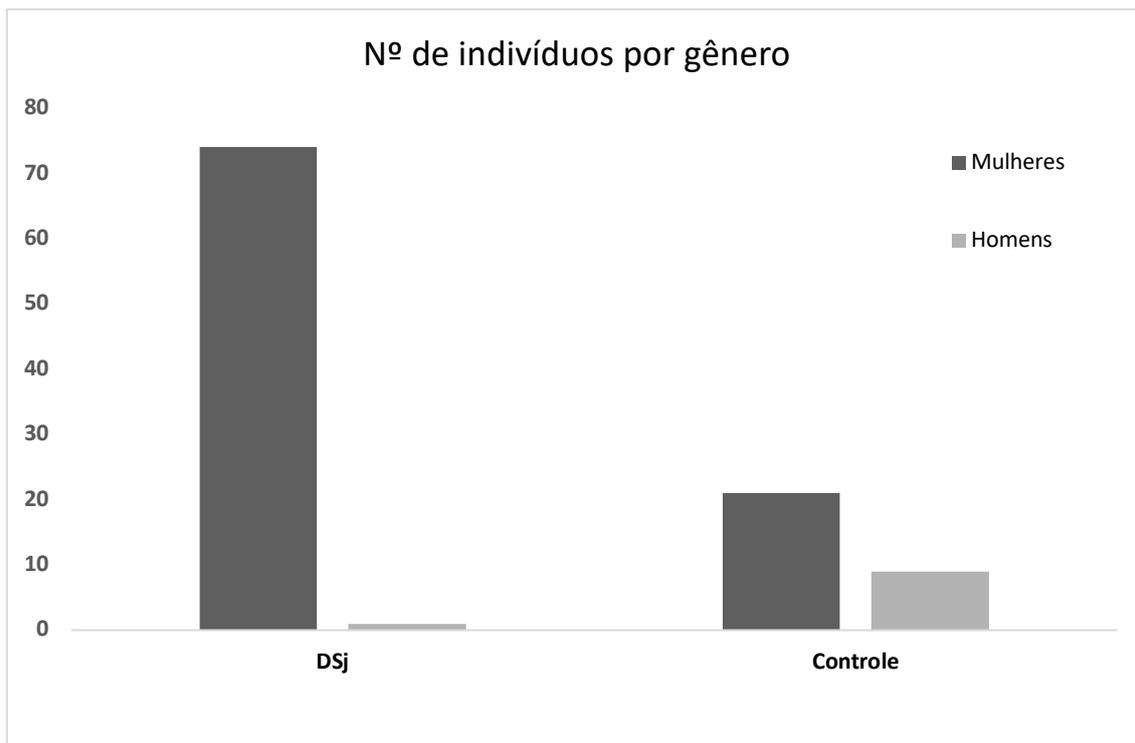


Gráfico 2 – Número de indivíduos por gênero ( $p < 0,001$ ), entre os grupos doença de Sjögren (DSj) e controle.

#### 4.1.2 ESCOLARIDADE

Com relação a escolaridade, a média de número de anos de estudo foi de 9,29 ( $\pm 3,94$ ) no grupo dos doentes e 11,93 ( $\pm 2,81$ ) no grupo controle ( $p < 0,001$ ); vide o gráfico 3.

Como houve diferença significativa entre os grupos para as variáveis escolaridade ( $p < 0,001$ ), com valor superior no grupo controle, e sexo ( $p < 0,001$ ), com percentual de indivíduos do sexo feminino significativamente superior no grupo com a doença, esta comparação foi ajustada e corrigida. Para realizar estes ajustes, aplicamos o método de Análise de Variância (ANOVA) multivariada, inserindo sempre no modelo as variáveis escolaridade e sexo.

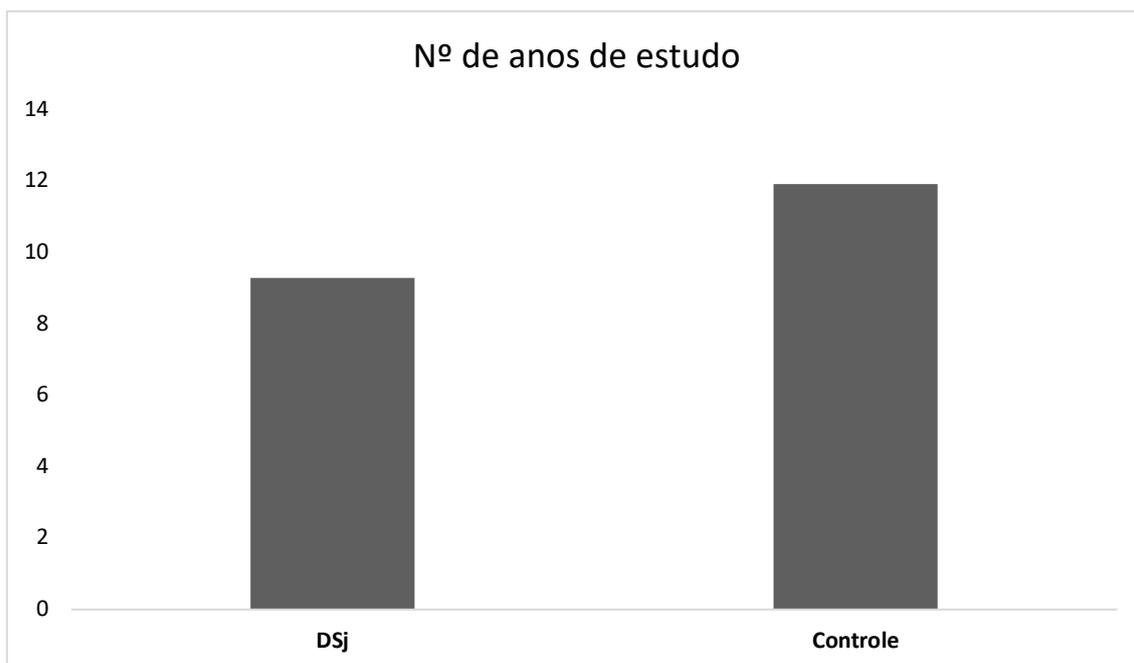


Gráfico 3 – Anos de escolaridade por grupo ( $p < 0,001$ )

## 4.2 VARIÁVEIS COGNITIVAS

### 4.2.1 TESTE DE TRÊS PALAVRAS TRÊS FIGURAS (3P3F)

Quando analisamos cada etapa do teste 3P3F encontramos que houve diferença estatística na fase de Cópia ( $F(1;101) = 5,72$ ;  $p = 0,02^*$ ) e em cada fase da Codificação com esforço com  $p < 0,001$ ;  $p < 0,005$ ; e  $p < 0,02$ , mesmo depois de ajustado por sexo e escolaridade, com o grupo controle apresentando valores superiores; e uma tendência à diferença na fase de Codificação sem esforço ( $F(1;101) = 3,17$ ;  $p = 0,08$ ), embora não significativa, com o grupo controle apresentando valores superiores. Já nas fases de Recordação tardia e Reconhecimento não se observou qualquer diferença estatística entre os grupos, mesmo depois de ajustado por sexo e escolaridade.

### 4.2.2 “SYMBOL DIGIT MODALITIES TEST” – SDMT

Na análise do teste símbolos-dígitos também não foi observada diferença significativa entre pacientes e controles na amostra estudada.

4.3 DOENTES COM SJÖGREN (SINTOMAS SECOS *VERSUS* SISTÊMICOS)

O MoCA mostrou-se alterado em 77,3% dos pacientes com DSj. O valor médio do ESSDAI dessa amostragem de paciente com DSj foi  $5,41 \pm 11,73$  (menor valor 0 – maior valor 27), indicando moderada atividade de doença. A mediana na escala visual analógica para fadiga foi 6, dor 7, e secura 6.

Dados a partir do teste de rastreio cognitivo, apenas no grupo de pacientes com DSj, foram categorizados para variáveis epidemiológicas (idade, raça, ocupação, estado civil e escolaridade) e métricas de atividade e sintomas da doença (ESSDAI e ESSPRI) e estão apresentados na tabela 4.

Tabela 4 – Variáveis epidemiológicas e métricas da doença em pacientes com DSj com e sem comprometimento cognitivo (MoCA  $\leq$  24 e MoCA  $\geq$  25, respectivamente).

<b>Comparação entre pacientes com e sem comprometimento cognitivo</b>					
<b>Variável</b>	<b>N</b>	<b>Percentual</b>	<b>MoCA <math>\leq</math> 24 N (%)</b>	<b>MoCA <math>\geq</math> 25 N (%)</b>	<b>p</b>
<b>Idade (anos)</b>	75		58 (77,3%)	17 (22,7%)	0,9
< 40	17	22,7	12	5	
40-49	18	24	14	4	
50-59	31	41,3	25	6	
60-65	9	12	7	2	
<b>Raça</b>					0,17
Preta	2	2,7	2	0	
Parda	14	18,7	13	1	
Branca	59	78,7	43	16	
Amarela					
Indígena					
<b>Ocupação</b>					0,98
Trabalha	26	34,7	20	6	
Desempregado	7	9,3	6	1	
Aposentado	20	26,7	15	5	
Do lar	21	28	16	5	
Estudante	1	1,3	1	0	
<b>Estado civil</b>					0,70
Casado	52	69,3	39	13	
Solteiro	14	18,7	11	3	
Divorciado	9	12	8	1	
<b>Escolaridade (%)</b>					<b>0,001*</b>
Analfabeto					
1-3 anos	2	2,7	2	0	
9 anos	14	18,7	14	0	
5-8 anos	15	20			
9-11 anos	30	40			
$\geq$ 12 anos	14	18,7	6	8	
< 4 anos	16	21,3	16	0	
$\geq$ 4 anos	59	78,7	42	17	

<b>ESSDAI atual</b>				0,24
Baixa atividade (< 5)	44	58,7	37	7
Moderada atividade (5-15)	23	30,7	16	7
Alta atividade (>15)	8	10,7	5	3
<b>ESSPRI</b>	N	mediana	mediana	mediana
Fadiga		6	5	7
Dor		7	7	8
Secura		6	6	7
Escore total	74	6	6	7

Em uma segunda etapa comparamos os pacientes com DSj divididos entre o grupo DSj apresentando-se apenas com sintomas secos com outro grupo de pacientes com DSj e manifestações extraglandulares sistêmicas. Inicialmente testamos a normalidade com teste de Shapiro-Wilks das variáveis numéricas. Para as variáveis que rejeitaram o teste de normalidade aplicamos o teste t para amostras independentes na comparação (idade e tempo de doença) e o teste não-paramétrico de Mann-Whitney para escolaridade. As variáveis categóricas foram comparadas com o teste exato do Qui-Quadrado.

Dentre os pacientes com DSj (sintomas secos *versus* sistêmicos) não houve diferença estatística encontrada entre idade no momento do teste, tempo de doença e escolaridade. Também não se encontrou diferença estatística entre as variáveis demográficas de gênero, raça, ocupação e estado civil. Na análise dos testes cognitivos, nenhum revelou diferença significativa, excetuando-se a codificação com esforço no teste 3P3F e os escores total e de acerto do teste símbolos-dígitos com uma tendência a diferença ( $p < 0,10$ ) do grupo DSj sintomas secos sobre o grupo DSj sintomas sistêmicos.

## 5 DISCUSSÃO

Este estudo confirmou que os pacientes com DSj apresentam pior desempenho cognitivo. Esse fato foi demonstrado pelos achados em determinadas fases do teste 3P3F quando comparados os pacientes com DSj e o grupo controle. Apesar deste estudo ter o cuidado de excluir sujeitos acima de 65 anos de idade, a faixa etária onde os indivíduos são naturalmente propensos a pior desempenho cognitivo e também usual de se encontrar paciente com DSj, foi possível detectar prejuízo em circuitos frontosubcorticais pelo teste 3P3F nos doentes. As fases prejudicadas no teste 3P3F foram: a Cópia e cada etapa da Codificação com esforço, mesmo depois das variáveis sexo e escolaridade terem sido ajustadas.

Quando detectamos pior performance da fase de Cópia isto é indicativo de prejuízo no domínio linguagem (escrita), habilidades visuoespaciais (cópia das figuras geométricas) e função executiva. Por outro lado, erros na Codificação com esforço remete ao comprometimento do domínio cognitivo atenção.

Estes achados vão de encontro com os demais estudos da literatura sugerindo uma disfunção subcortical cognitiva, além de prejuízo na função executiva, conforme descrito por Lafitte e colaboradores<sup>13</sup>.

Muitos pacientes com DSj referem queixas como “brain-fog”, uma característica altamente prevalente nos pacientes com fibromialgia, que engloba uma gama de dificuldade experimentadas subjetivamente, como esquecimento, lapsos de memória, fluência verbal reduzida e pior capacidade de concentração. Estudos de revisão argumentaram que o quadro não é diferente nas duas condições<sup>9</sup>. Sua base fisiopatológica não é totalmente clara e, muito provavelmente, mais de um mecanismo está envolvido, como dor crônica, fadiga, transtorno de humor do tipo depressão, transtorno de ansiedade e distúrbio do sono<sup>9</sup>.

A prevalência da fadiga na DSj está entre 67% e 85%. A fadiga e a dor estão presente em escalas importantes na DSj como referido no índice subjetivo reportado pelo paciente, o ESSPRI. Em estudos de revisão há uma forte correlação entre sintomas cognitivos subjetivos e gravidade destes

sintomas de dor e fadiga, quando comparado com grupos controles saudáveis<sup>9</sup>. Não encontramos, porém, esta correlação no nosso estudo. Na nossa amostragem tínhamos 58,7% dos sujeitos com DSj em baixa atividade de doença e independente do ESSDAI havia maior número de paciente com transtorno cognitivo (MoCA  $\leq$  24) do que sem. No ESSPRI obtivemos valores de mediana semelhantes nos dois grupos (com e sem comprometimento cognitivo).

Os pontos fortes do estudo incluem o grande tamanho da amostra de pacientes, que só foi possível reunir devido ao fato do estudo ser em um serviço de referência, já que a DSj é uma doença incomum e estudos similares ao nosso mostraram tamanho amostral semelhante ou até inferior. Os sujeitos foram rigorosamente avaliados e classificados atendendo aos critérios classificatórios atuais para DSj (ACR/EULAR 2016). Todos eles foram extensivamente avaliados com dados demográficos, clínicos, de intensidade de sintomas e atividade clínica e laboratorial da doença. A aplicação de testes neuropsicológicos em um grupo controle pareado para mesmo nível sócio-econômico fortaleceu este trabalho. Para a avaliação de todos os pacientes, apenas a investigadora principal aplicou os testes.

Com relação às limitações pode-se dizer que é um estudo observacional de centro único, em um serviço terciário, onde provavelmente os pacientes com DSj portadores de sintomas leves não frequentam o ambulatório. Além disso, os grupos foram avaliados em apenas um momento, com uma bateria de testes neuropsicológicos simplificada.

## 6 CONCLUSÃO

Pacientes com DSj apresentam perda das funções cognitivas, comparados a indivíduos com mesmo nível social e econômico. Foram encontrados piores desempenho dos pacientes com Sjögren nos domínios da linguagem (escrita), das habilidades visuoespaciais (cópia das figuras geométricas) e da função executiva comparativamente aos controles, sem diferença entre grupos: Sjögren seco e sistêmico.

Fadiga, dor e transtornos psiquiátricos podem estar envolvidos na fisiopatologia dos sintomas cognitivos, embora não tenhamos obtido confirmação dessa associação no nosso estudo. Os dados obtidos comprovam a necessidade de inclusão da avaliação cognitiva como parte obrigatória do exame clínico nestes pacientes, mesmo na ausência de queixas. Recomenda-se a utilização dos instrumentos neuropsicológicos aplicados neste estudo como bateria regular por contemplar teste de rastreio, avaliação de domínios cognitivos como memória, linguagem, habilidades visuoespaciais e função executiva.

Estudos futuros no seguimento destes pacientes com queixa cognitiva, além da obtenção de imagens estruturais e funcionais do cérebro, serão importantes.

## REFERÊNCIAS

1. Thorne I, Sutcliffe N. Sjögren's syndrome. *Br J Hosp Med (Lond)* 2017;78(8):438-442.
2. Bombardieri M, Argyropoulou OD, Ferro F, Coleby R, Pontarini E, Governato G, et al. One year in review 2020: pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38 Suppl 126(4):3-9.
3. Manfrè V, Chatzis LG, Cafaro G, Fonzetti S, Calvacchi S, Fulvio G, et al. Sjögren's syndrome: one year in review 2022. *Clin Exp Rheumatol* 2022;40(12):2211-2224.
4. Segal BM, Pogatchnik B, Holker E, Liu H, Sloan J, Rhodus N, et al. Primary Sjogren's syndrome: cognitive symptoms, mood, and cognitive performance. *Acta Neurol Scand* 2012;125(4):272-278.
5. Manfrè V, Cafaro G, Riccucci I, Zabotti A, Perricone C, Bootsma H, et al. One year in review 2020: comorbidities, diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38 Suppl 126(4):10-22.
6. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, Nordmark G, Warfvinge G, Liedholm R, et al. Lymphoid organization in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70(8):1363-8.
7. Perzyńska-Mazan J, Maślińska M, Gasik R. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Reumatologia* 2018;56(2):99-105.
8. Moreira I, Teixeira F, Silva AM, Vasconcelos C, Farinha F, Santos E. Frequent involvement of central nervous system in primary Sjögren syndrome. *Rheumatol Int* 2015;35:289-294.

9. Manzo C, Martinez-Suarez E, Kechida M, Isetta M, Serra-Mestres J. Cognitive function in primary Sjogren's Syndrome: A systematic review. *Brain Sci* 2019;9(4):85.
10. Yoshikawa K, Hatate J, Toratani N, Sugiura S, Shimizu Y, Takahash T, et al. Prevalence of Sjögren's syndrome with dementia in a memory clinic. *J Neurol Sci* 2012;322(1-2):217-221.
11. Alexander E. Central nervous system disease in Sjögren's syndrome. New insights into immunopathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18(3):637-72
12. Malinow KL, Molina R, Gordon B, Selnes AO, Provost TT, Alexandre EL. Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1985;103(3):344-50.
13. Lafitte C, Amoura Z, Cacoub P, Pradat-Diehl P, Picq C, Salachas F, et al. Neurological complications of primary Sjögren's syndrome. *J Neurol* 2001;248:577-584.
14. Mataró M, Escudero D, Ariza M, Sánchez-Ojanguren J, Latorre P, Junqué C, et al. Magnetic resonance abnormalities associated with cognitive dysfunction in primary Sjögren syndrome. *J Neurol* 2003;250(9):1070-6.
15. Blumenfeld H. *Neuroanatomy through clinical cases*. 2nd ed. Sunderland: OUP USA; 2010. p. 819-41.
16. Kandel ER, Schawartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. *Princípios de Neurociências*. 5ª ed. Porto Alegre: AMGH; 2014.
17. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):554-8.

18. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 ACR-EULAR Classification Criteria for primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(1):35-45.
19. Lourenço RA, Veras RP. Mini-Mental State Examination: psychometric characteristics in elderly outpatients. *Rev Saúde Pública* 2006;40(4):712-9.
20. Sanchez MAS, Correa PCR, Lourenço RA. Cross-cultural adaptation of the "Functional Activities Questionnaire – FAQ" for use in Brazil. *Dement Neuropsychol* 2011;5(4):322-327.
21. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatri* 2003;61(3-B):77-781.
22. Sarmiento ALR. Apresentação e aplicabilidade da versão brasileira do MoCA (Montreal Cognitive Assessment) para rastreio de comprometimento cognitivo leve [dissertation]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2009.
23. Smith A. Symbol Digit Modalities Test Manual. Los Angeles: Western Psychological Services; 1982.
24. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological Assessment*. 5th ed. New York: Oxford University Press; 2012.
25. Weintraub S, Peavy GM, O'Connor M, Johnson NA, Acar D, Sweeney J, et al. Three Words – Three Shapes: A Clinical Test of Memory. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000;22(2):267-78.
26. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1103–9.

27. Seror R, Ravaud P, Mariette X, Bootsma H, Theander E, Hansen A, et al. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70:968–72.

## ANEXO

## EULAR SJÖGREN'S SYNDROME DISEASE ACTIVITY INDEX (ESSDAI)

<b>Domínio constitucional</b>		
<i>Por favor, atenção para não avaliar sintomas constitucionais não relacionados à doença (como febre de origem infecciosa, perda voluntária de peso).</i>		
<b>Nenhuma atividade</b>	ausência dos sintomas a seguir	<input type="checkbox"/> 0
<b>Atividade baixa</b>	febre moderada ou intermitente (37,5°-38,5°C) / suores noturnos e/ou perda de peso involuntária de 5% a 10% do peso corporal	<input type="checkbox"/> 3
<b>Atividade moderada</b>	febre alta (>38,5°C) / suores noturnos e/ou perda de peso involuntária de > 10% do peso corporal	<input type="checkbox"/> 6

<b>Domínio de linfadenopatia</b>		
<b>Nenhuma atividade</b>	ausência das características a seguir	<input type="checkbox"/> 0
<b>Atividade baixa</b>	linfadenomegalia $\geq$ 1 cm em qualquer região ou $\geq$ 2 cm na região inguinal	<input type="checkbox"/> 4
<b>Atividade moderada</b>	linfadenomegalia $\geq$ 2 cm em qualquer região ou $\geq$ 3 cm em região inguinal e/ou esplenomegalia (cl clinicamente palpável ou avaliada por exame de imagem)	<input type="checkbox"/> 8
<b>Atividade alta</b>	doença proliferativa maligna das células B recente	<input type="checkbox"/> 12

<b>Domínio glandular</b>		
<i>Por favor, atenção para não avaliar aumento do volume glandular não relacionado à doença (como litíase ou infecção).</i>		
<b>Nenhuma atividade</b>	ausência de aumento glandular	<input type="checkbox"/> 0
<b>Atividade baixa</b>	pequeno aumento glandular com: • parótida aumentada ( $\leq$ 3cm) ou aumento discreto submandibular ou lacrimal <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> 2
<b>Atividade moderada</b>	aumento glandular maior com: • parótida aumentada (>3cm) ou aumento importante submandibular ou lacrimal <sup>1</sup>	<input type="checkbox"/> 4

<sup>1</sup> A distinção entre aumento discreto ou importante do volume glandular submandibular ou lacrimal fica a critério médico.

<b>Domínio articular</b>		
<i>Por favor, atenção para não avaliar envolvimento articular não relacionado à doença, como a osteoartrite.</i>		
<b>Nenhuma atividade</b>	ausência de envolvimento articular ativo no momento	<input type="checkbox"/> 0
<b>Atividade baixa</b>	artralgia nas mãos, punhos, tornozelos e pés acompanhados por rigidez matinal (>30 min)	<input type="checkbox"/> 2
<b>Atividade moderada</b>	1 a 5 sinovites dentre as 28 <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> 4
<b>Atividade alta</b>	$\geq$ 6 sinovites dentre as 28 <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> 6

<sup>2</sup> As 28 articulações incluídas no cálculo do DAS28 (Disease Activity Score 28) são ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e joelhos.

<b>Domínio Cutâneo</b>		
<i>Por favor, atenção em avaliar como “Nenhuma atividade” lesões antigas e estáveis mais relacionadas ao dano (sequela) do que à atividade da doença ou envolvimento cutâneo não relacionado à doença.</i>		
<b>Nenhuma atividade</b>	ausência de envolvimento cutâneo ativo no momento	<input type="checkbox"/> 0
<b>Atividade baixa</b>	eritema multiforme	<input type="checkbox"/> 3
<b>Atividade moderada</b>	vasculite cutânea limitada, incluindo vasculite urticariforme <sup>3</sup> ou púrpura limitada aos pés e tornozelos ou lúpus cutâneo subagudo	<input type="checkbox"/> 6
<b>Atividade alta</b>	vasculite cutânea difusa, incluindo vasculite urticariforme <sup>3</sup> ou púrpura difusa ou úlceras relacionadas à vasculite	<input type="checkbox"/> 9

<sup>3</sup> Vasculite cutânea limitada envolve <18% da área de superfície corporal; Vasculite cutânea difusa envolve >18% da área de superfície corporal.

Área de superfície corporal (ASC) é definida utilizando a regra dos nove (usado para avaliar a extensão de queimaduras) como vem a seguir: Palma (excluindo os dedos) = 1% ASC; cada membro inferior = 18% ASC; cada membro superior = 9%; tronco (frontal) = 18% ASC; tronco (dorsal) = 18% ASC

<b>Domínio Respiratório</b>		
<i>Por favor, atenção em avaliar como “Nenhuma atividade” lesões antigas e estáveis mais relacionadas ao dano (sequela) do que à atividade da doença ou envolvimento respiratório não relacionado à doença (ex. cigarro).</i>		
<b>Nenhuma atividade</b>	ausência de envolvimento pulmonar ativo no momento	<input type="checkbox"/> 0
<b>Atividade baixa</b>	tosse persistente ou envolvimento brônquico sem nenhuma alteração radiológica no raio X simples ou evidência de doença pulmonar intersticial ao Rx simples ou TCAR, com: <ul style="list-style-type: none"> <li>• nenhuma dispneia e</li> <li>• prova de função pulmonar normal</li> </ul>	<input type="checkbox"/> 5
<b>Atividade moderada</b>	envolvimento pulmonar moderadamente ativo, tal como doença pulmonar intersticial diagnosticada pelo TCAR com: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dispneia aos grandes esforços (NHYA<sup>4</sup> II) ou prova de função pulmonar alterada dentro dos seguintes parâmetros: 70% &gt; DLCO<sup>5</sup> ≥ 40% ou 80% &gt; CVF<sup>6</sup> ≥ 60%</li> </ul>	<input type="checkbox"/> 10
<b>Atividade alta</b>	envolvimento pulmonar altamente ativo como doença pulmonar intersticial diagnosticada pelo TCAR com: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dispneia aos pequenos esforços ou ao repouso (NHYA<sup>4</sup> III, IV) ou prova de função pulmonar alterada: DLCO<sup>5</sup> &lt; 40% ou CVF<sup>6</sup> &lt; 60%</li> </ul>	<input type="checkbox"/> 15

Para o diagnóstico da doença pulmonar intersticial o TCAR (Tomografia computadorizada de alta resolução) ou radiografia simples são necessárias e devem ter sido realizadas nos últimos dois anos. 4 NYHA (classificação funcional da New York Heart Association) 5 DLCO (Prova de difusão de dióxido de carbono) 6 CVF (Capacidade vital forçada)

<b>Domínio Renal</b>		
<i>Por favor, atenção em avaliar como “Nenhuma atividade” lesões antigas e estáveis mais relacionadas ao dano (sequela) do que à atividade da doença e envolvimento renal não relacionado à doença.</i>		
Se a biópsia for feita, favor classificar a atividade baseada, primeiramente, nas características histológicas.		
<b>Nenhuma atividade</b>	ausência de envolvimento renal ativo no momento: <ul style="list-style-type: none"> <li>• proteinúria &lt; 0,5g/d, nenhuma hematúria, nenhuma leucocitúria, nenhuma acidose ou</li> <li>• proteinúria estável de longa duração devido ao dano/sequela</li> </ul>	<input type="checkbox"/> 0
<b>Atividade baixa</b>	evidência de envolvimento específico da atividade renal, limitada a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• acidose tubular sem insuficiência renal ou</li> <li>• envolvimento glomerular: <ul style="list-style-type: none"> <li>- com proteinúria (entre 0,5 e 1 g/d) e</li> </ul> </li> </ul>	<input type="checkbox"/> 5

	- sem hematúria ou insuficiência renal (TGF <sup>7</sup> ≥ 60ml/min)	
<b>Atividade moderada</b>	atividade renal moderada: <ul style="list-style-type: none"> <li>• acidose tubular com insuficiência renal (TGF<sup>7</sup> &lt; 60 ml/min) ou</li> <li>• envolvimento glomerular: <ul style="list-style-type: none"> <li>- com proteinúria entre 1 e 1,5g/d e</li> <li>- sem hematúria ou insuficiência renal (TGF<sup>7</sup> ≥ 60ml/min) ou</li> </ul> </li> <li>• evidência histológica: <ul style="list-style-type: none"> <li>- glomerulonefrite ou</li> <li>- infiltração intersticial linfóide importante</li> </ul> </li> </ul>	<input type="checkbox"/> 10
<b>Atividade alta</b>	atividade renal alta: <ul style="list-style-type: none"> <li>• envolvimento glomerular: <ul style="list-style-type: none"> <li>- proteinúria &gt; 1,5 g/d ou</li> <li>- hematúria ou</li> <li>- insuficiência renal (TGF<sup>7</sup> &lt; 60 ml/min) ou</li> </ul> </li> <li>• evidência histológica de: <ul style="list-style-type: none"> <li>- glomerulonefrite proliferativa ou</li> <li>- crioglobulinemia relacionada ao envolvimento renal</li> </ul> </li> </ul>	<input type="checkbox"/> 15

<sup>7</sup> TGF (Taxa de filtração glomerular) calculada com a fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

<b><u>Domínio Muscular</u></b>		
<i>Por favor, atenção para não avaliar envolvimento muscular não relacionado à doença, como fraqueza devido a corticosteróides.</i>		
<b>Nenhuma atividade</b>	ausência de envolvimento muscular ativo no momento	<input type="checkbox"/> 0
<b>Atividade baixa</b>	miosite levemente ativa diagnosticada pela EMG ou biópsia com: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ausência de fraqueza e creatinaquinase alterada (N* &lt; CK ≤ 2N)</li> </ul>	<input type="checkbox"/> 6
<b>Atividade moderada</b>	miosite moderadamente ativa diagnosticada pela EMG ou biópsia com: <ul style="list-style-type: none"> <li>• fraqueza (déficit máximo de 4/5) ou creatinaquinase elevada (2N &lt; CK ≤ 4N)</li> </ul>	<input type="checkbox"/> 12
<b>Atividade alta</b>	miosite altamente ativa diagnosticada pela EMG ou biópsia com: <ul style="list-style-type: none"> <li>• fraqueza (déficit ≤ 3/5) ou creatinaquinase elevada (&gt; 4N)</li> </ul>	<input type="checkbox"/> 18

\*N=normal (valor de referência). EMG= eletromiografia

<b><u>Domínio do sistema nervoso periférico</u></b>		
<i>Por favor, atenção em avaliar como "Nenhuma atividade" lesões antigas e estáveis mais relacionadas ao dano (sequela) do que à atividade ou envolvimento do sistema nervoso periférico não relacionado à doença.</i>		
<b>Nenhuma atividade</b>	ausência de envolvimento ativo do sistema nervoso periférico, no momento	<input type="checkbox"/> 0
<b>Atividade baixa</b>	evidência de envolvimento ativo do sistema nervoso periférico, como: <ul style="list-style-type: none"> <li>• polineuropatia periférica axonal diagnosticado pelo ECN/ENMG ou</li> <li>• neuralgia do trigêmeo (V nervo craniano)</li> </ul>	<input type="checkbox"/> 5
<b>Atividade moderada</b>	evidência de envolvimento moderadamente ativo, do sistema nervoso periférico, como: <ul style="list-style-type: none"> <li>• neuropatia axonal motora e sensorial diagnosticada pelo ECN/ENMG, sem déficit motor ou</li> <li>• neuropatia sensorial pura com a presença de vasculite crioglobulinêmica ou</li> <li>• gangliopatia<sup>8</sup> com sintomas restritos à ataxia moderada ou</li> <li>• polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (CIDP)<sup>9</sup> com deficiência funcional moderada (sem déficit motor ou ataxia moderada) ou</li> </ul>	<input type="checkbox"/> 10

	<ul style="list-style-type: none"> <li>envolvimento do nervo craniano de origem periférica (exceto nervo do trigêmeo (V))</li> </ul>	
<b>Atividade alta</b>	evidência de envolvimento altamente ativo do sistema nervoso periférico, como: <ul style="list-style-type: none"> <li>neuropatia axonal motora e sensorial diagnosticada pela ECN/ENMG com déficit motor <math>\leq 3/5</math> ou</li> <li>envolvimento do nervo periférico atribuído à vasculite (mononeurite múltipla) ou</li> <li>ataxia severa atribuída à ganglionopatia<sup>8</sup> ou</li> <li>polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (CIDP)<sup>9</sup> com deficiência funcional severa: déficit motor <math>\leq 3/5</math> ou ataxia grave</li> </ul>	<input type="checkbox"/> 15

8 Deficiência sensorial pura com ataxia e deficiência difusa ou abolição do potencial sensitivo no ECN (estudo da condução nervosa)

9 Poliradiculoneuropatia com sintomas clínicos sugestivos (déficit sensoriomotor dos 4 membros, déficit motor proximal, arreflexia generalizada, sintomas sensoriais iniciais afetando membros superiores, e/ou associado a envolvimento do nervo craniano), nível de proteína aumentado e/ou ECN anormal (latência distal motora prolongada, velocidade da condução nervosa reduzida, latência prolongada da onda F, bloqueio da condução e/ou dispersão temporal)

### Domínio do Sistema nervoso central

*Por favor, atenção em avaliar como "Nenhuma atividade" lesões antigas e estáveis mais relacionadas ao dano (sequela) do que à atividade da doença ou envolvimento do sistema nervoso central não relacionado à doença.*

<b>Nenhuma atividade</b>	ausência de envolvimento ativo do SNC no momento	<input type="checkbox"/> 0
<b>Atividade baixa</b>	manifestações clínicas moderadamente ativas do SNC, como: <ul style="list-style-type: none"> <li>envolvimento de nervo craniano de origem central ou</li> <li>neurite óptica ou</li> <li>síndrome semelhante à esclerose múltipla com sintomas restritos à deficiência sensorial pura ou deficiência cognitiva comprovada</li> </ul>	<input type="checkbox"/> 10
<b>Atividade alta</b>	manifestações clínicas altamente ativas do SNC, como: <ul style="list-style-type: none"> <li>vasculite cerebral com acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório</li> <li>convulsões ou</li> <li>mielite transversa ou</li> <li>meningite linfocítica ou</li> <li>síndrome semelhante à esclerose múltipla com déficit motor</li> </ul>	<input type="checkbox"/> 15

### Domínio hematológico

*Por favor, atenção:*

*- levando em conta anemia, neutropenia e trombocitopenia, somente a citopenia autoimune deve ser considerada.*

*- não avaliar citopenia que não esteja relacionada à doença (como deficiência de vitamina ou de ferro, citopenia induzida por droga, como por exemplo, linfocitopenia associada à ciclofosfamida).*

<b>Nenhuma atividade</b>	ausência de citopenia autoimune	<input type="checkbox"/> 0
<b>Atividade baixa</b>	citopenia de origem autoimune com: <ul style="list-style-type: none"> <li>neutropenia<sup>10</sup> (<math>1000 &lt; \text{neutrófilos} &lt; 1500/\text{mm}^3</math>) e/ou anemia<sup>11</sup> (<math>10 &lt; \text{Hb} &lt; 12\text{g/dl}</math>) e/ou trombocitopenia<sup>12</sup> (<math>100.000 &lt; \text{Plaq} &lt; 150.000/\text{mm}^3</math>) ou linfopenia (<math>500 &lt; \text{linfócitos} &lt; 1000/\text{mm}^3</math>)</li> </ul>	<input type="checkbox"/> 2
<b>Atividade moderada</b>	citopenia de origem autoimune com: <ul style="list-style-type: none"> <li>neutropenia<sup>10</sup> (<math>500 \leq \text{neutrófilos} \leq 1000/\text{mm}^3</math>) e/ou anemia<sup>11</sup> (<math>8 \leq \text{Hb} \leq 10\text{g/dl}</math>) e/ou trombocitopenia<sup>12</sup> (<math>50.000 \leq \text{Plaq} \leq 100.000/\text{mm}^3</math>) ou linfopenia (<math>\leq 500/\text{mm}^3</math>)</li> </ul>	<input type="checkbox"/> 4
<b>Atividade alta</b>	citopenia de origem autoimune com: <ul style="list-style-type: none"> <li>neutropenia<sup>10</sup> (<math>\text{neutrófilos} &lt; 500/\text{mm}^3</math>) e/ou anemia<sup>11</sup> (<math>\text{Hb} &lt; 8 \text{g/dl}</math>) e/ou trombocitopenia<sup>12</sup> (<math>\text{Plt} &lt; 50.000/\text{mm}^3</math>)</li> </ul>	<input type="checkbox"/> 6

10 Neutropenia sem nenhuma etiologia conhecida. 11 Anemia com o teste de Coombs positivo e aumento na contagem de reticulócitos

12 Trombocitopenia de origem periférica com nenhuma outra etiologia encontrada, ou em caso de dificuldades para realização de identificação de autoanticorpos anti-plaquetas e/ou a presença de megacariócitos de aspirado de medula óssea e/ou anemia autoimune associada.

<b>Domínio biológico</b>		
<b>Nenhuma atividade</b>	ausência de qualquer uma das seguintes alterações	<input type="checkbox"/> 0
<b>Atividade baixa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pico clonal e/ou hipocomplementemia C4 ou C3 baixa ou CH50) e/ou hipergamaglobulinemia ou nível de IgG entre 16 e 20g/L</li> </ul>	<input type="checkbox"/> 1
<b>Atividade moderada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>presença de crioglobulinemia e/ou hipergamaglobulinemia ou nível alto de IgG &gt; 20g/L, e/ou início recente de<sup>13</sup> hipogamaglobulinemia ou diminuição recente de nível de IgG (&lt;5g/L)</li> </ul>	<input type="checkbox"/> 2

13 Nos últimos 6 meses