

DANUSA CÉSPEDES GUIZZO AYACHE

**DEPRESSÃO, ANSIEDADE, ATIVIDADE DA DOENÇA E PERFIL
DE AUTO-ANTICORPOS EM PACIENTES DO SEXO FEMININO
COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

CAMPO GRANDE –MS

2013

DANUSA CÉSPEDES GUIZZO AYACHE

**DEPRESSÃO, ANSIEDADE, ATIVIDADE DA DOENÇA E PERFIL
DE AUTO-ANTICORPOS EM PACIENTES DO SEXO FEMININO
COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Saúde e Desenvolvimento na
Região Centro-Oeste da Universidade Federal
de Mato Grosso do Sul, para a obtenção do
título de Doutor.

Orientador: Dr. Izaías Pereira da Costa

CAMPO GRANDE –MS

2013

FOLHA DE APROVAÇÃO

DANUSA CÉSPEDES GUIZZO AYACHE

DEPRESSÃO, ANSIEDADE, ATIVIDADE DA DOENÇA E PERFIL DE AUTO-ANTICORPOS: ESTUDO PROSPECTIVO EM PACIENTES DO SEXO FEMININO COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para a obtenção do título de Doutor.

Orientador: Dr. Izaías Pereira da Costa

RESULTADO: APROVADA

Campo Grande, MS, 9 de setembro de 2013

BANCA EXAMINADORA

- PRESIDENTE: PROF. DR. IZAÍAS PEREIRA DA COSTA
- INSTITUIÇÃO: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

- MEMBRO: PROF. DR. RENÉRIO FRÁGUAS JÚNIOR
- INSTITUIÇÃO: UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

- MEMBRO: PROF. DR. JUBERTY ANTONIO DE SOUZA
- INSTITUIÇÃO: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

- MEMBRO: PROF. DRA. INÊS APARECIDA TOZETTI
- INSTITUIÇÃO: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

- MEMBRO: PROF. DR. MAURICIO ANTONIO POMPILIO
- INSTITUIÇÃO: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

DEDICATÓRIA

A meus pais, por me concederem a vida e seu exemplo de honestidade, trabalho, estudo e construído minha personalidade sob o alicerce dos valores essenciais do ser humano.

A meu esposo Ricardo por ser minha fortaleza, meu porto seguro, por seu amor e também por seu exemplo de dedicação à melhoria do atendimento de saúde à população de nosso estado.

A meu filho Pedro, minha pedra mais preciosa, por me fazer acreditar que o futuro pode e deve ser melhor.

A todos os professores que participaram de minha formação desde a mais tenra infância, em especial a Juberty Antônio de Souza, muito mais que um mestre; um amigo, um irmão; um ser iluminado em quem sempre encontro apoio e lições imensuráveis.

Ao meu orientador Doutor Izaías Pereira da Costa, pela oportunidade de realizar este sonho.

AGRADECIMENTOS

A Deus, em quem insistimos em acreditar, apesar de todas as mazelas deste mundo.

Às pacientes que se dispuseram a participar da pesquisa, por sua generosidade e confiança.

Ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, através de seus professores e funcionários, que possibilitaram a concretização deste trabalho.

Aos professores Juberty, Inês, Maurício, Renério e Ana Maria que gentilmente aceitaram o convite para participar da Banca de qualificação e defesa desta tese.

À ex-aluna Luciana de Oliveira Marques Sandim e aos médicos residentes de Psiquiatria do HU-UFMS: Dayla Abbs Rondon, Gabriel Cunha Bezerra, Adriana Fumes Guardini, Andiara Mayer de Souza, Gabriela Antonioli de Souza e Sabrina da Fonseca pelo auxílio na seleção das pacientes e coleta de dados.

Aos médicos do Serviço de Reumatologia da UFMS: Dr. Izaías Pereira da Costa, Dr. Márcio Reis da Costa e Dr. Leandro Finotti pela cuidadosa avaliação reumatológica das pacientes.

À colega Ana Cristina Xavier pela disponibilidade na realização dos Ecocardiogramas.

Aos secretários Marcos, Ivanir e Priscila pela presteza no atendimento das pacientes.

Às secretárias Salustiana, Marina, Rose, Nancy, Vera e Áurea por sua dedicação.

A todos os funcionários do HU-UFMS que se esmeraram para que as pacientes pudessem fazer os exames necessários para a pesquisa.

À bioquímica Iza Akamine, por mais uma vez me conceder um auxílio valioso, estocando o material para os exames realizados no Instituto de Pesquisa, Ensino e Diagnóstico (IPED) da Associação dos pais e amigos dos Excepcionais (APAE) de Campo Grande-MS.

Às bioquímicas Alessandra e Mariana e demais funcionários do IPED-APAE, por sua extrema gentileza em me ajudar neste trabalho.

Ao amigo Kleber Francisco Meneghel Vargas pelo apoio e troca de experiências nessa caminhada.

Aos colegas do Serviço de Psiquiatria da UFMS pelo inestimável auxílio nas atividades da Graduação e da Residência Médica, sobretudo quando precisei me afastar para concluir este trabalho.

Aos meus alunos e residentes, que constantemente renovam minha busca pelo saber.

E finalizando, a todos os familiares, amigos e colegas que sempre tinham uma palavra de carinho e estímulo que me impulsionaram para a conclusão deste estudo.

“Man is at his best when reaching for something beyond his grasp.”

James W. Whittaker

RESUMO

AYACHE DCG. Depressão, ansiedade, atividade da doença e perfil de auto-anticorpos em pacientes do sexo feminino com Lupus Eritematoso Sistêmico. Campo Grande, 2013. [Tese – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul]

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de quadros depressivos e ansiosos em 50 pacientes do sexo feminino com o diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES), relacionando-os com a atividade da doença e alguns auto-anticorpos. A metodologia utilizada foi: avaliação clínica psiquiátrica (pelos critérios da Classificação Internacional de Doenças, décima revisão - CID 10) e reumatológica (pelos critérios do Colégio Americano de Reumatologia); aplicação das escalas de Hamilton para Depressão (HAM-D) e Ansiedade (HAM-A); aplicação da escala SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) e dosagem dos anticorpos ANCA, anti-dsDNA, Anti-P, anti-RNP, anti-SM, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-SCL 70, anticardiolipina IgG e IgM, anticoagulante lúpico, anti-histona e anti-centrômero. As avaliações foram repetidas após 6 meses. A média de idade das pacientes foi de $34,2 \pm 9,2$ anos; houve predominância de afro-descendentes (58%) e casadas (52%). Pela avaliação clínica psiquiátrica pelo CID 10, os distúrbios mais frequentes foram: Episódio Depressivo Moderado (22%) e Episódio Depressivo Leve (18%); pela HAM-D, Depressão leve (24%) e moderada (24%) e pela HAM-A, Ansiedade leve (20%) e grave (16%). Na avaliação inicial, houve correlação entre o diagnóstico de Depressão pela CID 10 e pela HAM-D; entretanto, não foi observada correlação entre o diagnóstico de Ansiedade pela CID 10 e a HAM-A. Na 1ª avaliação, 84% estavam em atividade da doença, pela SLEDAI. Houve uma tendência à diminuição das pontuações em todas as escalas na 2ª avaliação. Nas 2 avaliações não foi encontrada associação significativa, utilizando-se o teste de Fischer, entre os diagnósticos de Depressão e Ansiedade pelo CID 10 e pelas escalas HAM-D e HAM-A, com a atividade da doença. Nos dois momentos do estudo o auto-anticorpo mais encontrado foi anti-SSA/Ro (26% e 29,9%). Não foi encontrada associação significativa, utilizando-se o teste de Fischer, entre os diagnósticos de Depressão e Ansiedade pelo CID 10, na 1ª avaliação, com nenhum dos auto-anticorpos avaliados. Também não foi encontrada esta associação pelas escalas HAM-D e HAM-A nos dois tempos analisados. Concluiu-se que seria necessária uma ampliação do estudo, com um maior número de pacientes com LES, para examinar melhor a relação dos quadros de Depressão, Ansiedade, atividade lúpica e presença de auto-anticorpos nesta patologia.

Palavras-chave: Lupus, depressão, ansiedade, atividade da doença, auto-anticorpos

ABSTRACT

AYACHE DCG. Depression, anxiety, disease activity and autoantibodies profile in female patients with Systemic Lupus Erythematosus. Campo Grande, 2013.

[Thesis– Universidade Federal de Mato Grosso do Sul]

The objective of this study was to evaluate the prevalence of Depressive and Anxiety disorders in 50 female patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE), exploring the association of this disorders with disease activity and some autoantibodies. The methodology used was: clinical psychiatric evaluation (by the criteria of the International Classification of Diseases, Tenth Revision - ICD 10) and rheumatological evaluation (by the criteria of the American College of Rheumatology); application of the Hamilton scales for Depression (HAM-D) and Anxiety (HAM-A), application of the scale SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) and dosage of antibodies ANCA, anti-dsDNA, anti-P, anti-RNP, anti-Sm, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-SCL 70, anticardiolipin IgG and IgM, lupus anticoagulant, anti-histone and anti-centromere. The evaluations were repeated after 6 months. The average age of the patients was 34.2 ± 9.2 years; predominance of african descendants (58%) and married (52%). The most frequent psychiatric disorders, diagnosed by clinical evaluation by ICD 10, were: Moderate Depressive Episode (22%) and Mild Depressive Episode (18%); by the HAM-D, Mild Depression (24%) and Moderate Depression (24%) and by the HAM-A, Mild Anxiety (20%) and Severe Anxiety (16%). At baseline, there was a correlation between the diagnosis of depression by ICD 10 and the HAM-D; however, there was no correlation between the diagnosis of Anxiety by ICD-10 and HAM-A. In the 1st assessment, 84% had disease activity measured by SLEDAI. There was a tendency to decrease of the scores on all scales in the 2nd assessment. In the two evaluations there was no significant association, using Fischer's test, between the diagnoses of Depression and Anxiety by ICD 10 and by the scales HAM-D and HAM-A, with disease activity. In both assessments, the autoantibody that was more frequently found was the anti-SSA/Ro (26% and 29.9%). No significant association was found, using Fischer's test, between the diagnoses of Depression and Anxiety by ICD-10, in the 1st assessment and any of autoantibodies evaluated. Also this association was not found with the scales HAM-D and HAM-A in both periods analyzed. Concluded that it would be necessary to increase the study with a higher number of patients with SLE to investigate further the relationship between the symptoms of Depression, Anxiety, Lupus activity and the presence of autoantibodies in this pathology.

Keywords: Lupus, depression, anxiety, disease activity, autoantibodies

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição das pacientes de acordo com a faixa etária, etnia, estado civil, religião, naturalidade, procedência, escolaridade, profissão e renda familiar (n=50); Campo Grande – MS, 2010-2013.....	48
Tabela 2 - Distribuição das pacientes de acordo com o diagnóstico psiquiátrico, utilizando como referência o CID 10 (n=50); Campo Grande – MS, 2010-2013.....	53
Tabela 3 - Distribuição das pacientes de acordo com o diagnóstico psiquiátrico, utilizando como referência a Escala de Hamilton, em T0 (n=50); Campo Grande – MS, 2010-2013.....	55
Tabela 4 - Distribuição das pacientes de acordo com o diagnóstico psiquiátrico, utilizando como referência a Escala de Hamilton, em T0 e T1 (n=31); Campo Grande – MS, 2010-2013.....	56
Tabela 5 - Correlação entre o diagnóstico psiquiátrico, utilizando como referência o CID 10, em T0 (n=50) e as escalas de Hamilton para Depressão e Ansiedade; Campo Grande – MS, 2010-2013.....	59
Tabela 6 - Distribuição das pacientes de acordo com a pontuação na escala SLEDAI, em T0 (n=50); Campo Grande – MS, 2010-2013.....	61
Tabela 7 - Distribuição das pacientes de acordo com a pontuação na escala SLEDAI, em T0 e em T1(n=31); Campo Grande – MS, 2010-2013.....	62
Tabela 8 - Relação entre os diagnósticos de Depressão e Ansiedade pelo CID 10 e pelas escalas de Hamilton, com a pontuação na escala SLEDAI, em T0 (n=50); Campo Grande – MS, 2010-2013.....	63
Tabela 9 - Relação entre os diagnósticos de Depressão e Ansiedade pelo CID 10 e pelas escalas de Hamilton, com a pontuação na escala SLEDAI, em T1 (n=31); Campo Grande – MS, 2010-2013.....	64
Tabela 10 - Distribuição das pacientes de acordo com o resultado das dosagens de auto-anticorpos, em T0 (n=50); Campo Grande – MS, 2010-2013.....	66

Tabela 11 - Distribuição das pacientes de acordo com o resultado das dosagens de auto-anticorpos, em T1 (n=31); Campo Grande – MS, 2010-2013.....	68
Tabela 12 - Associação entre o diagnóstico de depressão pelo CID 10 e resultado do exame, para cada anticorpo avaliado, em T0 (n=50); Campo Grande – MS, 2010-2013.....	71
Tabela 13 - Associação entre o diagnóstico de depressão pela Escala de Hamilton e resultado do exame, para cada anticorpo avaliado, em T0 (n=50); Campo Grande – MS, 2010-2013.....	72
Tabela 14 - Associação entre o diagnóstico de Ansiedade pelo CID 10 e resultado do exame, para cada anticorpo avaliado, em T0 (n=50); Campo Grande – MS, 2010-2013.....	73
Tabela 15 - Associação entre o diagnóstico de Ansiedade pela Escala de Hamilton e resultado do exame, para cada anticorpo avaliado, em T0 (n=50); Campo Grande – MS, 2010-2013.....	74
Tabela 16 - Associação entre o diagnóstico de depressão pelo CID 10 e resultado do exame, para cada anticorpo avaliado, em T1 (n=31); Campo Grande – MS, 2010-2013.....	75
Tabela 17 - Associação entre o diagnóstico de depressão pela Escala de Hamilton e resultado do exame, para cada anticorpo avaliado, em T1 (n=31); Campo Grande – MS, 2010-2013.....	76
Tabela 18 - Associação entre o diagnóstico de Ansiedade pelo CID 10 e resultado do exame, para cada anticorpo avaliado, em T1 (n=31); Campo Grande – MS, 2010-2013.....	77
Tabela 19 - Associação entre o diagnóstico de Ansiedade pela Escala de Hamilton e resultado do exame, para cada anticorpo avaliado, em T1 (n=31); Campo Grande – MS, 2010-2013.....	78

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Síndromes neuropsiquiátricas do Lupus Eritematoso Sistêmico.....	21
Figura 2 - Critérios diagnósticos da CID 10 para Episódios Depressivos.....	24
Figura 3 - Diagnóstico de Depressão segundo escala de Hamilton, em T0 e T1 (n=31); Campo Grande – MS, 2010-2013.....	57
Figura 4 - Diagnóstico de Ansiedade segundo escala de Hamilton, em T0 e T1 (n=31); Campo Grande – MS, 2010-2013.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR = *American College of Rheumatology*

Ac = anticorpo

AECA = anticorpos contra células endoteliais

ANA = *anti-nuclear antibodies*

ANCA = anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos

Anti-DNA = anticorpo anti-ácido desoxirribonucleico

Anti-NMDA = anticorpo anti receptor N-metil-D-aspartato

Anti-NR2 = anticorpo contra a subunidade NR2 do receptor do NMDA

Anti-P = anticorpo anti P ribossomal

Anti-RNP = anticorpo anti-Ribo-Núcleo-Proteína

Anti-SM = anticorpo anti-Smith (proteína ligada ao RNA)

Anti-SSA/Ro = anticorpo contra o antígeno Ro (proteína citoplasmática ligada ao RNA)

Anti-SSB/La = anticorpo contra partículas proteicas do RNA

Anti-SCL 70 = anticorpo anti topoisomerase I

APAE= Associação dos pais e amigos dos Excepcionais

CID 10 = Classificação Internacional das Doenças da Organização Mundial de Saúde, 10ª edição

CREST = síndrome em que ocorre calcinose, fenômeno de Raynaud, alteração motora do esôfago, e esclerodactilia e telangiectasia

CRH= *Corticotropin-releasing hormone*

DSM = *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*

EDL = Episódio Depressivo Leve

EDG = Episódio Depressivo Grave

EDM = Episódio Depressivo Moderado

ELISA = *enzima-linked immunosorbent assay*

HAD = Escala de depressão e ansiedade no Hospital Geral

HAM-D = Escala de Hamilton para depressão

HAM-A = Escala de Hamilton para ansiedade

Hep 2 = linhagem de células tumorais derivadas de carcinoma laríngeo humano

HU = Hospital Universitário

Ig G = Imunoglobulina G

Ig M = Imunoglobulina M

IL= Interleucina

IPED= Instituto de Pesquisa, Ensino e Diagnóstico

LES = Lupus Eritematoso Sistêmico

MMS = Miniexame do estado mental

MS= Mato Grosso do Sul

MNP = manifestações neuropsiquiátricas

Pág= página

PCR = Proteína C reativa

QMPA = questionário de morbidade psiquiátrica de adultos

RNA = ácido ribonucleico

SCID = *Structured Clinical Interview for DSM Disorders*

SLEDAI= *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*

SM = Salário mínimo

SNC = Sistema Nervoso Central

T0 = avaliação inicial

T1= 2ª avaliação, realizada após 6 meses

TMAD = Transtorno Misto de Ansiedade e Depressão

UFMS = Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REVISÃO DE LITERATURA	
2.1 Lupus Eritematoso Sistêmico.....	17
2.2 Depressão.....	21
2.3 Ansiedade.....	23
2.4 Estudos sobre Manifestações Neuropsiquiátricas (MNP) no LES.....	26
3. OBJETIVOS	
3.1 Geral.....	37
3.2 Específicos.....	37
4. METODOLOGIA.....	39
4.1 Instrumentos de avaliação	
4.1.1 Critérios Diagnósticos de LES pela ACR.....	41
4.1.2 Mini-exame do Estado Mental.....	41
4.1.3 Avaliação psiquiátrica e reumatológica.....	42
4.1.4 Escala de Hamilton para Depressão.....	42
4.1.5 Escala de Hamilton para Ansiedade.....	42
4.1.6 SLEDAI (<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>).....	43
4.1.7 Dosagem dos auto-anticorpos.....	43
4.2 Cronograma das avaliações e seguimento das pacientes.....	44
4.3 Análise dos dados.....	45
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	
5.1 Dados sociodemográficos.....	47
5.2 Avaliação clínica de acordo com os critérios diagnósticos do CID 10, em T0.....	51
5.3 Escalas de Hamilton para depressão e ansiedade em T0 e em T1.....	54
5.4 Correlação entre o diagnóstico psiquiátrico, utilizando como referência o CID 10, em T0 (n=50) e as escalas de Hamilton para Depressão e Ansiedade.....	58

5.5 Atividade da doença lúpica.....	60
5.6 Associação de Depressão e Ansiedade com a atividade da doença em T0 e T1.....	62
5.7 Dosagens dos auto-anticorpos em T0 e T1.....	65
5.8 Associação de depressão e ansiedade com os auto-anticorpos em T0 e T1.....	68
5.9 Limitações do estudo.....	79
6. CONCLUSÕES.....	80
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	82
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	99
APÊNDICE B - AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA E REUMATOLÓGICA.....	103
ANEXO A- CERTIFICADO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA DA UFMS.....	115
ANEXO B - CERTIFICADO DE APROVAÇÃO PELO CONSELHO DIRETIVO DO NHU-UFMS.....	117
ANEXO C - MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL.....	119
ANEXO D - ESCALA DE HAMILTON PARA DEPRESSÃO.....	121
ANEXO E - ESCALA DE HAMILTON PARA ANSIEDADE.....	123
ANEXO F- ESCALA SLEDAI (SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DISEASE ACTIVITY INDEX).....	125

1 INTRODUÇÃO

O Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, multisistêmica, de causa desconhecida e natureza auto-imune, caracterizada pela presença de diversos auto-anticorpos (auto-Ac). Evolui com as mais variadas manifestações clínicas, e com períodos de exacerbação e remissão (SATO *et al.*, 2002). Tem prevalência maior no sexo feminino, principalmente durante a idade fértil; verifica-se, também, uma prevalência importante em algumas famílias, pois cerca de 10 a 20% dos pacientes com LES têm uma história familiar de doença auto-imune (BONFÁ; BORBA NETO, 2000).

O Sistema Nervoso Central (SNC) é freqüentemente atingido, gerando sintomas neurológicos e/ou psiquiátricos (MIGUEL FILHO, 1992; SATO *et al.*, 2002; BONFÁ; BORBA NETO, 2000). Os atuais critérios de classificação do LES do Colégio Americano de Reumatologia, atualizados por Hochberg *et al.* (1997), consideram como manifestações neuropsiquiátricas (MNP) do LES apenas quadros psicóticos ou convulsivos. Entretanto, vários autores alegam que muitas outras MNP podem ocorrer em pacientes lúpicos, relacionadas à atividade da doença no SNC (MIGUEL FILHO, 1992).

Em 1999, um sub-comitê do *American College of Rheumatology* (ACR) classificou 19 síndromes neuropsiquiátricas relacionadas ao LES. Entre estas, foram classificadas como síndromes psiquiátricas relacionadas ao comprometimento do SNC: estado confusional agudo, distúrbios cognitivos, psicose, transtornos de humor e de ansiedade (SATO *et al.*, 2002). Dentre os transtornos de humor, observamos em diversos estudos uma prevalência importante de quadros depressivos em pacientes com LES (BREY *et al.*, 2002; APPENZELLER; COSTALLAT, 2003; NERY *et al.*, 2007; ABDEL-NASSER *et al.*, 2008). Transtornos de Ansiedade também foram verificados em alguns estudos (BREY *et al.*, 2002; APPENZELLER; COSTALLAT, 2003; NERY *et al.*, 2008).

Apesar do aprimoramento dos estudos sobre as MNP do LES, verificamos que ainda existe uma lacuna quanto a estudos que procurem aprofundar a fisiopatologia de transtornos depressivos e ansiosos associados a esta patologia.

Alguns trabalhos têm correlacionado as MNP do LES, como a Depressão, à presença de alguns anticorpos (Ac), como o anti-P ribossomal (anti-P), anti-SSA, anti-DNA, anticardiolipina e antifosfolípidos, entre outros (KELLY; ROGERS, 1995; HAHN, 1997; LERITZ *et al.*, 2002). Entre os fatores orgânicos que podem originar sintomas depressivos no LES, os autores citam, além dos auto-Ac, a liberação de citocinas, o uso de esteroides, leucoencefalopatia, linfoma e infecções do SNC. Embora sintomas ansiosos também possam ser secundários às alterações fisiopatológicas do LES, a literatura carece de estudos que investiguem especificamente este tópico (FRÁGUAS JR *et al.*, 2011).

Sato (2002), em estudo de revisão sobre manifestações psiquiátricas da corticoterapia, afirma que o uso de glicocorticoides pode ocasionar inúmeros sintomas psiquiátricos, como a labilidade emocional, depressão, distração e perplexidade. Entretanto, no LES e em outras patologias auto-imunes é muitas vezes difícil diferenciar se os sintomas estariam sendo desencadeados pela medicação, pelo estresse devido a uma patologia crônica e incapacitante ou pela atividade da doença no SNC (AYACHE; COSTA, 2005). Existe ainda, segundo Fráguas Jr. (2000) a possibilidade do transtorno psiquiátrico e da condição médica ocorrerem simultaneamente sem que haja uma associação entre elas. No caso da Depressão e Ansiedade associada ao LES, portanto, é difícil estabelecer qual seria o fator causal preponderante. Procuramos fazer este estudo a fim de obter um maior esclarecimento sobre a relação entre estas patologias.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Lupus Eritematoso Sistêmico

O nome da doença “Lupus” surgiu pela primeira vez nos escritos de um médico do século XII, *Rogierius*, que descreveu a erupção malar bilateral avermelhada, clássica da doença. Acredita-se que desta lesão surgiu o nome, pela semelhança com os pelos da face de um lobo (*lupus*=lobo). Em 1828, Bielt, um dermatologista francês, descreveu as lesões de pele características da enfermidade. Em 1872, Kaposi, um dermatologista húngaro, discorreu sobre as manifestações sistêmicas da patologia. Porém, a denominação “Lupus Eritematoso Sistêmico”(LES) deve-se à Cazenave, dermatologista francês que acreditava que a doença seria uma variedade do lúpus vulgar - tuberculose cutânea (TUOTO, 2009).

O LES é uma doença sistêmica, caracterizada pela presença de diversos auto-Ac e considerada o protótipo das doenças por imunocomplexos. Pode ocasionar quadros inflamatórios em todos os órgãos, o que determina uma apresentação clínica polimórfica. Suas manifestações clínicas podem aparecer isoladamente, de forma consecutiva ou aditiva (ANDRADE; BONFÁ; BORBA NETO, 2010).

Estudos realizados nas últimas décadas verificaram uma incidência de 3,7 a 5,5/100.000 habitantes. Em levantamentos epidemiológicos realizados nos Estados Unidos, sua prevalência tem variado de 14,6 a 50,8 casos/100.000 habitantes, e é 3 a 4 vezes maior em mulheres negras que brancas. Ainda nesses estudos, foi verificada uma relação de 10 a 12 mulheres para cada homem afetado. Esse predomínio ocorre em todas as faixas etárias e é mais marcante durante a idade fértil (SATO, 2008). Há apenas um estudo realizado no Brasil, estimando uma incidência de 8,7/100.000 habitantes na cidade de Natal (RN) no ano de 2000 (VILAR; RODRIGUES; SATO, 2003).

A etiologia do LES é multifatorial e envolve predisposição genética e fatores ambientais. Agentes infecciosos, como o vírus Epstein Barr, algumas drogas (procainamida, hidralazina e outras), radiação ultravioleta e fatores hormonais (aumento da relação estrógeno/andrógeno) são possíveis fatores desencadeantes da doença. Parece haver defeito no *clearance* de células apoptóticas, permitindo estimulação do sistema

imunológico por apresentação de autoantígenos, perda da tolerância imunológica, ativação policlonal de linfócitos B, produção de auto-Ac, diminuição do *clearance* de imunocomplexos e falha nos mecanismos supressores e de regulação imunológica. O estresse emocional, envolvendo desequilíbrio do eixo neuro-psico-imuno-endócrino, também pode contribuir para a ativação da patologia (HAHN, 2001).

A produção anormal de auto-Ac pelas células B é a principal característica da doença. Alguns desses anticorpos são extremamente específicos do LES, como o anti-DNA de dupla hélice (anti-dsDNA), anti-Smith (anti-SM) e anti-P, mas outros anticorpos encontrados no LES, como o anti-RNP, anti-Ro/SSA e anti-La/SSB também podem ser identificados em outras doenças auto-imunes (ANDRADE; BONFÁ; BORBA NETO, 2010).

É uma doença crônica, que evolui com períodos de atividade e remissão. O comprometimento de diversos órgãos ou sistemas pode ocorrer de forma simultânea ou sequencial. Queixas constitucionais, como adinamia, mal-estar, fadiga, perda de peso e febre são freqüentemente observadas na fase ativa da doença (SATO, 2008). Na fase inicial, geralmente os sistemas acometidos com maior freqüência são o ósteo-articular e o cutâneo, e, de forma mais grave, o renal e o Sistema Nervoso Central (ANDRADE; BONFÁ; BORBA NETO, 2010).

As classificações diagnósticas servem de guia na verificação dos diversos sistemas; os critérios propostos pelo ACR baseiam-se na presença de pelo menos 4 dos 11 critérios citados a seguir (TAN *et al.* 1982; HOCHBERG, 1997):

1. Eritema malar: lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo.
2. Lesão Discóide: lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queróticas 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 conforme observado pelo médico
4. Úlceras orais/nasais: úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico.
5. Artrite: artrite não erosiva de duas ou mais articulações periféricas,

caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.

6. Serosite: pleuris (caracterizada por história convincente de dor pleurítica ou 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 (0,5g/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 4000 leucócitos/ml em duas ou mais ocasiões) , linfopenia (menor que 1500 linfócitos/ml em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que 100.000 plaquetas/ml na ausência de outra causa)
10. Alterações imunológicas: anticorpo anti-DNA nativo ou anti-Sm, ou presença de anticorpo antifosfolípide baseado em: a) níveis anormais de IgG ou IgM anticardiolipina; b) teste positivo para anticoagulante lúpico ou teste falso-positivo para sífilis, por no mínimo 6 meses.
11. Anticorpos antinucleares: título anormal de anticorpo anti-nuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome do Lupus induzido por drogas.

As manifestações neuropsiquiátricas (MNP) podem ocorrer entre 25% a 70% dos pacientes. Como já foi salientado na Introdução, o *American College of Rheumatology* (1999) classificou 19 síndromes neuropsiquiátricas relacionadas ao LES, subdivididas em dois grandes grupos: Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Nervoso Periférico (Figura 1). Didaticamente, essas condições podem ser subdivididas em focais ou difusas, sendo que no grupo destas últimas identificamos as síndromes psiquiátricas (ANDRADE; BONFÁ; BORBA NETO, 2010).

Vários processos patológicos podem estar envolvidos no comprometimento cerebral pelo LES. Podem ocorrer focos de isquemia devido à vasculite auto-imune;

fenômenos tromboembólicos relacionados à presença de Ac antifosfolípides e hiperviscosidade. Anticorpos anti-neuronais podem também ser produzidos, com efeitos diretos nas células cerebrais, alterando sua função. Várias citocinas, como a interleucina-1, interleucina-6 e interferon- γ podem estar com seus níveis aumentados e também agir diretamente sobre os neurônios, interferindo na sua função. Especula-se que a ativação do Sistema Imunológico possa resultar em alterações em neurotransmissores e, conseqüentemente, em comportamentos (MAES *et al.*,1998; VENUTURUPALLI; METZGER, 2011).

Anormalidades dos hormônios produzidos pelo hipotálamo, hipófise e glândulas adrenais são comuns em pacientes com LES, devido à doença propriamente dita, bem como aos efeitos dos esteroides. Essas anormalidades também podem causar distúrbios a nível de SNC (VENUTURUPALLI; METZGER, 2011).

Além disso, alguns fatores secundários também podem conduzir a manifestações do SNC, tais como infecções, medicamentos (muitos fármacos, tais como corticosteroides têm uma toxicidade significativa no SNC), hipertensão, desequilíbrios eletrolíticos, uremia, doenças da tireóide, fenômenos ateroscleróticos e hematomas subdurais. A presença simultânea de fibromialgia em pacientes com LES está associada a um aumento de sintomas neuropsiquiátricos funcionais, tais como a ansiedade e disfunção cognitiva (VENUTURUPALLI; METZGER, 2011).

O tratamento do LES deve abordar orientações gerais que incluem educação dos pacientes sobre a doença e sua evolução. É importante esclarecer que uma boa aderência ao tratamento é fundamental para um melhor prognóstico. Entre as orientações gerais, ressaltamos a proteção solar, dieta balanceada, atividade física, eliminar o tabagismo e tratar adequadamente a hipertensão arterial e as dislipidemias (SATO, 2008).

O tratamento medicamentoso deve ser individualizado e dependerá dos órgãos ou sistemas acometidos, assim como da gravidade desses acometimentos. Deverá ser orientado para o tratamento do comprometimento mais grave. Habitualmente, utilizam-se antimaláricos para tentar reduzir atividade da doença e como poupadores de corticosteroide, além de efeito benéfico adicional no controle da dislipidemia e da tendência à hipercoagulabilidade, comumente encontrada no LES. Corticoesteroides e anti-inflamatórios não hormonais também podem ser utilizados para acometimentos específicos. Em casos mais graves de comprometimento renal ou do SNC pode ser

utilizada a pulsoterapia com imunossupressores. Em caso de atividade lúpica grave, refratária aos tratamentos convencionais, podem ser ainda utilizados: imunoablação com ciclofosfamida, transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas ou o anticorpo anti-CD-20 (SATO, 2008).

Figura 1 - Síndromes neuropsiquiátricas do Lupus Eritematoso Sistêmico (segundo o Comitê de do Colégio Americano de Reumatologia)

Sistema Nervoso Central	Meningite asséptica Doença cérebro-vascular Síndrome desmielinizante Cefaléia (incluindo enxaqueca e hipertensão intracraniana benigna) Desordem do movimento (coréia) Mielopatia Quadros convulsivos Estado confusional agudo Desordens de ansiedade Disfunção cognitiva Alterações do humor Psicose
Sistema Nervoso Periférico	Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (Síndrome de Guillain-Barré) Desordens autonômicas Mononeuropatia Miastenia gravis Neuropatia craniana Plexopatia Polineuropatia

Fonte: *American College of Rheumatology, 1999.*

2.2 Depressão

Segundo Souza, Fontana e Pinto (2005), a Depressão é uma das patologias psiquiátricas mais frequentes, que aflige parcela considerável da população, independente de sexo, idade ou etnia. Manifesta-se em cerca de 5% a 10% da população adulta, tendo as mulheres risco mais alto que os homens, com proporção de aproximadamente 2:1 (REGIER *et al.*, 1993; KESSLER *et al.*, 1994; PICINELLI;

GOMEZ-HOMEM, 1997). Estudos da Organização Mundial de Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004) revelam que a Depressão será a 2ª maior causa de morbidade no ano 2020, após as doenças cardiovasculares.

Os transtornos depressivos constituem uma das condições clínicas de maior prevalência no Hospital Geral, e são caracterizados por sintomas como tristeza; anedonia; alterações de apetite, peso e sono; agitação ou lentificação psicomotora; fadiga; idéias de culpa; déficit de concentração e memória e, em casos graves, pensamentos recorrentes de suicídio ou morte (FRÁGUAS JR, 2000; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1993).

A etiopatogenia do quadro está relacionada a fatores genéticos, neuroquímicos (como a depleção de noradrenalina, serotonina e dopamina no SNC), neuroendócrinos, imunológicos, ambientais e psicossociais (MELLEIRO, 2005). Determinados estudos têm relacionado a atividade imune com a fisiopatologia da depressão. Foi verificado aumento da concentração sérica das interleucinas (IL) 1 e 6, da Proteína C reativa (PCR), da haptoglobina e da α -1glicoproteína ácida em pacientes deprimidos. Além disso, foram descritos marcadores celulares de ativação imune. A fonte de ativação na Depressão primária (não relacionada a outras doenças clínicas, como o LES), é desconhecida, embora muitos estudos tenham indicado que tanto o estresse como o CRH (*Corticotropin-releasing hormone*) podem induzir a produção das citocinas inflamatórias (SADOCK; SADOCK, 2007).

Dimsdale *et al.* (2009) afirmam que estudos em humanos têm demonstrado relações entre a produção de citocinas e mudanças comportamentais. Altas doses de citocinas, administradas em imunoterapia para pacientes com câncer e hepatite C frequentemente induzem sintomas depressivos nestes indivíduos. A ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal pelas citocinas pode ser um fator de risco para depressão. A ativação fisiológica do sistema imune pela liberação das citocinas pró-inflamatórias pode levar a sintomas depressivos, ansiosos e a déficit de memória. De forma inversa, a administração de um medicamento antagonista do fator de necrose tumoral, que bloqueia a produção de citocinas inflamatórias, foi correlacionada à melhora dos sintomas depressivos em pacientes com psoríase (KRISHNAN *et al.*, 2007; DAUDÉN *et al.*, 2009).

Existem inúmeras classificações de subtipos de depressão; dentre estas, citamos as que consideramos de maior relevância para este trabalho: de acordo com sua intensidade, ela pode ser considerada leve, moderada e grave sem ou com sintomas psicóticos (delírios e alucinações). Essa classificação, baseada nos critérios diagnósticos da CID 10 (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1993), encontra-se exposta na Figura 2.

Salientamos ainda que a Depressão é considerada unipolar, quando o paciente só apresenta quadros depressivos; e bipolar, quando os episódios depressivos são alternados com períodos de euforia, caracterizando um diagnóstico de Transtorno Bipolar. As depressões unipolar e bipolar são consideradas subtipos de Transtornos de Humor (MORENO; DEMETRIO; MORENO, 2011).

O tratamento baseia-se principalmente nas intervenções medicamentosas e psicoterapia. A prescrição de antidepressivos depende da especificidade e gravidade do quadro. Atualmente, existe uma grande variedade de medicamentos e esquemas posológicos possíveis; destacamos, entre estes, o uso de antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação de serotonina e/ou dopamina e os duais, que atuam em dois ou mais sistemas de neurotransmissão. Frequentemente estão indicados os benzodiazepínicos para controle de sintomas ansiosos e da insônia no início do tratamento. Em casos graves ou refratários à intervenção medicamentosa pode ser ainda indicada a Eletroconvulsoterapia.

2.3 Ansiedade

Os Transtornos de Ansiedade são caracterizados principalmente por sensações intensas e desagradáveis de medo, apreensão, tensão ou desconforto derivado de antecipação de perigo, de algo desconhecido ou estranho. Nestes, existe uma ansiedade patológica, exagerada, desproporcional em relação ao estímulo, ou qualitativamente diversa do que se observa como norma e que interfere na qualidade de vida, conforto emocional e desempenho diário do indivíduo. Tais reações exageradas ao estímulo ansiogênico se desenvolvem, mais comumente, em indivíduos com uma predisposição neurobiológica herdada (CASTILLO *et al.*, 2000).

Figura 2 - Critérios diagnósticos da CID 10 para Episódios Depressivos**F32 Episódios depressivos**

Nos episódios típicos de cada um dos três graus de depressão: leve, moderado ou grave, o paciente apresenta um rebaixamento do humor, redução da energia e diminuição da atividade. Existe alteração da capacidade de experimentar o prazer, perda de interesse, diminuição da capacidade de concentração, associadas em geral à fadiga importante, mesmo após um esforço mínimo. Observam-se em geral problemas do sono e diminuição do apetite. Existe quase sempre uma diminuição da auto-estima e da autoconfiança e freqüentemente idéias de culpabilidade e ou de indignidade, mesmo nas formas leves. O humor depressivo varia pouco de dia para dia ou segundo as circunstâncias e pode se acompanhar de sintomas ditos “somáticos”, por exemplo perda de interesse ou prazer, despertar matinal precoce, várias horas antes da hora habitual de despertar, agravamento matinal da depressão, lentidão psicomotora importante, agitação, perda de apetite, perda de peso e perda da libido. O número e a gravidade dos sintomas permitem determinar três graus de um episódio depressivo: leve, moderado e grave.

F32.0 Episódio depressivo leve

Geralmente estão presentes ao menos dois ou três dos sintomas citados anteriormente. O paciente usualmente sofre com a presença destes sintomas mas provavelmente será capaz de desempenhar a maior parte das atividades.

F32.1 Episódio depressivo moderado

Geralmente estão presentes quatro ou mais dos sintomas citados anteriormente e o paciente aparentemente tem muita dificuldade para continuar a desempenhar as atividades de rotina.

F32.2 Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos

Episódio depressivo onde vários dos sintomas são marcantes e angustiantes, tipicamente a perda da auto-estima e idéias de desvalia ou culpa. As idéias e os atos suicidas são comuns e observa-se em geral uma série de sintomas “somáticos”.

F32.3 Episódio depressivo grave com sintomas psicóticos

Episódio depressivo correspondente à descrição de um episódio depressivo grave (F32.2) mas acompanhado de alucinações, idéias delirantes, de uma lentidão psicomotora ou de estupor de uma gravidade tal que todas as atividades sociais normais tornam-se impossíveis; pode existir o risco de morrer por suicídio, de desidratação ou de desnutrição. As alucinações e os delírios podem não corresponder ao caráter dominante do distúrbio afetivo.

Fonte: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1993

A etiologia da Ansiedade parece estar relacionada aos sistemas noradrenérgico, gabaérgico e serotoninérgico do Lobo Frontal e do Sistema Límbico. Os pacientes ansiosos tendem a ter um tônus simpático aumentado, respondendo emocionalmente de forma excessiva aos estímulos ambientais e demorando mais a adaptar-se às alterações do Sistema Nervoso Autônomo. A ansiedade ocorre 2 vezes mais no sexo feminino e se estima que até 5% da população geral tenha um Distúrbio generalizado de ansiedade. As teorias psicossociais sobre a gênese da ansiedade são exaustivamente estudadas, não só pela medicina como também pela psicologia, pela sociologia, pela antropologia e pela filosofia (BALLONE, 2005).

Os transtornos ansiosos podem ser primários, ou seja, não derivados de outras condições psiquiátricas, como depressões ou psicoses, ou secundários a estas condições. Podem ainda estar associados, sem relação de causalidade, a várias doenças psiquiátricas (CASTILLO *et al.*, 2000).

Os principais Transtornos de Ansiedade, segundo a CID 10 (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1993), são:

- **Transtorno de ansiedade generalizada:** Este distúrbio envolve preocupação excessiva irreal e tensões, mesmo se houver pouco ou nada para provocar a ansiedade.
- **Transtorno do pânico:** as pessoas com essa condição têm sentimentos de terror que se agravam de forma repentina e repetidamente. Outros sintomas de um ataque de pânico incluem dor no peito, sudorese, palpitações, e uma sensação de asfixia, que pode fazer a pessoa sentir que está tendo um ataque cardíaco ou "ficando louco".
- **Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC):** Pessoas com TOC são atormentadas por pensamentos constantes ou medos que desencadeiam uma série de rituais. Os pensamentos perturbadores são chamados de obsessões e os rituais são chamados de compulsões.

- **Transtorno de Estresse Pós-traumático:** é uma condição que pode desenvolver-se após um evento traumático e / ou terrível, como uma agressão sexual ou física, a morte inesperada de um ente querido, ou um desastre natural. Pacientes com este transtorno têm freqüentemente pensamentos assustadores e lembranças do evento, e tendem a ser emocionalmente entorpecidos.
- **Transtorno de ansiedade social:** Também chamado de fobia social, este transtorno envolve preocupar-se sobre situações cotidianas sociais. A preocupação, muitas vezes gira em torno de um medo de ser julgado pelos outros, ou estar se comportando de uma maneira que possa causar constrangimento ou levar ao ridículo.
- **Fobias específicas:** A fobia específica é um medo intenso de um objeto ou situação específica, como cobras, altura, ou voar. O nível de medo geralmente é inadequado para a situação e pode levar a pessoa a evitar situações comuns cotidianas.

O tratamento medicamentoso dos Transtornos de Ansiedade (assim como sua base neurobiológica), é semelhante ao tratamento da Depressão. São utilizados principalmente os antidepressivos tricíclicos ou os inibidores da recaptação de serotonina; benzodiazepínicos também podem ser utilizados principalmente nas fases iniciais do tratamento. A técnica psicoterápica com maiores evidências de eficácia nestes quadros é a cognitivo-comportamental (CORDIOLI; KNAPP, 2008).

2.4 Estudos sobre Manifestações Neuropsiquiátricas (MNP) no LES

Segundo Silverman *et al.* (2011), nos últimos 30 anos, surgiu um novo campo da ciência – a Psiconeuroimunologia – que permitiu uma melhor compreensão e elucidação das interações entre os sistemas nervoso, endocrinológico e imunológico. Estudos nesta área evidenciam que o estresse pode influenciar o sistema imunológico; inversamente,

este sistema também pode alterar o comportamento e até desencadear transtornos psiquiátricos.

Um conjunto crescente de evidências, já relatadas nas seções anteriores, sugerem que patologias psiquiátricas como a Depressão podem estar envolvidas na etiopatogenia ou manifestarem-se de forma secundária a doenças clínicas como o LES. Buscando um maior esclarecimento sobre estas questões, fizemos uma revisão detalhada da literatura médica, buscando trabalhos científicos que tentaram aprofundar o estudo das Manifestações Neuropsiquiátricas (MNP) no LES.

Schneebaum *et al.*(1991) realizaram um estudo para determinar se níveis elevados de anti-P estariam associados a manifestações neuropsiquiátricas (MNP) do LES. Foi avaliado um grupo de pacientes com LES, um grupo controle com outras doenças reumáticas e um grupo de indivíduos saudáveis. Nestes dois últimos grupos não foram encontrados níveis elevados de anti-P; já em 19% dos 269 pacientes com LES foram encontrados níveis elevados destes auto-anticorpos, tanto na forma de Imunoglobulina G (IgG) como Imunoglobulina M (IgM); neste grupo, 29% dos pacientes apresentavam MNP. Os autores verificaram que níveis elevados de auto-anticorpos direcionados à região terminal C das proteínas do ribossomo P parecem ser um marcador específico para as MNP do LES, e são associados principalmente com quadros de depressão severa e psicose.

Segui *et al.*(2000), em estudo longitudinal, avaliaram 20 pacientes do sexo feminino, com LES em fase ativa, aplicando escalas psicológicas e psiquiátricas. As avaliações foram repetidas após um ano, quando todas as pacientes se encontravam em fase inativa. No episódio agudo, 40% dos casos apresentavam sintomas psiquiátricos, sendo os mais prevalentes: Transtorno de Ansiedade Generalizada (25%); Transtorno de Pânico (10%) e Transtorno Misto de Ansiedade e Depressão (5%). Na segunda avaliação, quando as pacientes se encontravam em inatividade, apenas 10% apresentavam sintomatologia psiquiátrica significativa; além disso, mostravam níveis mais baixos de estresse psicológico, ansiedade, maior atividade ocupacional e melhor funcionamento global. Entretanto, não houve diferenças estatisticamente significativas nos índices de prejuízo cognitivo, depressão e debilitação física entre as fases ativa e inativa da doença.

Greenwood *et al.*(2002), em estudo de revisão, verificaram que os seguintes auto-Ac estariam relacionados às MNP do LES: anti-neuronais, anti-linfócitos cerebrais, anti-P, anti-fosfolípides e antigangliosídeos. Os testes para detecção de Ac anti-neuronais, anti-linfócitos cerebrais, e antigangliosídeos só são encontrados em centros altamente especializados. Já os direcionados aos Ac anti-P e anti-fosfolípides podem ser realizados na maioria dos centros diagnósticos. Os autores sugerem que estes últimos sejam preconizados como exames de rotina para avaliação das MNP do LES.

Brey *et al.* (2002), em um estudo longitudinal, verificaram a prevalência de MNP em 128 pacientes (120 mulheres e 8 homens) com LES. Foram encontradas uma ou mais MNP em 80% dos pacientes, sendo as mais comuns cefaléia (73,57%); transtornos depressivos (37,28%) e transtornos de ansiedade (27,24%).

Sanna *et al.* (2003) realizaram um estudo retrospectivo em pacientes com LES avaliando a prevalência das MNP propostas pelo ACR em 1999 e sua correlação com Ac anti-fosfolípides. Foram estudados 323 pacientes, dos quais 57,3% apresentaram MNP, sendo as mais comuns cefaléia (24%); transtornos do humor (16,7%) e doença cerebrovascular (14,5%). Os autores concluíram que a nova classificação proposta pelo ACR para as MNP do LES auxilia os clínicos a definirem com maior precisão estas manifestações e que as mesmas estariam significativamente associadas com anticorpos anti-fosfolípides.

Appenzeller e Costallat (2003) realizaram estudo para verificar o comprometimento do SNC no LES. Foram avaliados 40 pacientes, realizando-se avaliações neuropsiquiátricas e aplicando escalas de depressão e ansiedade. As MNP foram comparadas às manifestações clínico-laboratoriais e à atividade da doença. A incidência de comprometimento primário do SNC nos pacientes com LES foi de 75%, sendo mais frequentes: alterações cognitivas (75%), depressão (75%) e ansiedade (70%). Não se observou relação entre as MNP e atividade da doença. Os autores concluíram que o envolvimento primário do SNC é bastante frequente no LES e sugerem a aplicação de testes e questionários para a detecção destas manifestações.

Conti *et al.* (2004) realizaram estudo em um grupo de 51 pacientes com LES para verificar a correlação de transtornos psiquiátricos com os seguintes auto-Ac: AECA (anticorpos contra células endoteliais); anti-cardiolipina; anti- β 2 glicoproteína I; anti-SSA/Ro; anti-SSB-La; anti-proteína glial fibrilar ácida; anti-DNA; anti-P e anti-

nucleossomos. Os quadros psiquiátricos mais encontrados foram: Transtornos de Ansiedade (31,4%); transtornos de humor (29,4%) e transtornos psicóticos (3,9%). Os AECA foram encontrados em 64,7% dos pacientes com psicose e transtorno de humor e em 29,4% dos pacientes com ansiedade; entretanto, esta correlação foi estatisticamente significativa apenas no 1º grupo. Nenhuma correlação significativa entre os outros autoanticorpos e os quadros psiquiátricos foi encontrada. Os autores concluíram que a frequência maior de AECA no grupo de pacientes com depressão e psicose reforça a hipótese de uma etiologia orgânica para estes distúrbios nos pacientes lúpicos.

Doria *et al.* (2004) realizaram estudo para avaliar qualidade de vida em 126 pacientes com LES, realizando também avaliações clínicas, laboratoriais e aplicando testes psicológicos como as escalas de Hamilton para Depressão e Ansiedade (HAM-D e HAM-A, respectivamente). De acordo com estas escalas, foram encontrados altos índices de Ansiedade (74,6%) e Depressão (40,5%) no grupo estudado. Pontuações altas na HAM-D e HAM-A foram correlacionadas com prejuízo na qualidade de vida dos pacientes, dano permanente e presença de artralgia ou artrite. Foi encontrada uma fraca relação linear entre as escalas HAM-D, HAM-A e a atividade da doença. Dentro da avaliação laboratorial, foram dosados os seguintes auto-Ac: anti-DNA; anti-RNP; anti-SSA; anti-SSB; anticardiolipina e anticoagulante lúpico, sendo que nenhum destes se correlacionou significativamente com piora nos índices de qualidade de vida. Os autores concluíram que o dano permanente e /ou a presença de dor articular pode levar ao aparecimento de sintomas depressivos e ansiosos no paciente lúpico. Sugerem ainda que a ansiedade, depressão ou dor articular podem influenciar de forma negativa a percepção da qualidade de vida no paciente com LES.

Ebert *et al.* (2005), em estudo de revisão, afirmam que no LES podem haver MNP como depressão, psicose, transtornos de humor, de ansiedade, disfunção cognitiva, delirium e encefalopatia. Segundo estes autores, muitos auto-Ac parecem ter um papel importante na patogênese destas manifestações, como os anti-P e os AECA. A prevalência de Ac anti-P seria variável devido a diferenças étnicas, sensibilidade e especificidade das técnicas utilizadas para sua detecção e período em que o ensaio foi realizado em relação ao evento clínico. Alguns autores ainda questionaram a relação dos Ac anti-P com MNP da doença lúpica.

Diamond e Volpe (2006), que fizeram também um estudo de revisão sobre o papel dos auto-Ac na doença cerebral, afirmam que a patofisiologia do declínio cognitivo e dos distúrbios do humor no LES pode estar relacionada a anticorpos com reação cruzada ao anti-DNA e ao anti-NMDA (anticorpo anti-receptor N-metil-D-aspartato). Estes Ac mediarão a destruição e morte neuronal. Os autores verificaram que alguns estudos relacionam a presença de Ac anti-DNA e anti-NMDA em pacientes com LES com Depressão e outros sintomas neuropsiquiátricos.

Karassa *et al.* (2006), em estudo de metanálise, verificaram os dados de 1537 pacientes com LES, referentes a 14 estudos científicos, a fim de avaliar a acurácia da pesquisa de Ac anti-P para o diagnóstico de MNP do LES. De acordo com as análises estatísticas, a proporção de pacientes com Ac anti-P não teve diferença significativa entre as diversas MNP. Concluíram que a pesquisa de Ac anti-P tem um valor diagnóstico limitado para o diagnóstico e diferenciação das diversas MNP do LES.

Lapteva *et al.* (2006) fizeram estudo para verificar a associação de Ac anti-NMDA, disfunção cognitiva e depressão no LES. Realizaram avaliações psiquiátricas e reumatológicas em 60 pacientes, aplicando escalas psiquiátricas, testes neuropsicológicos, realizando exames de neuroimagem funcional e dosagem sérica de Ac anti-NR2. O anti-NR2 é um autoanticorpo com reação cruzada aos receptores NR2a e NR2b da família do receptor NMDA, que estaria associado a várias MNP do LES, incluindo disfunção cognitiva e Depressão. Neste estudo, foi encontrada correlação significativa dos títulos de anti-NR2 com o diagnóstico de Depressão pela escala de depressão de Beck, porém não houve associação significativa entre os níveis deste auto-Ac e disfunção cognitiva.

Hirowata *et al.* (2007) avaliaram 71 pacientes com LES (52 com síndromes neuropsiquiátricas difusas; 19 com síndromes neurológicas focais ou neuropatia periférica e um grupo controle de 24 pacientes sem MNP), para verificar a associação destes quadros clínicos com a presença de Ac anti-P no líquido. Não houve diferença estatisticamente significativa da frequência de Ac anti-P entre os 3 grupos. Entretanto, os autores salientam que o Ac anti-P foi encontrado com maior frequência em pacientes que apresentavam síndromes neuropsiquiátricas difusas, como transtornos de humor e ansiedade.

Nery *et al.* (2007) analisaram a hipótese de que a atividade do LES está relacionada à presença e gravidade da depressão maior nos pacientes com esta doença. Setenta e um pacientes com LES foram avaliados quanto à presença e intensidade do transtorno depressivo maior, estresse psicossocial, incapacidade funcional, atividade da doença, e danos cumulativos. Em 23% dos pacientes foi diagnosticada Depressão maior; estes apresentaram uma tendência a uma maior severidade da doença lúpica. A Depressão maior também foi associada com eventos estressantes e aborrecimentos. Os autores concluíram que a atividade do LES é um potencial fator de risco para a presença e gravidade da depressão maior.

Zandman-Goddard *et al.* (2007) realizaram estudo de revisão buscando identificar a associação de todos os auto-anticorpos já relatados com MNP do LES. Os autores encontraram 20 auto-anticorpos (11 específicos para o cérebro e 9 sistêmicos) descritos em estudos com pacientes com MNP. Estes incluíram Ac específicos para antígenos cerebrais (neuronal, gangliosídeos, gliais e linfocitotóxicos, entre outros) e sistêmicos (nucleares, citoplasmáticos, fosfolípidos e células endoteliais). Títulos elevados de Ac anti-cardiolipina foram relatados mais frequentemente em pacientes com disfunção cognitiva, psicose, depressão, convulsões, coreia e migrânea. Nenhuma especificidade foi encontrada entre os Ac direcionados ao tecido cerebral ou sistêmicos e uma MNP específica. Nenhum estudo avaliou uma MNP específica em relação ao painel de 20 auto-anticorpos. Os autores acreditam que seria interessante montar um painel de Ac específicos para o diagnóstico de lupus neuropsiquiátrico.

Shoenfeld (2007), também em artigo de revisão, afirma que o acometimento do SNC no LES é associado a mais de 20 auto-anticorpos, mas que a associação mais evidente é em relação aos anti-P. Matus *et al* (2007), corroboram esta afirmação, relatando que o antígeno de superfície neuronal P está distribuído principalmente em áreas cerebrais relacionadas à memória, cognição e emoções. Blank *et al.* (2007), também afirmam que o grupo de Ac mais relacionado às MNP do LES seriam os anti-P, enfatizando que a injeção intraventricular de anti-P induz modelos experimentais de depressão em ratos. Baseados nestas observações, estes autores sugerem novas pesquisas de tratamentos que visem a neutralização destes anticorpos em pacientes com lupus neuropsiquiátrico.

Nery *et al.* (2008) realizaram estudo para estimar a prevalência de transtornos psiquiátricos em 71 pacientes com LES e sua associação com Ac anti-P. A prevalência de transtornos psiquiátricos nos últimos 30 dias foi: transtornos do humor (26,8%); ansiedade (46,5%); transtornos de adaptação (8,4%), uso abusivo de álcool (1,4%) e transtornos somatoformes (1,4%). As prevalências de transtornos psiquiátricos durante a vida foram: transtornos do humor (69%); ansiedade (52,1%), uso abusivo de álcool (1,4%) e transtornos somatoformes (1,4%). Os quadros ansiosos mais prevalentes foram fobias sociais e específicas, sendo que os autores acreditam que a maior frequência de fobia social pode estar relacionada à ansiedade desencadeada pelas lesões de pele em períodos de atividade do LES, o que pode restringir o contato social destes pacientes. Indivíduos com e sem manifestações psiquiátricas não diferiram quanto aos parâmetros clínicos e laboratoriais, incluindo a presença ou ausência de anti-P, atividade da doença e índice de dano acumulado. Os autores concluíram que os transtornos de humor e de ansiedade são os transtornos psiquiátricos mais freqüentemente observados em pacientes com LES do sexo feminino sem manifestações neurológicas. As formas leve / moderada destes transtornos psiquiátricos não estão associadas a Ac anti-P em pacientes com LES.

Abdel-Nasser *et al.* (2008) realizaram um estudo para avaliar as MNP no LES e sua associação com Ac anti-P. Verificaram que em 32 pacientes, 81,2% apresentavam uma ou mais MNP, sendo as mais comuns depressão (59,4%), cefaléia (46,9%) e disfunção cognitiva (37,5%). Os Ac anti-P foram positivos em 21,9% da amostra (em pacientes com MNP); pacientes com transtornos de humor apresentavam títulos mais altos destes auto-Ac; estes foram associados significativamente com um início precoce da doença, manifestações articulares severas e presença, mas não severidade da depressão. Estes auto-Ac foram considerados ainda altamente sensíveis para psicose.

Vieira *et al.* (2008) realizaram estudo avaliando a prevalência e a resposta terapêutica de MNP moderadas ou graves em 110 pacientes lúpicos internados. As principais MNP foram: convulsões e cefaléia (50%), psicose (22%), acidente vascular cerebral (17%) e síncope e depressão maior (11%). Os auto-Ac mais frequentemente encontrados nos pacientes com MNP foram: anticorpos anti-nucleares (ANA), anti-DNA, anticardiolipina e anti-P.

Hanly *et al.* (2008) examinaram uma coorte de pacientes com LES para verificar a associação de MNP e presença de Ac anti-P, anticoagulante lúpico, anticardiolipina, anti β 2-glicoproteína I e anti-NR2. Dos 412 pacientes estudados, 32% apresentavam MNP, sendo que 15% destes apresentavam transtornos do humor e 7,9%, de ansiedade. Não foi encontrada nenhuma associação significativa entre as MNP em geral e os auto-Ac analisados. Entretanto, a frequência de Ac anti-P em pacientes com MNP centrais foi maior do que nos pacientes com outras MNP e nos pacientes sem MNP. Uma associação específica foi encontrada entre psicose e Ac anti-P, e entre doença cerebrovascular e anticoagulante lúpico. Não houve associação significativa entre os outros auto-Ac e outras MNP específicas.

Tam *et al.* (2008) examinaram uma coorte de 291 pacientes com LES para verificar o papel das MNP, parâmetros clínicos e laboratoriais na qualidade de vida destes pacientes. No momento da avaliação, pela escala de Depressão e Ansiedade no Hospital Geral (HAD), Ansiedade estava presente em 22% dos pacientes e Depressão em 18,2%. A pontuação na subescala de Depressão da HAD foi a única variável independente associada a prejuízo em todas as subescalas da escala de qualidade de vida utilizada. A pontuação na subescala de Ansiedade da HAD foi associada a prejuízo nas subescalas de saúde mental desta escala. Nenhuma outra associação entre Ansiedade, Depressão e as outras variáveis do estudo foi demonstrada, incluindo a atividade da doença e a presença de Ac anti-DNA, anti-Sm, Anti-SSB-La; Anti-SSA-Ro, anticardiolipina e anticoagulante lúpico.

Sun *et al.* (2008) avaliaram a presença de Ac anti-histona em um grupo de 144 pacientes lúpicos, sendo que 24 destes apresentavam MNP e 65 nefrite. Os níveis de Ac anti-histona foram mais frequentes e significativamente mais altos no grupo de pacientes com MNP, e tiveram também uma correlação com a atividade da doença.

Bachen *et al.* (2009) avaliaram a prevalência durante a vida de transtornos de humor e ansiedade em 326 mulheres caucasianas com LES, comparando-as a um grupo controle. No grupo de pacientes lúpicas, 65% recebeu um diagnóstico de transtorno depressivo ou ansioso durante a vida, sendo os mais comuns: Depressão Maior (47%); Fobia Específica (24%), Transtorno de Pânico (16%), Transtorno Obsessivo-Compulsivo (9%) e Transtorno Bipolar (6%). Todas estas patologias foram mais comuns no grupo LES; porém o grupo controle apresentou taxas mais altas de

Transtorno de Ansiedade Generalizada e Distímia. A atividade da doença apresentou uma relação significativa com prevalência de depressão durante a vida e presença de transtorno depressivo ou ansioso.

Beltrão (2010), em sua tese de doutorado, avaliou 72 pacientes ambulatoriais com LES, aplicando a escala QMPA (Questionário de morbidade psiquiátrica de adultos), e comparando-as com um grupo controle da comunidade. A prevalência de alterações no QMPA foi de 89% em pacientes com LES e 13% no grupo controle. Entre as 64 pacientes lúpicas com QMPA alterado, 83,3% apresentavam sintomas ansiosos e somatização. Não houve correlação de morbidade psiquiátrica com a doença ativa, com histórico de psicose ou convulsões, ou com a idade de início da doença.

Hawro *et al.* (2011) investigaram a prevalência e a correlação clínica de transtornos psiquiátricos em 52 pacientes lúpicos ambulatoriais e internados. Distúrbios mentais foram encontrados em 30,7% da amostra, sendo que 11,5% apresentavam Depressão; 9,6%, disfunção cognitiva e 7,6%, Ansiedade. Houve correlação significativa entre a presença de Ansiedade e menor período de duração da doença. Os autores acreditam que o conhecimento adquirido no decorrer dos anos pode explicar níveis menores de Ansiedade no grupo com maior duração da doença.

Segundo Fráguas Jr *et al.* (2011), a relação entre Depressão e LES envolve muitos aspectos. Tanto o LES pode levar à ocorrência e agravamento da Depressão como esta pode comprometer a evolução do LES. Pacientes com sintomas depressivos mais graves referem menor conhecimento sobre o LES e maior impacto negativo deste sobre suas vidas. Além disso, estudos apontam que sintomas depressivos intensos se associam a menor adesão ao tratamento reumatológico (PHILIP *et al.*, 2009 ; JULIAN *et al.*, 2009).

Já segundo Ainiala *et al.* (2001), transtornos ansiosos são descritos em 6 a 24% dos pacientes com LES. Elevada sintomatologia ansiosa pode levar a problemas sociais e ocupacionais (como afastamento do trabalho), dependência química e Depressão (UTSET *et al.*, 2006; BACHEN *et al.*, 2009). Omdal *et al.* (2001) verificou ainda, em pacientes com LES, que sintomas ansiosos intensos foram associados à presença de enxaqueca.

Para Fráguas Jr (2011), o tratamento da Depressão, Ansiedade ou outros transtornos mentais associados ao LES deve sempre considerar os fatores etiológicos relacionados ao transtorno. Não existem estudos sistemáticos controlados que investiguem a eficácia dos antidepressivos e outros psicotrópicos para o tratamento da depressão e/ou ansiedade associada ao LES. Uma vez identificado que os sintomas são secundários ao acometimento do SNC pelo LES, além do tratamento específico para esses sintomas, deve se investir no tratamento efetivo do LES e eventuais comorbidades. É fundamental que se obtenha a adequada imunossupressão. Fong e Thumboo (2010) recomendam inclusive considerar a depleção seletiva de células B e transplante autólogo de células tronco hematopoéticas. Caso seja detectada uma síndrome antifosfolípide trombótica, a terapia antiagregante plaquetária deve ser realizada (BERTSIAS *et al.*, 2010).

Existem vários trabalhos que avaliaram a eficácia da psicoterapia com resultados positivos para pacientes com LES. O estudo de Navarrete-Navarrete *et al.* (2010) verificou que pacientes submetidos a terapia cognitivo-comportamental em grupo tiveram redução nos sintomas depressivos e ansiosos, redução no estresse e melhora da qualidade de vida. Somente os parâmetros biológicos (dosagem de anticorpos, sintomas somáticos e atividade da doença) não apresentaram alterações significativas. Outros tipos de psicoterapia em grupo, como terapia expressiva breve e modelos psicossociais também podem trazer benefícios como melhor adaptação à doença, aumento da autoestima e melhora no funcionamento psicossocial (EDWORTHY *et al.*, 2003; HAUPT *et al.*, 2005; NQ, CHAN, 2007).

Moraes-Fontes *et al.* (2012) fizeram um estudo retrospectivo de 98 pacientes com LES, analisando nos últimos 10 anos da doença, a prevalência de MNP, sua associação com Ac anti-fosfolípidos e outras características clínicas e laboratoriais. Verificaram que 22,4% da amostra apresentou MNP no período pesquisado, sendo as mais comuns: doença cerebrovascular (38%); crises convulsivas generalizadas (27%) e Depressão Maior (18%). O grupo de pacientes com MNP não diferiu do grupo sem MNP quanto à dosagem de Ac antifosfolípidos, ANA, anti-DNA, anti-RNP, anti-histona e anti-P.

Observamos, através desta revisão de literatura, a necessidade de se integrar o conhecimento das pesquisas de áreas como a imunologia, psiquiatria e reumatologia. Os

estudos evidenciam que a rede psico-neuro-endócrino-imunológica é complexa e exerce certamente um papel na fisiopatologia de transtornos psiquiátricos, associados ou não a outras doenças clínicas, como o LES.

Os trabalhos científicos realizados até hoje ainda não esclareceram de forma significativa aspectos etiopatogênicos e clínicos da Depressão e Ansiedade associada ao LES. Verificamos ainda que existem poucos trabalhos na literatura que estudem os transtornos ansiosos no LES. Não foi estabelecido um painel de auto-anticorpos relacionado a estas manifestações psiquiátricas específicas do LES no SNC.

Ao observar estas deficiências, decidimos realizar este estudo, avaliando de forma mais pormenorizada, em um grupo de pacientes com LES, a presença de transtornos psiquiátricos, com um enfoque maior em quadros depressivos e ansiosos. Realizamos ainda avaliação da atividade da doença e dosagem de vários auto-anticorpos visando elucidar melhor estas questões.

3 OBJETIVOS

3.1) Geral: Avaliar a prevalência de episódios depressivos e ansiosos em pacientes do sexo feminino com o diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistêmico, relacionando-os com a atividade da doença lúpica, particularmente com a presença de auto-anticorpos.

3.2) Específicos:

- verificar a prevalência e o grau de severidade dos episódios depressivos e transtornos ansiosos no grupo estudado;
- verificar a relação entre o diagnóstico psiquiátrico pela avaliação psiquiátrica de acordo com os critérios da CID 10 e nas escalas psiquiátricas utilizadas para avaliação de Depressão e Ansiedade;
- verificar a atividade da doença lúpica em pacientes com e sem episódios depressivos e transtornos de ansiedade no momento da avaliação;
- verificar a correlação de sintomas depressivos e ansiosos com a atividade da doença lúpica;
- verificar a correlação de sintomas depressivos e ansiosos com a presença dos seguintes auto-anticorpos:
 - ANCA (anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos)
 - Anti-dsDNA (anticorpo anti-ácido desoxirribonucleico de dupla hélice)
 - Anti-P (anticorpo anti- P ribossomal)
 - Anti-RNP (anticorpo anti-Ribo-Núcleo-Proteína)
 - Anti-SM (anticorpo anti-Smith - proteína ligada ao RNA)
 - Anti-SSA/Ro (anticorpo contra o antígeno Ro - proteína citoplasmática ligada ao RNA)
 - Anti-SSB/La (anticorpo contra partículas proteicas do RNA)
 - Anti-SCL 70 (anticorpo anti topoisomerase I)
 - Anticardiolipina (IgG - imunoglobulina G e IgM - imunoglobulina M)

- Anticoagulante lúpico
- Anti-histona
- Anti-centrômero

4 METODOLOGIA

Segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia (2011), estimativas indicam que existam em nosso país cerca de 65.000 pessoas com lúpus, sendo a maioria mulheres. Acredita-se assim que uma a cada 1.700 mulheres no Brasil tenha a doença. Partimos desta premissa para calcular o n de nossa amostra: de acordo com estes dados, o estado de Mato Grosso do Sul teria em torno de 723 pacientes com LES (tendo como base a população feminina levantada no último censo demográfico, de 2010 (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010). Buscamos alcançar pelo menos 10% desta população, selecionando cerca de 100 pacientes para a pesquisa.

Foram selecionadas para participar do estudo pacientes com diagnóstico de LES, que estavam em acompanhamento no Ambulatório de Colagenoses do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS e aprovado a 20/5/2010. O certificado de aprovação encontra-se no Anexo A (pág 116). O mesmo foi aprovado ainda pelo Conselho Diretivo do Núcleo do Hospital Universitário da UFMS (a resolução encontra-se no Anexo B, na pág 118).

As pacientes foram encaminhadas para a pesquisa de acordo com os seguintes critérios:

a) Critérios de Inclusão:

- sexo feminino
- faixa etária: 18 a 55 anos de idade
- diagnóstico de LES pelos critérios do *American College of Rheumatology (ACR)*
- concordância da paciente em participar da pesquisa após explanação e entendimento da mesma e assinatura do Termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A- pág 100)

b) Critérios de exclusão:

- pontuação no Miniexame do Estado Mental (Anexo C- pág 120) inferior a:
 - 14 pontos – para pacientes analfabetas
 - 18 pontos – para pacientes com escolaridade baixa-média
 - 26 pontos – para pacientes com alta escolaridade
- pacientes que apresentaram, pela avaliação psiquiátrica, quadros psicóticos graves, *Delirium* ou outros que estivessem prejudicando intensamente suas funções mentais.
- pacientes com outras doenças crônicas associadas (exceto as associadas ao LES) ou outras afecções que pudessem interferir na avaliação.
- pacientes com gravidez suspeita ou confirmada.

Foram selecionadas apenas pacientes do sexo feminino, pois, como já foi salientado, a incidência de LES é muito baixa no sexo masculino; desta forma, procuramos obter um grupo mais homogêneo para ser analisado.

A faixa etária determinada foi a de 18 a 55 anos de idade, pois é aquela em que há maior incidência da doença. Não foram incluídas pacientes menores de 18 ou maiores de 55 anos por serem faixas etárias mais específicas (crianças/adolescentes e idosos), em que pode haver maior prevalência de determinadas patologias psiquiátricas (ex. demência na população idosa), o que muitas vezes dificultaria a avaliação de sintomas depressivos e ansiosos.

As pacientes foram selecionadas semanalmente, no dia do Ambulatório de Colagenoses, através da revisão de prontuários, de setembro de 2010 a outubro de 2012. A seleção das pacientes, verificação dos critérios de inclusão e exclusão e avaliação psiquiátrica foram realizadas pela pesquisadora, uma acadêmica do Curso de Medicina (que realizou trabalho de Iniciação Científica usando dados parciais do estudo) e médicos residentes de Psiquiatria colaboradores (previamente treinados pela pesquisadora). A avaliação reumatológica também foi realizada pela pesquisadora e seus colaboradores, sob a supervisão de médicos do Serviço de Reumatologia da UFMS.

4.1 Instrumentos de avaliação

4.1.1) CrITÉRIOS DiagnÓsticos de LES pela ACR

Para que a paciente fosse incluída na pesquisa, inicialmente selecionamos os prontuários do Ambulatório de Colagenoses em que a Reumatologia havia feito o diagnóstico de LES. Através da revisão dos prontuários e entrevistando a paciente, confirmamos se a mesma preenchia os critérios diagnósticos de LES propostos pela ACR (TAN *et al.* 1982; HOCHBERG, 1997), já expostos nas págs 19 e 20. Para esta avaliação contamos com o apoio dos médicos do Serviço de Reumatologia da UFMS.

4.1.2) Miniexame do Estado Mental (Anexo C- pág 120)

Este instrumento foi originariamente elaborado por Folstein *et al.* (1975) e traduzido por Bertolucci *et al.* (1994). É composto por diversas questões tipicamente agrupadas em 7 categorias, cada uma delas planejada com o objetivo de avaliar funções cognitivas específicas:

- orientação para tempo (5 pontos)
- orientação para local (5 pontos)
- registro de 3 palavras (3 pontos)
- atenção e cálculo (5 pontos)
- lembrança das três palavras (3 pontos)
- linguagem (8 pontos)
- capacidade construtiva visual (1 ponto)

O escore deste exame pode variar de 0 a 30 pontos. A escala é simples de usar e pode ser administrada em 5 a 10 minutos (ALMEIDA, 2000). Avalia as funções cognitivas de uma forma global e nos permite verificar se o paciente têm condições de ser submetido a outras avaliações que exijam um nível mínimo de funcionamento intelectual. Para isto, o paciente deve atingir um escore mínimo para pessoas com seu nível de escolaridade.

Tombaugh e McIntyre (1992) observaram que a escala têm boa consistência interna e confiabilidade teste-reteste (0,80 a 0,95).

4.1.3) Avaliação psiquiátrica e reumatológica (Apêndice B- pág 104)

O instrumento padronizado para realização das avaliações psiquiátricas e reumatológicas encontra-se no Apêndice B. Foi desenvolvido com base nos roteiros de anamnese, exame mental e exame físico realizados pelos Serviços de Psiquiatria e Reumatologia, e também através de pesquisa específica sobre estes temas (TAN *et al.* 1982; HOCHBERG, 1997; CHENIAUX JR, 2002; PORTO; PORTO, 2009).

4.1.4) Escala de Hamilton para Depressão (HAM-D/Anexo D- pág 122)

A Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) é a mais utilizada mundialmente, sendo considerada por muitos autores como "padrão ouro" para diagnóstico e avaliação da gravidade do episódio depressivo (CALIL; PIRES, 1998). É uma escala de fácil aplicação, que para ser preenchida necessita apenas da avaliação psiquiátrica do paciente.

A versão da HAM-D utilizada neste trabalho foi a de 17 itens. Seu escore total é de no máximo 50 pontos; segundo o autor (HAMILTON, 1959), escores maiores do que 23 identificam depressão muito grave; de 19 a 22, depressão grave; de 14 a 18, depressão moderada; de 8 a 13 depressão leve, e escores iguais ou menores que 7 definem remissão do quadro ou ausência de depressão.

4.1.5) Escala de Hamilton para Ansiedade (HAM-A/Anexo E – pág 124)

A Escala de Ansiedade de Hamilton (1959) é uma das mais utilizadas a nível internacional (KEEDWELL; SNAITH, 1996; ANDRADE; GORENSTEIN, 1998) compreende 14 itens distribuídos em dois grupos, sendo o primeiro grupo, com 7 itens, relacionado a sintomas de humor ansioso e o segundo grupo, também com 7 itens, relacionado a sintomas físicos de ansiedade. O escore total é obtido pela soma dos valores atribuídos em todos os 14 itens da escala, cujo resultado varia de 0 a 56.

Uma pontuação total de 18 a 24 pontos indica ansiedade leve; 25 a 30 pontos, ansiedade moderada; escores acima de 30 pontos, ansiedade grave (HAMILTON, 1959).

4.1.6) SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* – Anexo F – pág 126)

A SLEDAI é uma escala que avalia 24 variáveis associadas à atividade do LES e agrupadas em nove sistemas, em que a gravidade de cada comprometimento recebe pesos diferentes. Assim, peso oito para as lesões do SNC e lesões vasculares, peso quatro para a afecção renal e músculo-esquelética, peso dois para as serosas, pele e alterações imunológicas e peso um para os sintomas constitucionais e hematológicos (BOMBARDIER *et al.*, 1992).

Para completar a escala, é necessário não somente avaliação clínica detalhada do reumatologista (anamnese e exame físico) e avaliação oftalmológica como também diversos exames complementares (hemograma completo, DLH, aldolase, C3, C4, CH50, anti-DNA, Urina I, proteinúria de 24 horas, eletrocardiograma, ecocardiograma e raio X de tórax). Realizamos anteriormente a estes exames uma pesquisa de β -HCG sanguínea, a fim de descartar gravidez.

A maioria dos exames complementares foi realizada no HU-UFMS, à exceção de algumas provas de atividade da doença (aldolase e CH50), que foram realizadas no Instituto de Pesquisa, Ensino e Diagnóstico (IPED) da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE), em Campo Grande-MS, através de um convênio do serviço de Reumatologia, pois o HU não realiza estes exames.

A pontuação na escala pode variar de 0 a 105 pontos (pts). Adotamos a classificação preconizada por Cook *et al.*(2000): inatividade (0pts); atividade leve (1 a 3 pts); atividade moderada (4 a 7 pts) e atividade severa (maior ou igual a 8 pts).

4.1.7) Dosagem dos auto-anticorpos

As dosagens dos auto-anticorpos, assim como os exames aldolase e CH50, foram realizadas no Instituto de Pesquisa, Ensino e Diagnóstico (IPED) da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE), em Campo Grande-MS.

A seguir, descrevemos o método utilizado para dosar cada auto-Ac:

- ANCA (anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos): imunofluorescência indireta

- Anti-dsDNA (anticorpo anti-ácido desoxirribonucleico de dupla hélice): fluoroimunoanálise
- Anti-P (anticorpo anti-P ribossomal): enzimaímunoensaio
- Anti-RNP (anticorpo anti-Ribo-Núcleo-Proteína): fluoroimunoanálise
- Anti-SM (anticorpo anti-Smith - proteína ligada ao RNA): fluoroimunoanálise
- Anti-SSA/Ro (anticorpo contra o antígeno Ro - proteína citoplasmática ligada ao RNA): enzimaímunoensaio
- Anti-SSB/La (anticorpo contra partículas proteicas do RNA): enzimaímunoensaio
- Anti-SCL 70 (anticorpo anti topoisomerase I): fluoroimunoanálise
- Anticardiolipina (IgG - imunoglobulina G e IgM - imunoglobulina M) : enzimaímunoensaio
- Anticoagulante lúpico: coagulometria
- Anti-histona: enzimaímunoensaio
- Anti-centrômero: Imunofluorescência indireta em células Hep 2 (linhagem de células tumorais derivadas de carcinoma laríngeo humano)

A metodologia utilizada seguiu as especificações do fabricante de cada teste.

4.2 Cronograma das avaliações e seguimento das pacientes

Todas as avaliações da pesquisa foram realizadas nos ambulatórios de Psiquiatria e Reumatologia do HU-UFMS, seguindo-se o seguinte fluxograma:

- 1) Avaliação psiquiátrica
- 2) Aplicação das escalas HAM-D e HAM-A
- 3) Avaliação reumatológica
- 4) Aplicação da SLEDAI
- 5) Realização dos exames

É importante salientar que todas as avaliações clínicas foram realizadas por médicos residentes em Psiquiatria com a supervisão de especialistas em Psiquiatria e Reumatologia. A hipótese diagnóstica psiquiátrica era feita com base na discussão do caso entre os médicos residentes e a supervisora, utilizando como referencial teórico a CID-10. Posteriormente eram aplicadas as escalas psiquiátricas e realizada a avaliação

reumatológica e aplicação da SLEDAI, com a supervisão dos médicos especialistas em Reumatologia.

As avaliações foram realizadas de setembro de 2010 a abril de 2013. A avaliação realizada era bastante extensa, e além disso tínhamos poucas vagas disponíveis no HU para realização dos exames necessários para completar a SLEDAI. Por esse motivo, foram avaliadas apenas 1 ou 2 pacientes por semana. Se houvesse mais pacientes selecionadas a cada dia do ambulatório e que aceitassem participar do estudo, eram registrados seus contatos telefônicos e depois as mesmas eram contactadas.

Após as avaliações reumatológica e psiquiátrica e inclusão da paciente no estudo, foram aplicadas a Escala de Hamilton para Depressão, a Escala de Hamilton para Ansiedade e a SLEDAI. Após estas avaliações, em um período de 15 dias, as pacientes realizaram exames complementares necessários para se verificar a atividade da doença pela SLEDAI, e as dosagens laboratoriais dos auto-Ac já listados.

Após a avaliação inicial (T0), as pacientes foram reavaliadas 6 (seis) meses após a primeira avaliação (T1), a fim de verificar possíveis alterações em relação à presença de sintomas depressivos, ansiosos, atividade da doença e dosagens de auto-Ac. Após o encerramento das avaliações, a pesquisadora necessitou de 3 meses para análise dos dados e conclusão do trabalho. Foi utilizada estatística descritiva e analítica pertinente a um estudo de coorte prospectivo.

4.3 Análise dos dados

Os resultados das variáveis avaliadas neste estudo foram apresentados na forma de estatística descritiva ou tabelas. Os gráficos foram feitos através do programa *Microsoft Office Excel 2007*. A análise estatística foi realizada utilizando-se os programas *Bioestat 5.0* (YRES *et al.*, 2007), *Epi Info 3.5.0* (DEAN *et al.*, 1991) e *Origin 8,0* (OriginLab, Northampton, MA). A associação entre o diagnóstico psiquiátrico de Depressão e Ansiedade (pela CID 10 e pelas escalas HAM-D e HAM-A), a atividade da doença e a presença dos auto-anticorpos foi verificada pelo teste exato de Fischer, considerando relações ou diferenças significativas quando $p < 0,05$.

A formatação deste trabalho foi baseada em Manual desenvolvido por professores da Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste (ZÁRATE, 2008), que teve como base principal as orientações da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Foram realizadas pesquisas adicionais em bases de dados *on line* da ABNT (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2002).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Dados sociodemográficos

Após a revisão semanal de todos os prontuários das pacientes que frequentaram o Ambulatório de Colagenoses, de setembro de 2010 a outubro de 2012, foram selecionadas 104 pacientes que preenchiam os critérios para participar do estudo. As pacientes selecionadas a cada ambulatório foram chamadas pessoalmente e convidadas a participar da pesquisa. Um total de 46 não aceitou fazer parte do estudo, alegando falta de condições para vir realizar todos os exames e avaliações.

Um total de 57 pacientes foram incluídas e realizaram as avaliações psiquiátricas e reumatológicas, constituindo uma amostra não probabilística e por julgamento. Estas pacientes já se encontravam com diagnóstico firmado de LES e realizando tratamento reumatológico. Não houve nenhum caso de diagnóstico muito recente, que ainda não estava em tratamento.

As 57 pacientes inicialmente selecionadas pela revisão de prontuários e que aceitaram iniciar o estudo tiveram os critérios de inclusão/ exclusão confirmados antes de se aplicar o Termo de consentimento livre e esclarecido e iniciarem as avaliações. Estavam com a cognição preservada (nenhuma apresentou pontuação abaixo da média para sua idade e escolaridade no MMS) e não apresentavam outras doenças crônicas associadas não relacionadas ao LES. Todas completaram a 1ª avaliação clínica (reumatológica e psiquiátrica), porém 7 não fizeram os exames solicitados para a pesquisa ou tiveram parte deles extraviados, sendo excluídas do trabalho.

Após a 1ª avaliação (T0), foram incluídas no trabalho, portanto 50 pacientes. Após 6 meses foi realizada a 2ª avaliação (T1), sendo que três pacientes tiveram que ser excluídas (duas engravidaram e a outra teve diagnóstico de câncer anal neste período). Das 47 pacientes que poderiam realizar a 2ª avaliação, 12 não compareceram e 4 compareceram, porém não realizaram os exames ou os mesmos foram extraviados. Por este motivo, na 2ª avaliação contamos apenas com 31 pacientes.

As características sócio-demográficas estão descritas na Tabela 1. A pesquisa dos dados sócio-demográficos e os termos utilizados nesta tabela foram baseados nos

Tabela 1(Parte 1) - Distribuição das pacientes de acordo com a faixa etária, etnia, estado civil, religião, naturalidade, procedência, escolaridade, profissão e renda familiar (n=50); Campo Grande – MS*, 2010-2013

Variável	% (n)
Faixa etária	
Entre 18 e 30 anos	38,0 (19)
Entre 31 e 40 anos	34,0 (17)
Mais de 40 anos	28,0 (14)
Cor	
Afrodescendente	58,0 (29)
Branca	40,0 (20)
Amarela	2,0 (1)
Estado civil	
Casada	52,0 (26)
Solteira	36,0 (18)
Separada	10,0 (5)
Viúva	2,0 (1)
Religião	
Católica	44,0 (22)
Evangélica	36,0 (18)
Nenhuma	12,0 (6)
Outras	8,0 (4)
Naturalidade	
Interior do MS	46,0 (23)
Outro Estado	30,0 (15)
Campo Grande	24,0 (12)
Procedência	
Campo Grande	70,0 (35)
Interior do MS	30,0 (15)

Tabela 1 (Parte 2) - Distribuição das pacientes de acordo com a faixa etária, etnia, estado civil, religião, naturalidade, procedência, escolaridade, profissão e renda familiar (n=50); Campo Grande – MS*, 2010-2013

Variável	% (n)
Escolaridade	
Ensino fundamental completo/incompleto	32,0 (16)
Ensino médio completo/incompleto	46,0 (23)
Ensino superior completo/incompleto	22,0 (11)
Profissão/Ocupação	
Lides do lar	26,0 (13)
Manicure	10,0 (5)
Desempregada	10,0 (5)
Outros	54,0 (27)
Renda familiar	
Até 2 salários mínimos	52,0 (26)
Mais de 2 até 4 salários mínimos	30,0 (15)
Mais de 4 salários mínimos	18,0 (9)

* MS=Mato Grosso do Sul

indicadores sociais mínimos preconizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2010).

Observamos que houve predominância de pacientes jovens e em idade fértil (72% das pacientes estão na faixa dos 18 aos 40 anos de idade), o que coincide com grande parte dos trabalhos científicos relacionados ao tema. A média de idade das pacientes foi de $34,2 \pm 9,2$ anos, semelhante à encontrada nos trabalhos de Segui *et al.* (2000), na Espanha; Conti *et al.* (2004), na Itália; Hanly *et al.* (2008), no Canadá e Nery *et al.* (2008), na cidade de São Paulo, no Brasil. Já a média de idade das amostras de Tam *et al.* (2008), na China; Bachen *et al.* (2009), nos Estados Unidos; Beltrão (2010) na cidade de Porto Alegre, no Brasil; Hawro *et al.* (2011), na Polônia e Moraes-Fontes *et al.* (2012), em Portugal, mostraram-se superiores.

Quanto à cor, houve predominância de afro-descendentes (52% das pacientes declararam-se pardas e 6% negras). Este dado difere de muitos estudos, onde houve predominância da cor branca (LAPTEVA *et al.*, 2006, nos Estados Unidos; HANLY *et al.*, 2008; BELTRÃO, 2010; MORAES-FONTES *et al.*, 2012).

As diferenças quanto à faixa etária e cor talvez se expliquem pela realização dos trabalhos em diferentes países, até mesmo de continentes diversos. Os únicos trabalhos realizados no Brasil, porém em outras regiões, são os de Nery *et al.* (2007, 2008) e Beltrão (2010), em São Paulo e Porto Alegre, respectivamente.

De forma semelhante à casuística de Segui *et al.* (2000), Bachen *et al.* (2009), e Moraes-Fontes *et al.* (2012), a maior parte das pacientes (52%) declarou-se casada.

Em relação à religião, 44% de nossa amostra declarou-se católica e 33% evangélica, porém foram encontrados dados referentes à religião na literatura para estabelecer uma comparação com outros estudos.

Quanto à naturalidade, verificamos que a maior parte das pacientes é proveniente do interior do estado (46%) ou de outros estados (30%), porém em sua maioria (70%), reside hoje em Campo Grande. Muitas relataram terem se mudado para esta cidade para realizar o tratamento do LES. Estes dados são semelhantes ao estudo de Ayache (2006), realizado no mesmo local.

Como pode ser visualizado na Tabela 1, a porcentagem mais significativa da amostra tem de baixa a média escolaridade. Somente 12% chegou a concluir o nível superior. Estes dados são semelhantes aos de Tam *et al.* (2008) e Beltrão (2010); porém diferem dos de Lapteva *et al.* (2006), Bachen *et al.* (2009) e Moraes-Fontes *et al.* (2012), que encontraram níveis mais altos de escolaridade em sua casuística. Novamente o fato destes últimos estudos terem sido realizados em outros países pode explicar esta diferença.

Em relação à ocupação/profissão, verificamos que 56% das pacientes declarou trabalhar fora de casa. Estes dados diferem de Segui *et al.* (2000) e Bachen *et al.* (2009), em que porcentagens menores declararam ter uma ocupação/profissão. É interessante salientar que em estudo já citado (AYACHE, 2006), realizado no mesmo local, porém com casuística menor (20 pacientes), também houve resultado diferente: 55% das pacientes declararam-se donas-de-casa.

A renda familiar das pacientes mostrou-se baixa: 52% tem renda familiar até 2 salários mínimos (SM), índice próximo ao encontrado por Ayache (2006), em que 60% da amostra tinha uma renda nesta faixa. Já Beltrão (2010), em estudo realizado na cidade de Porto Alegre-RS, encontrou na maior parte de sua amostra uma renda mais baixa: 80,5% tinham renda familiar até 1,5 SM.

5.2 Avaliação clínica de acordo com os critérios diagnósticos da CID 10, em T0

Na Tabela 2 verificamos o resultado da avaliação clínica psiquiátrica das pacientes, utilizando os critérios diagnósticos da CID 10 - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1993).

Observamos que 72% das pacientes apresentaram um ou mais diagnósticos psiquiátricos, sendo os mais prevalentes: Episódio Depressivo Moderado (EDM-22%); Episódio Depressivo Leve (EDL- 16%) e Transtorno Misto de Ansiedade e Depressão (8%).

Somando todas as pacientes que apresentavam episódios depressivos em T0 temos um total de 26 pacientes (52% da amostra) com diagnóstico de episódios depressivos unipolares. Esta prevalência é semelhante à encontrada por Abdel-Nasser *et al.* (2008) e Bachen *et al.* (2009). Porém, superior à maior parte dos estudos da literatura (BREY *et al.*, 2002; SANNA *et al.*, 2003; CONTI *et al.*, 2004; DORIA *et al.*, 2004; NERY *et al.*, 2007; NERY *et al.*, 2008; VIEIRA *et al.*, 2008; HANLY *et al.*, 2008; TAM *et al.*, 2008; HAWRO *et al.*, 2011 e MORAES-FONTES *et al.*, 2012) e inferior apenas ao índice encontrado por Appenzeler e Costallat (2003), que verificaram depressão em 75% de sua amostra.

As pacientes com transtornos ansiosos (Transtorno Misto de Ansiedade e Depressão, Transtorno de Ansiedade Generalizada e Transtorno de Pânico) constituíram 16% da amostra (8 pacientes). Este índice mostrou-se inferior à maior parte dos trabalhos já realizados (SEGUI *et al.*, 2000; BREY *et al.*, 2002; APPENZELER; COSTALLAT, 2003; CONTI *et al.*, 2004; DORIA *et al.*, 2004; NERY *et al.*, 2008;

TAM *et al.*, 2008; BACHEN *et al.*, 2009 E BELTRÃO, 2010); porém foi superior ao encontrado por Hanly *et al.* (2008) e Hawro *et al.* (2011).

Acreditamos que as diferenças na prevalência de transtornos depressivos e ansiosos deste estudo em relação aos citados anteriormente pode ser atribuída, mais uma vez, ao fato de que os outros trabalhos foram realizados em regiões de diferentes padrões sócio-econômicos e culturais. Salientamos ainda o fato de que uma parte dos autores não realizou o diagnóstico baseado nos critérios da CID 10, mas em outros sistemas classificatórios, como o *Diagnostical and Statistical Manual for Mental Disorders – DSM-IV* (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA, 2002). Optamos por utilizar a CID 10 por ser a classificação mais utilizada a nível internacional, inclusive em nosso país, enquanto que o DSM-IV é uma classificação norte-americana.

Verificamos ainda que 10% das pacientes apresentavam mais de um diagnóstico psiquiátrico. Taxas de comorbidade psiquiátrica também foram encontradas no estudo de Bachen *et al.* (2009), em que 29% relatou 1 comorbidade psiquiátrica durante a vida; 19%, 2 comorbidades; 17%, 3 ou mais comorbidades. De acordo com Fráguas Jr *et al.* (2011), a diversidade de fatores etiológicos dificulta o diagnóstico e o tratamento dos transtornos psiquiátricos no LES; isso resulta em apresentações clínicas variadas e superposição de transtornos, como pudemos observar em nossa casuística.

Ainda no estudo de Bachen *et al.* (2009) também foi encontrado, além da depressão, taxas importantes de transtornos de ansiedade e transtorno bipolar. Poucos estudos têm analisado estas patologias no LES, embora tenha se encontrado prevalências elevadas em pequenas amostras. Estes achados enfatizam a importância de aprofundar os estudos do espectro de transtornos de humor e ansiedade no LES, visando esclarecer melhor sua etiologia.

Segundo Fráguas Jr *et al.* (2011), os sintomas depressivos no paciente com LES podem ser uma manifestação direta do comprometimento cerebral, induzidos por medicações como a prednisona ou ainda reações adaptativas à doença. Verificamos em nosso estudo que, entre as medicações utilizadas pelas pacientes, a prednisona foi a mais prescrita (em T0, 74,0% das pacientes utilizavam esta medicação; em T1, 64,5%). Certamente o uso desta droga pode ser um dos fatores que explica os altos índices de

depressão e outros transtornos psiquiátricos observados em nossa amostra (SATO, 2000).

Tabela 2 - Distribuição das pacientes de acordo com o diagnóstico psiquiátrico, utilizando como referência a CID 10 (n=50); Campo Grande – MS, 2010-2013

Diagnóstico psiquiátrico (CID10)	% (n)
Sem diagnóstico psiquiátrico	28,0 (14)
Episódio Depressivo Moderado (EDM)	22,0 (11)
Episódio Depressivo Leve (EDL)	16,0 (8)
Transtorno Misto de Ansiedade e Depressão	8,0 (4)
Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)	4,0 (2)
Episódio Depressivo Grave (EDG) com sintomas psicóticos	4,0 (2)
EDG sem sintomas psicóticos	4,0 (2)
Transtorno Afetivo Bipolar (TAB), episódio atual misto	2,0 (1)
Esquizofrenia	2,0 (1)
EDG + Transtorno de Pânico (em remissão)	2,0 (1)
TAB (episódio atual depressivo) + abuso de álcool + tabagismo	2,0 (1)
TAG + Retardo Mental Leve	2,0 (1)
EDG sem sintomas psicóticos + TAG	2,0 (1)
EDL + abuso de álcool	2,0 (1)
Episódios Depressivos Unipolares	
Sim	52,0 (26)
Não	48,0 (24)
Transtornos Ansiosos	
Sim	16,0 (8)
Não	84,0 (42)

Em relação aos antidepressivos que já vinham sendo utilizados pelas pacientes, verificamos que o mais comumente prescrito, principalmente pelos reumatologistas, é a amitriptilina, seguida pela fluoxetina. Entretanto, mesmo pacientes que já vinham tomando estas medicações muitas vezes ainda apresentavam sintomas depressivos e ansiosos importantes; isso reforça a necessidade de encaminhamento das pacientes ao psiquiatra para avaliação da necessidade de adequação das prescrições. Observamos que no decorrer do estudo houve pouca necessidade de alteração das medicações reumatológicas. Entretanto, após a avaliação psiquiátrica, devido à detecção de sintomas ansiosos ou depressivos, houve frequentemente incremento nas doses de antidepressivos ou mudança de medicação.

5.3 Escalas de Hamilton para Depressão e Ansiedade em T0 e em T1

Podemos observar na Tabela 3 a distribuição das pacientes de acordo com a pontuação na HAM-D em T0, sendo que 64% das pacientes tiveram pontuação significativa nas escalas HAM-D ou HAM-A, e 38% apresentaram esta pontuação nas duas escalas. Estes achados são semelhantes ao estudo já citado anteriormente, de Bachen et al. (2009), que também encontrou altas taxas de comorbidade psiquiátrica em seu estudo, em pacientes com LES. A relação entre Depressão e Ansiedade é bastante controvertida e tema de diversos estudos em psiquiatria. Sintomas ansiosos são comuns durante episódios depressivos e, em geral, são relacionados a pior prognóstico (FAVA et al. 2000). Por outro lado, nos estados ansiosos o desenvolvimento de depressão é uma complicação comum (AKISKAL, 2000).

Verificamos ainda, de acordo com a Tabela 3, que 26% das pacientes apresentaram apenas sintomas depressivos de acordo com a HAM-D, e nenhuma paciente pontuou de forma significativa apenas na escala de ansiedade. Uma porcentagem maior de pacientes (64%), em relação à avaliação psiquiátrica pelo CID 10 (52%), apresentou sintomas depressivos. Destas, a maior parte situou-se nas pontuações que caracterizam depressão leve (37,5%) e moderada (37,5%), de forma semelhante ao que foi verificado na avaliação pela CID 10, em que 18% tiveram diagnóstico de EDL e 22%, EDM. Verificamos ainda, das 32 pacientes com depressão pela HAM-D, que 9,4% das pacientes apresentaram pontuação compatível com depressão grave e 15,6%,

muito grave. Já na avaliação clínica psiquiátrica verificamos que 8% das pacientes foram diagnosticadas como EDG sem sintomas psicóticos e 4% como EDG com sintomas psicóticos (delírios e/ou alucinações).

Tabela 3 - Distribuição das pacientes de acordo com o diagnóstico psiquiátrico, utilizando como referência a Escala de Hamilton, em T0 (n=50); Campo Grande – MS, 2010-2013

Diagnóstico psiquiátrico (Escala de Hamilton)	% (n)
Somente Depressão	26,0 (13)
Somente Ansiedade	0,0 (00)
Depressão e Ansiedade	38,0 (19)
Sem Depressão e Ansiedade	36,0 (18)
Depressão	
Sim	64,0 (32)
Não	36,0 (18)
Severidade da depressão (n=32)	
Leve	37,5 (12)
Moderada	37,5 (12)
Grave	9,4 (3)
Muito grave	15,6 (5)
Ansiedade	
Sim	38,0 (19)
Não	62,0 (31)
Severidade da ansiedade (n=19)	
Leve	52,6 (10)
Moderada	5,3 (1)
Grave	42,1 (8)

Ainda na Tabela 3, verificamos que nas pontuações relacionadas à ansiedade da escala HAM-A em T0, a maior parte da amostra (62%) não apresentou sintomas ansiosos. Porém uma porcentagem maior de pacientes (38%), em relação à avaliação psiquiátrica (16%), apresentou sintomas ansiosos, sendo mais frequentes as pontuações relacionadas à ansiedade leve (52,6%) e grave (42,1%).

Tabela 4 - Distribuição das pacientes de acordo com o diagnóstico psiquiátrico, utilizando como referência a Escala de Hamilton, em T0 (n=31) e T1 (n=31); Campo Grande – MS, 2010-2013

Diagnóstico psiquiátrico	T0	T1
(Escala de Hamilton)	% (n)	% (n)
Somente Depressão	29,0 (9)	9,7 (3)
Somente Ansiedade	0,0 (0)	0,0 (0)
Depressão e Ansiedade	32,3 (10)	29,0 (9)
Sem depressão e Ansiedade	38,7 (12)	61,3 (19)
Depressão		
Sim	61,3 (19)	38,7 (12)
Não	38,7 (12)	61,3 (19)
Severidade da depressão		
Leve	47,4 (9)	58,3 (7)
Moderada	31,6 (6)	8,3 (1)
Grave	5,3 (1)	33,4 (4)
Muito grave	15,7 (3)	0,0 (0)
Ansiedade		
Sim	32,3 (10)	29,0 (9)
Não	67,7 (21)	71,0 (22)
Severidade da ansiedade		
Leve	60,0 (6)	44,4 (4)
Moderada	10,0 (1)	33,3 (3)
Grave	30,0 (3)	22,3 (2)

Já na Tabela 4, verificamos a distribuição das pacientes de acordo com o diagnóstico de Depressão e/ou Ansiedade pelas escalas HAM-D e HAM-A, comparando-se as pacientes que realizaram a 1ª e a 2ª avaliações da pesquisa (31 pacientes). Observamos que houve uma tendência à diminuição da pontuação principalmente na escala de depressão.

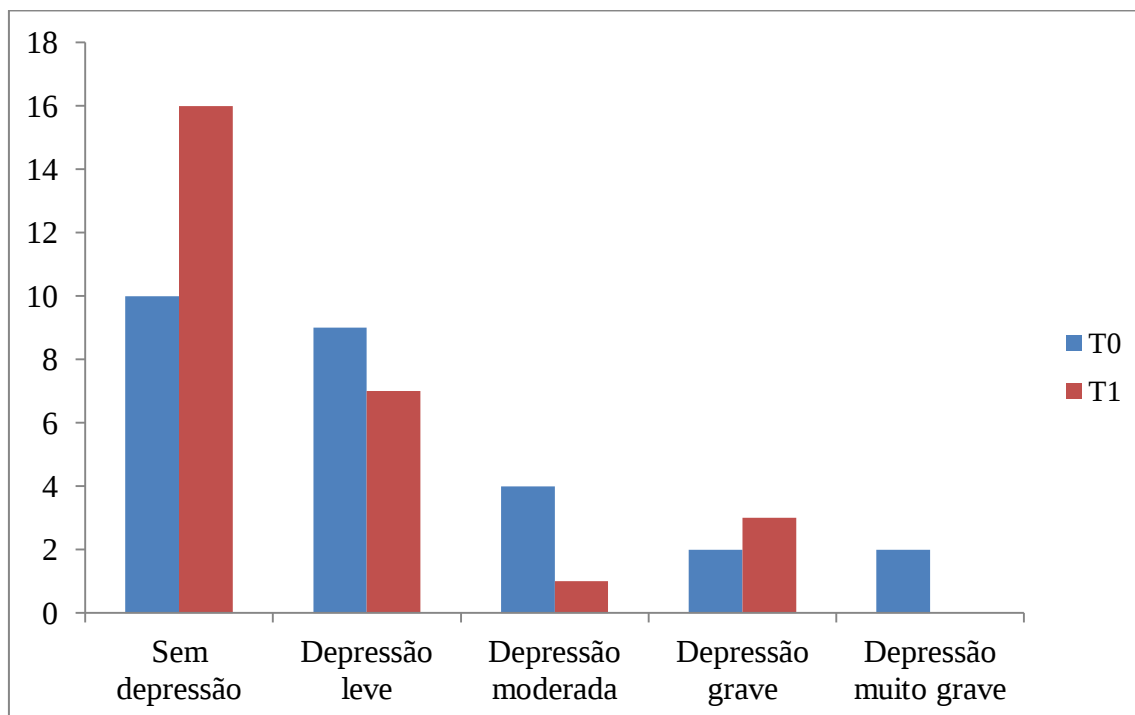


Figura 3 – Diagnóstico de Depressão segundo escala de Hamilton, em T0 e T1 (n=31);
Campo Grande – MS, 2010-2013

Na Figura 3, podemos observar que houve uma tendência à diminuição da pontuação na Escala HAM-D no decorrer do estudo. Em T1, houve um aumento no grupo de pacientes consideradas “sem depressão” por esta escala; também observamos que, ao contrário de T0, nenhuma paciente recebeu pontuação equivalente à “depressão muito grave”. Verificamos que, das 5 pacientes com esta última faixa de pontuação em T0, apenas 3 compareceram à segunda avaliação, sendo que 1 delas passou a pontuar “sem depressão” e as 2 outras “depressão grave”. Estas pacientes tiveram aumento da dose de antidepressivo em T0, e estavam tomando corretamente esta medicação em T1.

Em relação às pontuações da escala de ansiedade (HAM-A), podemos observar de acordo com a Figura 2, que houve de T0 para T1 um aumento dos grupos “sem

ansiedade” e “ansiedade moderada”, e diminuição dos grupos “ansiedade leve” e “ansiedade grave”. Verificamos que, das 8 pacientes que apresentavam “ansiedade grave” em T0, apenas 3 compareceram ao T1, sendo que as 3 tiveram aumento da dose do antidepressivo em T0 e estavam utilizando corretamente essas medicações em T1. Destas, 2 tiveram diminuição na pontuação da HAM-A, mudando para “ansiedade moderada”; uma, entretanto, permaneceu com “ansiedade grave”.

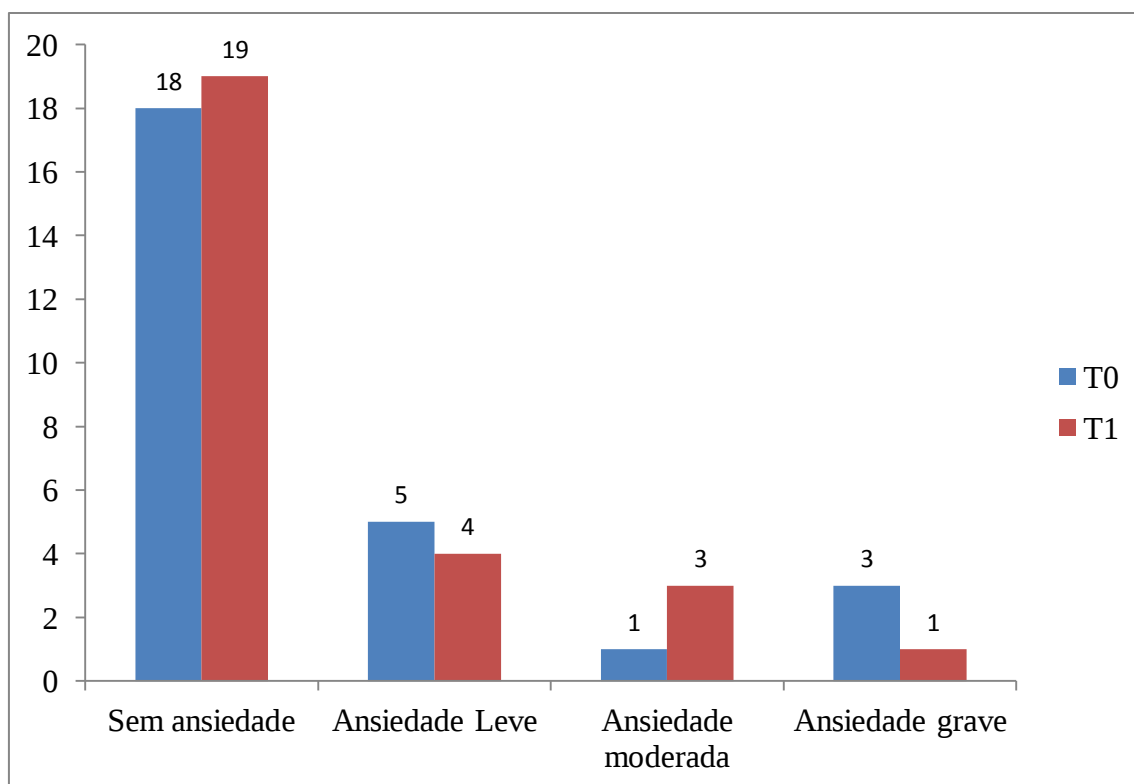


Figura 4 – Diagnóstico de Ansiedade segundo escala de Hamilton, em T0 e T1 (n=31);
Campo Grande – MS, 2010-2013

5.4 Correlação entre o diagnóstico psiquiátrico, utilizando como referência a CID 10, em T0 (n=50) e as escalas de Hamilton para Depressão e Ansiedade

Na Tabela 5, podemos observar a correlação entre o diagnóstico psiquiátrico, utilizando como referência a CID 10, em T0 e as escalas de Hamilton para Depressão e Ansiedade. Verificamos, pelo teste exato de Fischer, que houve correlação entre o diagnóstico de depressão pela CID 10 e pela HAM-D ($p < 0,05$). Entretanto, não foi observada correlação entre o diagnóstico de ansiedade pelo CID 10 e a HAM-A ($p > 0,05$). Acreditamos que isto se deva ao fato de que, pela avaliação clínica psiquiátrica,

os sintomas de ansiedade muitas vezes são considerados secundários ao quadro depressivo.

Tabela 5 - Correlação entre o diagnóstico psiquiátrico, utilizando como referência a CID 10, em T0 (n=50) e as escalas de Hamilton para Depressão e Ansiedade; Campo Grande – MS, 2010-2013

Diagnóstico (CID-10)		Diagnóstico (Escala de Hamilton)		Valor de p Teste Exato de Fisher
		% (n)	% (n)	
Depressão				
Depressão		Sim	Não	0,003
	Sim	68,7 (22)	22,2 (4)	
	Não	31,3 (10)	77,8 (14)	
Ansiedade				
Ansiedade		Sim	Não	0,231
	Sim	21,9 (7)	5,6 (1)	
	Não	78,1 (25)	94,4 (17)	

Vale ressaltar, que na ausência de marcadores específicos para o diagnóstico de transtornos mentais, a avaliação clínica continua sendo o padrão-ouro para a elaboração do diagnóstico psiquiátrico. De acordo com Bernik (1998), mesmo antes do surgimento das escalas de avaliação, a observação cuidadosa, através de uma anamnese e exame mental detalhados, sempre foi a mais valiosa fonte de informação sobre os fenômenos psiquiátricos. Porém, segundo Calil e Pires (1998), as escalas ajudam na avaliação, mensuração dos sintomas e na elaboração do próprio diagnóstico, além de auxiliarem no acompanhamento do paciente e avaliação do resultado dos tratamentos. Verificamos em nosso estudo que um grande número de pacientes que não teve diagnóstico de

transtorno ansioso ou depressivo pela avaliação clínica apresentaram pontuações significativas nas escalas para avaliação de Depressão e Ansiedade utilizadas (HAM-D e HAM-A). Acreditamos, portanto, que estas escalas devem ser utilizadas com maior frequência pelos psiquiatras, a fim de complementar a avaliação clínica e para o seguimento dos pacientes, proporcionando uma avaliação mais objetiva da melhora através do tratamento farmacológico.

Bachen *et al.* (2009) verificaram em seu estudo, que no grupo de pacientes lúpicas que já haviam apresentado quadros psiquiátricos, menos de 40% das pacientes haviam procurado tratamento especializado. Os autores acreditam que os reumatologistas podem desempenhar um papel importante na identificação e tratamento destes quadros, encaminhando quando necessário a serviços de psiquiatria e psicologia. Os autores acreditam que muitas pacientes sentem-se constrangidas de relatar seus problemas emocionais aos clínicos, e por isso sugerem que estes apliquem questionários breves para a avaliação destes sintomas.

A relação significativa entre qualidade de vida e Depressão no LES, apontada em vários estudos (MAESHIMA *et al.*, 2007; TAM *et al.*, 2008) sugere que a detecção precoce e tratamento dos quadros psiquiátricos é importante para melhorar a qualidade de vida das pacientes.

A maior parte dos estudos citados em nossa revisão de literatura enfoca a Depressão no LES, mas os altos índices de Ansiedade em nossa amostra, verificados através da HAM-A, também podem trazer muitos prejuízos às pacientes. Sem tratamento, os transtornos de ansiedade tendem a se tornar crônicos e frequentemente levam a problemas sociais e ocupacionais, dependência química, depressão e maior utilização de serviços médicos (BACHEN *et al.*, 2009).

5.5 Atividade da doença lúpica

Muitas dificuldades foram encontradas para realizar esta parte do estudo em decorrência da falta de estrutura da nossa Universidade para a realização dos exames complementares necessários para a avaliação da atividade da doença. Foram inúmeros

os exames que não puderam ser realizados devido a problemas técnicos, como coleta de material insuficiente para a realização da dosagem de alguns auto-anticorpos. Como já foi salientado, várias pacientes também tiveram que ser excluídas da pesquisa devido ao extravio de exames.

Em relação à atividade da doença, como demonstrado na Tabela 6, foi verificado que em T0, a maior parte das pacientes (84%) encontrava-se com a doença ativa, de acordo com a escala SLEDAI. Destas, 32% apresentava atividade moderada; os subgrupos com atividade leve e severa também foram significativos. Estes dados diferem dos estudos de Doria *et al.* (2004); Lapteva *et al.* (2006) ; Nery *et al.* (2007); Tam *et al.* (2008) e Beltrão (2010) , em que porcentagens maiores das pacientes encontravam-se em inatividade, atividade leve ou moderada.

Tabela 6 - Distribuição das pacientes de acordo com a pontuação na escala SLEDAI, em T0 (n=50); Campo Grande – MS, 2010-2013

Atividade da Doença (Pontuação na SLEDAI)	% (n)
Inatividade (0 pontos)	16,0 (8)
Atividade Leve (1-3 pontos)	26,0 (13)
Atividade Moderada (4-7 pontos)	32,0 (16)
Atividade Severa (8 pontos ou mais)	26,0 (13)

Na Tabela 7, observamos, comparando-se a pontuação na SLEDAI das pacientes que realizaram T0 e T1, que houve uma tendência à diminuição das pontuações da SLEDAI no decorrer do estudo. Verificamos em T1 um aumento no número de pacientes com inatividade e atividade leve pela SLEDAI; porém, o número de pacientes em atividade severa se manteve (25,8%).

Tabela 7 - Distribuição das pacientes de acordo com a pontuação na escala SLEDAI, em T0 e em T1(n=31); Campo Grande – MS, 2010-2013

Atividade da Doença (Pontuação na SLEDAI)	T0 % (n)	T1 % (n)
Inatividade (0 pontos)	12,9 (4)	22,6 (7)
Atividade Leve (1-3 pontos)	22,6 (7)	25,8 (8)
Atividade Moderada (4-7 pontos)	38,8 (12)	25,8 (8)
Atividade Severa (8 pontos ou mais)	25,8 (8)	25,8 (8)

5.6 Associação de Depressão e Ansiedade com a atividade da doença em T0 e T1

Tanto em T0 como em T1, não foi encontrada associação significativa, utilizando-se o teste de Fischer, entre os diagnósticos de Depressão e Ansiedade pela CID 10 e pelas escalas HAM-D e HAM-A, com a atividade da doença medida pela SLEDAI. Estes resultados podem ser visualizados nas Tabelas 8 e 9.

Quanto à ausência de associação entre Depressão e atividade da doença, nossos resultados são semelhantes aos de Segui *et al.* (2000), Appenzeller e Costallat (2003), Nery *et al.* (2008) e Tam *et al.* (2008). Diferem, entretanto, de Doria *et al.* (2004); Nery *et al.* (2007) e Bachen *et al.* (2009), que encontraram esta associação.

Appenzeller e Costallat (2003), Nery *et al.*(2008), Tam *et al.*(2008) e Beltrão (2010) também não encontraram associação entre ansiedade e atividade do LES; já Segui *et al.* (2000), Doria *et al.* (2004) e Bachen *et al.* (2009) verificaram essa associação.

Acreditamos que as diferenças entre os resultados deste estudo, quanto à associação de Depressão, Ansiedade e atividade da doença, em relação aos estudos acima citados, deve-se a diversos fatores, como diferenças no tamanho da amostra, nos instrumentos de avaliação utilizados e mais uma vez, ao fato dos outros estudos terem sido realizados em regiões diversas do Brasil e em outros países.

Tabela 8 - Relação entre os diagnósticos de Depressão e Ansiedade pelo CID 10 e pelas escalas de Hamilton, com a pontuação na escala SLEDAI, em T0 (n=50); Campo Grande – MS, 2010-2013

		Diagnóstico		Valor de p
Atividade da doença		% (n)	% (n)	Teste exato de Fisher
Depressão (CID-10)				
SLEDAI		Sim	Não	0,456
	Inatividade	11,5 (3)	20,8 (5)	
	Atividade	88,5 (23)	79,2 (19)	
Ansiedade (CID-10)				
SLEDAI		Sim	Não	0,579
	Inatividade	28,6 (2)	14,0 (6)	
	Atividade	71,4 (5)	86,0 (37)	
Depressão (Escala Hamilton)				
SLEDAI		Sim	Não	0,134
	Inatividade	22,6 (7)	5,3 (1)	
	Atividade	77,4 (24)	94,7 (18)	
Ansiedade (Escala Hamilton)				
SLEDAI		Sim	Não	0,697
	Inatividade	20,0 (4)	13,3 (4)	
	Atividade	80,0 (16)	86,7 (26)	

Tabela 9 - Relação entre os diagnósticos de Depressão e Ansiedade pela CID 10 e pelas escalas de Hamilton, com a pontuação na escala SLEDAI, em T1 (n=31); Campo Grande – MS, 2010-2013

Atividade da doença					Valor de p
Diagnóstico					Teste exato de Fisher
Depressão (CID-10)					
SLEDAI		Sim	Não	0,394	
	Inatividade	31,3 (5)	13,3 (2)		
	Atividade	68,7 (11)	86,7 (13)		
Ansiedade (CID-10)					
SLEDAI		Sim	Não	0,595	
	Inatividade	33,3 (2)	20,0 (5)		
	Atividade	66,7 (4)	80,0 (20)		
Depressão (Escala Hamilton)					
SLEDAI		Sim	Não	0,384	
	Inatividade	33,3 (4)	15,8 (3)		
	Atividade	66,7 (8)	84,2 (16)		
Ansiedade (Escala Hamilton)					
SLEDAI		Sim	Não	0,384	
	Inatividade	33,3 (3)	18,2 (4)		
	Atividade	66,7 (6)	81,8 (18)		

5.7 Dosagens dos auto-anticorpos em T0 e T1

Quanto às dosagens de auto-Ac em T0, verificamos, de acordo com a Tabela 10, que a maioria teve resultado negativo. Nesta avaliação, os auto-anticorpos mais frequentemente encontrados foram: anti-SSA/Ro (26%), anti-RNP (16%) e anti-DNA (14%).

De acordo com Azevedo (2013), o Ac anti-SSA/Ro, presente em 26% de nossa amostra, está presente em cerca de 30% das pacientes com LES, e está relacionado ao lúpus neonatal, ao bloqueio cardíaco congênito, ao rash por fotossensibilidade, ao lúpus cutâneo subagudo e ao lúpus FAN negativo. Karassa *et al.* (2003) encontraram em seu estudo a positividade deste Ac em 3 pacientes com LES que haviam tentado o suicídio.

Ainda segundo Azevedo (2013), o Ac Anti-RNP, detectado em 16% de nossa amostra, também ocorre em cerca de 30% das pacientes lúpicas, sendo, entretanto, mais característico da doença mista do tecido conjuntivo. Moraes-Fontes *et al.* (2012) não encontraram relação deste auto-Ac com a Depressão em sua amostra de pacientes com LES.

Já o anti-DNA nativo (dupla-hélice), subtipo de anti-DNA dosado em nosso estudo, ocorre em cerca de 75% das pacientes com LES, tendo forte associação com nefrite lúpica (AZEVEDO, 2013). Este auto-Ac, como pode ser visualizado na Tabela 10, foi encontrado em 14% de nossa amostra. Vieira *et al.* (2008) encontraram este Ac em 27% de sua amostra de pacientes lúpicos com MNP.

Como já foi mencionado, grande parte das dosagens de auto-Ac não foi realizada devido a problemas técnicos, como amostra insuficiente, hemolisada ou extravio do exame. Isso prejudicou principalmente a avaliação dos Ac anti-P ribossomal (em T0, não obtivemos o resultado deste exame em 40% das pacientes). De acordo com nossa revisão de literatura, este Ac é o mais frequentemente relacionado à Depressão e psicose no LES. Nas 30 pacientes em que obtivemos o resultado deste exame em T0, apenas 3 (10%) tiveram resultado positivo. De acordo com os critérios da CID 10, nesta avaliação uma delas teve diagnóstico de Transtorno Misto de Ansiedade e Depressão (TMAD), outra de Episódio Depressivo Leve (EDL) e a última não teve diagnóstico psiquiátrico. De acordo com as escalas HAM-D e HAM-A, a paciente com TMAD teve

Tabela 10: Distribuição das pacientes de acordo com o resultado das dosagens de auto-anticorpos, em T0 (n=50); Campo Grande – MS, 2010-2013

Anticorpo	Resultado do exame			
	Não realizado	Negativo	Indeterminado	Positivo
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
Anticardiolipina IgG	8,0 (4)	72,0 (36)	12,0 (6)	8,0 (4)
Anticardiolipina IgM	8,0 (4)	82,0 (41)	8,0 (4)	2,0 (1)
ANCA	22,0 (11)	78,0 (39)	-	-
Anti-P Ribossomal	40,0 (20)	52,0 (26)	2,0 (1)	6,0 (3)
Anticoagulante lúpico	20,0 (10)	74,0 (37)	-	6,0 (3)
Anti-DNA	10,0 (5)	68,0 (34)	6,0 (3)	16,0 (8)
Anti-RNP	10,0 (5)	74,0 (37)	-	16,0 (8)
Anti-SM	10,0 (5)	70,0 (35)	8,0 (4)	12,0 (6)
Anti-SSA/Ro	4,0 (2)	70,0 (35)	-	26,0 (13)
Anti-SSB/La	6,0 (3)	86,0 (43)	-	8,0 (4)
Anti-histona	24,0 (12)	64,0 (32)	-	12,0 (6)
Anti-centrômero	18,0 (9)	72,0 (36)	-	10,0 (5)
Anti-SCL 70	28,0 (14)	72,0 (36)	-	-

pontuação significativa nas duas escalas; a paciente com EDL, apenas na HAM-D; e a paciente sem diagnóstico psiquiátrico pela CID 10 teve pontuação compatível com Depressão leve na escala HAM-D. Isto exemplifica o que já foi discutido no item da avaliação psiquiátrica: nem sempre há concordância entre o diagnóstico clínico e as escalas psiquiátricas. Vale ainda ressaltar que, de acordo com a pontuação da SLEDAI nesta avaliação, a paciente com TMAD estava em inatividade; as duas outras, em atividade moderada da doença.

Conforme exposto na revisão de literatura, vários trabalhos relacionam o Ac anti-P à MNP do LES, como psicose, Depressão e Ansiedade (SCHNEEBAUM *et al.*, 1991; HIROWATA *et al.*, 2006; ABDEL-NASSER *et al.*, 2008; VIEIRA *et al.*, 2008 E HANLY *et al.* 2008). Outros autores não encontraram esta associação (NERY *et al.*, 2008; MORAES- FONTES *et al.*, 2012).

Uma porcentagem também significativa da amostra ficou sem os resultados dos Ac anti-SCL 70 (28%), anti-histona (24%) e ANCA (22%). Segundo Azevedo (2013), o Ac anti-SCL 70, que não foi positivo em nenhuma paciente da amostra, está mais relacionado a quadros de esclerodermia. Já o Ac anti-histona, que apresentou-se positivo em 12% do total de nossa amostra, ocorre em cerca de 60% das pacientes lúpicas, sendo característico do LES induzido por drogas. Sun *et al.* (2008) encontrou em seu estudo uma relação deste Ac com as MNP do LES. Já o ANCA, que assim como o anti-SCL 70 não foi encontrado em nenhuma paciente de nossa amostra, é freqüentemente encontrado em pacientes portadores de alguns tipos de vasculites, como a granulomatose de Wegener, a poliangeite microscópica e a síndrome de Churg-Strauss. Pode estar presente, também, em outras doenças auto-imunes (LEVY, 2013).

Já em T1, como exposto na Tabela 11, verificamos que o Ac anti-SSA/Ro continuou a ser o mais prevalente na amostra, presente em 29,9% das pacientes. Em seguida, vieram os Ac anti-SM e anti-centrômero, encontrados, cada um, em 16,1% da amostra. Não houve nenhum resultado positivo para o Ac anti-P nesta avaliação, sendo que este continuou a ser o exame com maior percentual de perda (não foi realizado em 29% da amostra). Acreditamos que isto se deva ao fato de que as amostras para este exame tiveram que ser armazenadas por um tempo maior que as outras, até que se alcançasse o número necessário para a abertura do *kit* para a realização do exame no IPED- APAE. Talvez um tempo maior de armazenamento tenha levado a um maior comprometimento do material.

O Ac Anti-SM, encontrado em 16,1% da amostra nesta avaliação, geralmente está presente em cerca de 30% das pacientes e é considerado o mais específico para LES (Azevedo, 2013). Já os Ac anti-centrômero, segundo Viana e Bonfá (2009) são mais específicos de pacientes com a forma limitada de esclerose sistêmica ou síndrome CREST (calcinose, fenômeno de Raynaud, alteração motora do esôfago, e esclerodactilia e telangiectasia).

Tabela 11: Distribuição das pacientes de acordo com o resultado das dosagens de auto-anticorpos, em T1 (n=31); Campo Grande – MS, 2010-2013

Anticorpo	Resultado do exame			
	Não realizado	Negativo	Indeterminado	Positivo
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
Anticardiolipina IgG	9,7 (3)	80,6 (25)	9,7 (3)	-
Anticardiolipina IgM	9,7 (3)	90,3 (28)	-	-
ANCA	25,8 (8)	74,2 (23)	-	-
Anti-P Ribossomal	29,0 (9)	71,0 (22)	-	-
Anticoagulante lúpico	22,6 (7)	71,0 (22)	-	6,4 (2)
Anti-DNA	9,7 (3)	83,9 (26)	-	6,4 (2)
Anti-RNP	3,2 (1)	83,9 (26)	3,2 (1)	9,7 (3)
Anti-SM	6,4 (2)	77,5 (24)	-	16,1 (5)
Anti-SSA/Ro	6,4 (2)	64,6 (20)	-	29,0 (9)
Anti-SSB/La	6,4 (2)	83,9 (26)	-	9,7 (3)
Anti-histona	6,4 (2)	80,7 (25)	-	12,9 (4)
Anti-centrômero	12,9 (4)	71,0 (22)	-	16,1 (5)
Anti-SCL 70	12,9 (4)	87,1 (27)	-	-

5.8 Associação de Depressão e Ansiedade com os auto-anticorpos em T0 e T1

Não foi encontrada associação significativa, utilizando-se o teste de Fischer, entre os diagnósticos de Depressão e Ansiedade pela CID 10 em T0, com nenhum dos autoanticorpos avaliados. Também não foi encontrada esta associação pelas escalas HAM-D e HAM-A nos dois tempos analisados. Estes resultados encontram-se expostos nas Tabelas 12-19.

Nossos dados são semelhantes aos seguintes estudos, que em pacientes com LES, Depressão e Ansiedade não encontraram associação entre estes quadros psiquiátricos e os seguintes auto-Ac: anti-P (KARASSA *et al.*, 2006); anticardiolipina, anti-P e anticoagulante lúpico (HANLY *et al.*, 2008); anti-SSB/La, anti-SSA/Ro, anti-DNA, anti-SM, anticardiolipina e anticoagulante lúpico (TAM *et al.*, 2008); anti-P (NERY *et al.*, 2008); anti-DNA, anti-fosfolípides, anti-SSA/Ro, anti-RNP e anti-histona (MORAES-FONTES *et al.*, 2012).

Entretanto, nossos resultados diferem dos estudos a seguir, também realizados em pacientes com LES, e que encontraram associação significativa entre as seguintes variáveis: Depressão severa e Ac anti-P (SCHNNEBAUM *et al.*, 1991); Depressão e Ac antifosfolípides (SANNA *et al.*, 2002); lúpus neuropsiquiátrico e Ac anti-histona (SUN *et al.*, 2008) e Depressão e Ac anti-P (ABDEL-NASSER *et al.*, 2008). Não encontramos na literatura trabalhos científicos que tenham encontrado associação significativa entre Ansiedade e os auto-Ac avaliados em nosso trabalho.

Salientamos que as diferenças deste estudo em relação a outros estudos que avaliaram a associação de Depressão e Ansiedade no LES e presença de auto-Ac podem ser devidas a fatores já descritos, como diferenças na população estudada, nos instrumentos de avaliação clínica e também a diferentes técnicas de dosagem de auto-Ac utilizadas nos outros estudos.

Apesar de que em nosso estudo, em T0, não foi encontrada nenhuma associação significativa entre os diagnósticos de Depressão e Ansiedade pela CID 10 e pelas escalas HAM-D e HAM-A, com nenhum dos autoanticorpos avaliados, verificamos que:

- das 13 pacientes com Ac anti-SSA-Ro +, 7 tiveram diagnóstico de episódio depressivo pela CID 10, 5 não tiveram diagnóstico de doença psiquiátrica e 1 de transtorno ansioso.
- das 8 pacientes com Ac anti-RNP +, 5 não tiveram diagnóstico de doença psiquiátrica; 2 tiveram diagnóstico de episódio depressivo pela CID 10, e 1 de transtorno ansioso.
- das 8 pacientes com Ac anti-DNA +, 3 tiveram diagnóstico de episódio depressivo pela CID 10, 2 de transtorno ansioso, 1 de esquizofrenia, 1 de transtorno bipolar e 1 não teve diagnóstico psiquiátrico.

- das 6 pacientes com Ac anti-histona +, 4 tiveram diagnóstico de episódio depressivo pela CID 10, 1 de transtorno ansioso e apenas 1 não teve diagnóstico de doença psiquiátrica.

- das 3 pacientes com Ac anti-P +, 1 teve diagnóstico de episódio depressivo pela CID 10, 1 de transtorno ansioso e 1 não teve diagnóstico de doença psiquiátrica. Dessas 3 pacientes, apenas uma compareceu à T1, sendo esta a que não tinha diagnóstico de doença psiquiátrica pela CID 10 em T0, e pelas escalas teve diagnóstico de depressão leve. Em T1, entretanto, teve pontuações compatíveis com ausência de depressão e ansiedade pelas escalas HAM-D e HAM-A. A dosagem de Ac anti-P não foi realizada em T1 devido à coleta de amostra insuficiente.

Tabela 12 - Associação entre o diagnóstico de depressão pelo CID 10 e resultado do exame, para cada anticorpo avaliado, em T0 (n=50); Campo Grande – MS, 2010-2013

Anticorpo	Resultado do exame	Depressão (CID 10)		Valor de p Teste exato de Fisher
		Sim	Não	
		% (n)	%(n)	
Anticardiolipina IgG	+	9,1 (2)	11,1 (2)	1,000
	-	90,9 (20)	88,9 (16)	
Anticardiolipina IgM	+	4,2 (1)	0,0 (0)	1,000
	-	95,8 (23)	100,0 (18)	
ANCA	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (21)	100,0 (18)	
Anti-P ribossomal	+	6,7 (1)	14,3 (2)	0,598
	-	93,3 (14)	85,7 (12)	
Anticoagulante lúpico	+	5,0 (1)	10,0 (2)	0,615
	-	95,0 (19)	90,0 (18)	
Anti-DNA	+	15,0 (3)	22,7 (5)	0,700
	-	85,0 (17)	77,3 (17)	
Anti-RNP	+	9,1 (2)	26,1 (6)	0,243
	-	90,9 (20)	73,9 (17)	
Anti-SM	+	11,8 (2)	16,7 (4)	1,000
	-	88,2 (15)	83,3 (20)	
Anti-SSA/Ro	+	28,0 (7)	(6)	1,000
	-	72,0 (18)	(17)	
Anti-SSB/La	+	4,2 (1)	13,0 (3)	0,348
	-	95,8 (23)	87,0 (20)	
Anti-histona	+	18,2 (4)	12,5 (2)	0,688
	-	81,8 (18)	87,5 (14)	
Anti-centrômero	+	13,6 (3)	10,5 (2)	1,000
	-	86,4 (19)	89,5 (17)	
Anti-SCL 70	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (10)	100,0 (18)	

Tabela 13 - Associação entre o diagnóstico de depressão pela HAM-D e resultado do exame, para cada anticorpo avaliado, em T0 (n=50); Campo Grande – MS, 2010-2013

Anticorpo	Resultado do exame	Depressão		Valor de p Teste exato de Fisher
		(Escala de Hamilton)		
		Sim %(n)	Não %(n)	
Anticardiolipina IgG	+	3,8 (1)	21,4 (3)	0,115
	-	96,2 (25)	78,6 (11)	
Anticardiolipina IgM	+	3,4(1)	0,0 (0)	1,000
	-	96,6 (28)	100,0 (13)	
ANCA	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (24)	100,0 (15)	
Anti-P ribossomal	+	15,8 (3)	0,0 (0)	0,298
	-	84,2 (16)	100,0 (10)	
Anticoagulante lúpico	+	7,7 (2)	7,1 (1)	1,000
	-	92,3 (24)	92,9 (13)	
Anti-DNA	+	24,0 (6)	11,8 (2)	0,439
	-	76,0 (19)	88,2 (15)	
Anti-RNP	+	14,3 (4)	23,5 (4)	0,452
	-	85,7 (24)	76,5 (13)	
Anti-SM	+	11,5 (3)	20,0 (3)	0,651
	-	88,5 (23)	80,0 (12)	
Anti-SSA/Ro	+	23,3 (7)	33,3 (6)	0,513
	-	76,7 (23)	66,7 (12)	
Anti-SSB/La	+	3,4 (1)	16,7 (3)	0,283
	-	96,6 (28)	83,3 (15)	
Anti-histona	+	12,0 (3)	23,1 (3)	0,643
	-	88,0 (22)	76,9 (10)	
Anti-centrômero	+	7,7 (2)	20,0 (3)	0,337
	-	92,3 (24)	80,0 (12)	
Anti-SCL 70	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (21)	100,0 (15)	

Tabela 14 - Associação entre o diagnóstico de Ansiedade pelo CID 10 e resultado do exame, para cada anticorpo avaliado, em T0 (n=50); Campo Grande – MS, 2010-2013

Anticorpo	Resultado do exame	Ansiedade (CID 10)		Valor de p Teste exato de Fisher
		Sim	Não	
		%(n)	%(n)	
Anticardiolipina IgG	+	0,0 (0)	11,8 (4)	1,000
	-	100,0 (6)	88,2 (30)	
Anticardiolipina IgM	+	0,0 (0)	2,9 (1)	1,000
	-	100,0 (7)	97,1 (34)	
ANCA	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (5)	100,0 (34)	
Anti-P ribossomal	+	25,0 (1)	8,0 (2)	0,370
	-	75,0 (3)	92,0 (23)	
Anticoagulante lúpico	+	0,0 (0)	9,1 (3)	1,000
	-	100,0 (7)	90,9 (30)	
Anti-DNA	+	25,0 (2)	17,6 (6)	0,632
	-	75,0 (6)	82,4 (28)	
Anti-RNP	+	12,5 (1)	18,9 (7)	1,000
	-	87,5 (7)	81,1 (30)	
Anti-SM	+	14,3 (1)	14,7 (5)	1,000
	-	85,7 (6)	85,3 (29)	
Anti-SSA/Ro	+	14,3 (1)	29,3 (12)	0,656
	-	85,7 (6)	70,7 (29)	
Anti-SSB/La	+	14,3 (1)	7,5 (3)	0,480
	-	85,7 (6)	92,5 (37)	
Anti-histona	+	16,7 (1)	15,6 (5)	0,961
	-	83,3 (5)	84,4 (27)	
Anti-centrômero	+	0,0 (0)	13,9 (5)	1,000
	-	100,0 (5)	86,1 (31)	
Anti-SCL 70	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (5)	100,0 (31)	

Tabela 15- Associação entre o diagnóstico de Ansiedade pela HAM-A e resultado do exame, para cada anticorpo avaliado, em T0 (n=50); Campo Grande – MS, 2010-2013

Anticorpo	Resultado do exame	Ansiedade		Valor de p Teste exato de Fisher
		(Escala de Hamilton)		
		Sim	Não	
		% (n)	% (n)	
Anticardiolipina IgG	+	0,0 (0)	16,7 (4)	0,136
	-	100,0 (16)	83,3 (20)	
Anticardiolipina IgM	+	0,0 (0)	4,0 (1)	1,000
	-	100,0 (17)	96,0 (24)	
ANCA-P	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (12)	100,0 (27)	
Anti-P ribossomal	+	9,1 (1)	11,1 (2)	1,000
	-	90,9 (10)	88,9 (16)	
Anticoagulante lúpico	+	0,0 (0)	11,5 (3)	0,300
	-	100,0 (14)	88,5 (23)	
Anti-DNA	+	26,7 (4)	14,8 (4)	0,425
	-	73,3 (11)	85,2 (23)	
Anti-RNP	+	6,3 (1)	25,0 (7)	0,224
	-	93,7 (15)	75,0 (21)	
Anti-SM	+	6,7 (1)	19,2 (5)	0,388
	-	93,3 (14)	80,8 (21)	
Anti-SSA/Ro	+	16,7 (3)	33,3 (10)	0,317
	-	83,3 (15)	66,7 (20)	
Anti-SSB/La	+	5,6 (1)	10,3 (3)	1,000
	-	94,4 (17)	89,7 (26)	
Anti-histona	+	7,1 (1)	20,8 (5)	0,383
	-	92,9 (13)	79,2 (19)	
Anti-centrômero	+	0,0 (0)	18,5 (5)	0,147
	-	100,0 (14)	81,5 (22)	
Anti-SCL 70	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (12)	100,0 (24)	

Tabela 16 - Associação entre o diagnóstico de depressão pelo CID 10 e resultado do exame, para cada anticorpo avaliado, em T1 (n=31); Campo Grande – MS, 2010-2013

Anticorpo	Resultado do exame	Depressão (CID 10)		Valor de p Teste exato de Fisher
		Sim	Não	
		% (n)	% (n)	
Anticardiolipina IgG	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (13)	100,0 (12)	
Anticardiolipina IgM	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (14)	100,0 (14)	
ANCA	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (13)	100,0 (10)	
Anti-P ribossomal	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (11)	100,0 (10)	
Anticoagulante lúpico	+	7,1 (1)	10,0 (1)	1,000
	-	92,9 (13)	90,0 (9)	
Anti-DNA	+	6,7 (1)	7,7 (1)	1,000
	-	93,3 (14)	92,3 (12)	
Anti-RNP	+	13,3 (2)	7,1 (1)	1,000
	-	86,7 (13)	92,9 (13)	
Anti-SM	+	12,5 (2)	25,0 (3)	0,623
	-	87,5 (14)	75,0 (9)	
Anti-SSA/Ro	+	37,5 (6)	23,1 (3)	0,454
	-	62,5 (10)	76,9 (10)	
Anti-SSB/La	+	12,5 (2)	7,7 (1)	1,000
	-	87,5 (14)	92,3 (12)	
Anti-histona	+	18,8 (3)	7,7 (1)	0,606
	-	81,2 (13)	92,3 (12)	
Anti-centrômero	+	18,8 (3)	18,2 (2)	1,000
	-	81,2 (13)	81,8 (9)	
Anti-SCL 70	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (16)	100,0 (11)	

Tabela 17 - Associação entre o diagnóstico de depressão pela HAM-D e resultado do exame, para cada anticorpo avaliado, em T1 (n=31); Campo Grande – MS, 2010-2013

Anticorpo	Resultado do exame	Depressão		Valor de p Teste exato de Fisher
		(Escala de Hamilton)		
		Sim % (n)	Não % (n)	
Anticardiolipina IgG	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (9)	100,0 (15)	
Anticardiolipina IgM	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (10)	100,0 (18)	
ANCA	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (9)	100,0 (14)	
Anti-P ribossomal	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (10)	100,0 (12)	
Anticoagulante lúpico	+	10,0 (1)	7,1 (1)	1,000
	-	90,0 (9)	92,9 (13)	
Anti-DNA	+	9,1 (1)	5,9 (1)	1,000
	-	90,9 (10)	94,1 (16)	
Anti-RNP	+	18,2 (2)	5,6 (1)	0,539
	-	81,8 (9)	94,4 (17)	
Anti-SM	+	9,1 (1)	22,2 (4)	0,622
	-	90,9 (10)	77,8 (14)	
Anti-SSA/Ro	+	33,3 (4)	29,4 (5)	1,000
	-	66,7 (8)	70,6 (12)	
Anti-SSB/La	+	8,3 (1)	11,8 (2)	1,000
	-	91,7 (11)	88,2 (15)	
Anti-histona	+	16,7 (2)	11,8 (2)	1,000
	-	83,3 (10)	88,2 (15)	
Anti-centrômero	+	10,0 (1)	18,8 (3)	0,639
	-	90,0 (9)	81,2 (13)	
Anti-SCL 70	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (11)	100,0 (16)	

Tabela 18 - Associação entre o diagnóstico de Ansiedade pelo CID 10 e resultado do exame, para cada anticorpo avaliado, em T1 (n=31); Campo Grande – MS, 2010-2013

Anticorpo	Resultado do exame	Ansiedade (CID 10)		Valor de p Teste exato de Fisher
		Sim	Não	
		% (n)	% (n)	
Anticardiolipina IgG	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (4)	100,0 (21)	
Anticardiolipina IgM	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (4)	100,0 (24)	
ANCA	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (5)	100,0 (18)	
Anti-P ribossomal	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (4)	100,0 (18)	
Anticoagulante lúpico	+	0,0 (0)	9,5 (2)	1,000
	-	100,0 (3)	90,5 (19)	
Anti-DNA	+	16,7 (1)	4,5 (1)	0,389
	-	83,3 (5)	95,5 (21)	
Anti-RNP	+	0,0 (0)	13,0 (3)	0,585
	-	100,0 (6)	87,0 (20)	
Anti-SM	+	20,0 (1)	16,7 (4)	0,976
	-	80,0 (4)	83,3 (20)	
Anti-SSA/Ro	+	20,0 (1)	33,3 (8)	0,654
	-	80,0 (4)	66,7 (16)	
Anti-SSB/La	+	20,0 (1)	8,3 (2)	0,443
	-	80,0 (4)	91,7 (22)	
Anti-histona	+	16,7 (1)	13,0 (3)	0,980
	-	83,3 (5)	87,0 (20)	
Anti-centrômero	+	0,0 (0)	21,3 (5)	0,547
	-	100,0 (5)	77,3 (17)	
Anti-SCL 70	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (6)	100,0 (21)	

Tabela 19 - Associação entre o diagnóstico de Ansiedade pela HAM-A e resultado do exame, para cada anticorpo avaliado, em T1 (n=31); Campo Grande – MS, 2010-2013

Anticorpo	Resultado do exame	Ansiedade		Valor de p Teste exato de Fisher
		(Escala de Hamilton)		
		Sim % (n)	Não % (n)	
Anticardiolipina IgG	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (8)	100,0 (17)	
Anticardiolipina IgM	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (8)	100,0 (20)	
ANCA	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (7)	100,0 (16)	
Anti-P ribossomal	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (7)	100,0 (15)	
Anticoagulante lúpico	+	14,3 (1)	5,9 (1)	1,000
	-	85,7 (6)	94,1 (16)	
Anti-DNA	+	11,1 (1)	5,3 (1)	1,000
	-	88,9 (8)	94,7 (18)	
Anti-RNP	+	25,0 (2)	3,8 (1)	0,176
	-	75,0 (6)	95,2 (20)	
Anti-SM	+	12,5 (1)	19,0 (4)	1,000
	-	87,5 (7)	81,0 (17)	
Anti-SSA/Ro	+	33,3 (3)	30,0 (6)	0,999
	-	66,7 (6)	70,0 (14)	
Anti-SSB/La	+	11,1 (1)	10,0 (2)	0,997
	-	88,9 (8)	90,0 (18)	
Anti-histona	+	22,2 (2)	10,0 (2)	0,568
	-	77,7 (7)	90,0 (18)	
Anti-centrômero	+	12,5 (1)	21,1 (4)	1,000
	-	87,5 (7)	78,9 (15)	
Anti-SCL 70	+	0,0 (0)	0,0 (0)	1,000
	-	100,0 (9)	100,0 (18)	

5.9 Limitações do estudo

Foram encontradas diversas dificuldades que prejudicaram a realização deste estudo e que podem ter interferido de forma significativa nos resultados:

- O número de pacientes planejado (100) não foi atingido, pois, como já foi salientado, 46 pacientes selecionadas não aceitaram participar. Além disso, na 2ª avaliação (T1) tivemos um número reduzido de pacientes, pois 7 foram excluídas e 12 não compareceram, apesar de terem sido contactadas na véspera desta avaliação.
- Um grande número de pacientes foi excluído por não ter realizado os exames solicitados. Mesmo entre as pacientes que realizaram os exames, uma parcela significativa teve os exames extraviados ou comprometidos, como por exemplo, na dosagem de Ac anti-P em T0.
- A pesquisa foi realizada num Hospital Universitário, que tem sua estrutura voltada mais para a assistência do que para pesquisa, e que, durante a realização do estudo, passava por uma grave crise que comprometia o funcionamento de todos os seus setores, incluindo a realização de exames.

6 CONCLUSÕES

Encontramos em nossa amostra uma prevalência importante de quadros depressivos e ansiosos, tanto de acordo com o diagnóstico psiquiátrico pela CID 10 como pelas escalas de Hamilton para Depressão e Ansiedade. Pelas escalas de Hamilton, foi verificada em uma porcentagem maior de pacientes, em relação à avaliação psiquiátrica pela CID 10, sintomas depressivos e ansiosos. Estes dados reforçam a importância da utilização das Escalas de Hamilton para complementar a avaliação psiquiátrica e o seguimento dos pacientes.

Em T0, houve correlação significativa entre o diagnóstico de Depressão pela CID 10 e pela HAM-D. Entretanto, não foi observada correlação entre o diagnóstico de Ansiedade pela CID 10 e a HAM-A; acreditamos que isto se deva ao fato de que, na avaliação clínica, os sintomas ansiosos são muitas vezes considerados secundários ao quadro depressivo. Em 10% das pacientes foi verificada comorbidade psiquiátrica, principalmente associação de Depressão e Ansiedade.

Comparando-se as pacientes que realizaram as duas avaliações, observamos que houve uma tendência à diminuição da pontuação principalmente na escala de Depressão. Esta diminuição pode ser atribuída à terapêutica psiquiátrica instituída após a 1ª avaliação das pacientes (introdução, aumento ou troca do medicamento antidepressivo).

Não foi encontrada associação significativa entre os diagnósticos de Depressão e Ansiedade pela CID 10 em T0, com a atividade da doença. Também não foi encontrada esta associação pelas escalas HAM-D e HAM-A nos dois tempos analisados.

A maioria das dosagens de auto-Ac teve resultado negativo; o auto-Ac mais frequentemente encontrado foi o anti-SSA/Ro (Em 26% da amostra em T0 e em 29,9% em T1). Grande parte das dosagens de auto-Ac não foi realizada devido a problemas técnicos; isso prejudicou principalmente a avaliação do anti-P ribossomal.

Não foi encontrada associação significativa entre os diagnósticos de Depressão e Ansiedade pela CID 10 em T0, com nenhum dos auto-anticorpos avaliados. Também não foi encontrada esta associação pelas escalas HAM-D e HAM-A nos dois tempos analisados.

O estudo teve uma série de limitações, como um n reduzido e falta da estrutura principalmente para realização dos exames laboratoriais, o que pode ter interferido de forma significativa nos resultados.

É importante a realização de maiores estudos em pacientes com LES, para averiguar a relação de Depressão, Ansiedade, atividade da doença e presença de auto-anticorpos. É essencial também que as Instituições Universitárias se estruturam melhor para o atendimento e realização de pesquisas na área da saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-NASSER, A.M.; GHALEB, R. M.; MAHMOUD, J. A.; KHAIRY, W.; MAHMOUD, R. M. Associaton of anti-ribosomal P protein antibodies with neuropsychiatric and other manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. **Clinical Rheumatology**. v. 27, s. 11, p. 1377-1385, 2008.

AKISKAL, H.S. Mood Disorders: Clinical Features. In: SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A. Kaplan & Sadock's **Comprehensive Textbook of Psychiatry**, Seventh Edition on CD room, 2000.

ALMEIDA, O. P. Instrumentos para avaliação de pacientes com demência. In: GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. H. S. G.; ZUARDI, A. W. (EDS.) **Escala de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia**. São Paulo, Lemos Editorial, 2000, p.331-335.

ANDRADE, D. C. O.; BONFÁ, E. S. D. O.; BORBA NETO, E. F. **Lúpus Eritematoso Sistêmico**. (Internet) Brasil, 2010. [Acessado em 25/07/2013] Disponível em: http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/65/lupus_eritematoso_sistêmico

ANDRADE, L. H. S. G.; GORENSTEIN, C. Aspectos gerais das escalas de avaliação de ansiedade. **Revista Psiquiatria Clínica**. v. 25, s. 6, p. 285-290, 1998.

AINIALA, H.; LOUKKOLA, J.; PELTOLA, J.; KORPELA, M.; HIETAHARJU, A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in Systemic Lupus Erythematosus. **Neurology**. v. 53, s. 3, p. 496-500, 2001.

APPENZELLER, S.; COSTALLAT, L. T. L. Comprometimento primário do sistema nervoso central no Lupus Eritematoso Sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 53, s. 1, p. 20-25, 2003.

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA. DSM-IV-TR – Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (Trad. Cláudia Dornelles; 4 e.d. rev. – Porto Alegre: Artmed, 2002

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 10520: informação e documentação: apresentação de citações em documentos**. Rio de Janeiro, 2002. [Acessado em 16/6/2013] Disponível em <http://www.leffa.pro.br/textos/abnt.htm>

AYACHE, D. C. G. **Traços de personalidade e suas alterações em pacientes do sexo feminino com Lupus Eritematoso Sistêmico** [Dissertação]. Campo Grande: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; 2006.

AYACHE, D. C. G.; COSTA, I. P. Alterações da personalidade no Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 45, s. 5, p. 313-318, 2005.

AZEVEDO, P. M. **Resumo dos principais auto-anticorpos e marcadores reumáticos**. [Acessado em 24/05/2013] Disponível em: <http://www.reumatologiaavancada.com.br>

BACHEN, E. A.; CHESNEY, M. A.; CRISWELL, L. A. Prevalence of mood and anxiety disorders in woman with Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**. v. 61, s. 6, p. 822-829, 2009.

BALLONE, G. J. **Ansiedade**. Ano: 2005 In: PsiqWeb. [Acessado em 26/07/2013]
Disponível em: <http://www.psiqweb.med.br/>

BERNIK, M. A. Dificuldades na utilização de escalas de avaliação de sintomas ansiosos em psicofarmacologia clínica e experimental. **Revista Psiquiatria Clínica**. v. 25, s. 6, 1998.

BERTOLUCCI, P. H. F.; BRUCKI, S. M. D.; CAMPACCI, S. R.; JULIANO, Y. O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**. v. 52, s. 1, p. 1-7, 1994.

BELTRÃO, S. M. R. **Prevalência de sintomas psiquiátricos em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em um centro de referência** [Tese]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, 2010.

BERTSIAS, G.K.; IOANNIDIS, J. P. A.; ARINGER, M.; BOLLEN, E.; BOMBARDIERI, S; BRUCE, I. N.; CERVERA, R.; DALAKAS, M.; DORIA, A.; HANLY, J. G.; HUIZINGA, T. W.; ISENBERG, D.; KALLENBERG, C.; PIETTE, J. C.; SCHENEIDER, M.; SCOLDING, N.; SMOLEN, J.; STARA, A.; TASSIULAS, I.; TEKTONIDOU, M.; TINCANI, A.; VAN BUCHEN, M. A.; VAN VOLLENHOVEN, R.; WARD, M.; GORDON, C.; BOUMPAS, D. T. EULAR recommendations for the management of Systemic Lupus Erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. **Annals of the Rheumatic Disease**. v. 69, s. 12, p. 2074-2082, 2010.

BLANK, M.; BEINGLASS, I.; SHOENFELD, Y. The therapeutic potential of targeting anti-Ribosomal-P antibody in treating SLE patients with depression. **Expert Opinion on Biological Therapy**. v. 7, s. 9, p. 1283-1285, 2007.

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

BONFÁ, E. S. D. O.; BORBA NETO, E. F. B. Lupus Eritematoso Sistêmico. In: BONFÁ, E. S. D. O.; IOSHINARI, N. H. **Reumatologia para o clínico**. São Paulo: Editora Rocca, 2000, p. 25-33.

BREY, R. L.; HOLLINDAY, S. L.; SAKLAD, A. R.; NAVARRETE, M. G.; HERMOSILLO-ROMO, D.; STALLWORTH, C. L.; VALDEZ, C. R.; ESCALANTE, A.; DEL RINCÓN, I.; GRONSETH, G.; RHINE, C. B.; PADILLA, P.; McGLASSON, D. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. **Neurology**. v. 58, s. 8, p. 1214-1220, 2002.

CALIL, H. M.; PIRES, M. L. N. Aspectos gerais das escalas de avaliação de depressão. **Revista Psiquiatria Clínica**. v. 25, s. 5, p. 240-244, 1998.

CASTILLO, A. R. G. L.; RECONDO, R.; ASBAHR, F. R.; MANFRO, G. G. Transtornos de ansiedade. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v. 22, p. 20-23, 2000.

CHENIAUX JR, E. **Manual de Psicopatologia**. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan, 2002.

CONTI, F.; ALESSANDRI, C.; BOMPANE, D.; BOMBARDIERI, M.; SPINELLI, F. R.; RUSCONI, A. C.; VALESINI, G. Autoantibody profile in Systemic Lupus Erythematosus with psychiatric manifestations: a role for anti-endothelial-cell antibodies. **Arthritis Research & Therapy**. v. 6, s. 4, p. 366-372, 2004.

COOK, R. J.; GLADMAN, D. D.; PERICAK, D.; UROWITZ, M. B. Prediction of short-term mortality in Systemic Lupus Erythematosus with time dependent measures of disease activity. **Journal of Rheumatology**. v. 27, s. 8, p. 1892-1895, 2000.

CORDIOLI, A. V.; KNAPP, P. A terapia cognitivo-comportamental no tratamento dos transtornos mentais. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v. 30, s. 2, p. S51-S53, 2008.

DAUDEN, E. ; GRIFFITHS, C. E. ; ORTONNE, J. P. ; KRAQBALLE, K. ; MOLTA, C. T. ; ROBERTSON, D. ; PEDERSEN, R. ; ESTOJAK, J. ; BOGGS, R.. Improvements in patients-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks : the CRYSTEL study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. v. 23, s. 12, p. 1374-1382, 2009.

DEAN, A. G.; DEAN, J. A.; BURTON, A. H.; DICKER, R. C. Epi Info: A General-Purpose Microcomputer Program for Public Health Information Systems. **American Journal of Preventive Medicine**. v. 7, p. 178-182, 1991.

DIAMOND, B.; VOLPE, B. T. Antibodies and brain disease: a convergence of immunology and physiology. **Plos Medicine**. v. 3, s. 12, p. 2186-2187, 2006.

DIMSDALE, J. E.; IRWIN, M. R.; KEEFE, F. J.; STEIN, M. B. Stress and Psychiatry. IN: SADOCK, B.J.; SADOCK, V.A.; RUIZ, P. Kaplan & Sadock's **Comprehensive textbook of Psychiatry**. Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia, USA, 2009. pp 2412-17.

DORIA, A.; RINALDI, S.; ERMANI, M.; SALAFFI, F. ; IACCARINO, L. ; GHIRARDELLO, A. ; ZAMPIERI, S. ; DELLA LIBERA, S. ; PERINI, G. ;

TODESCO, S. Health-related quality of life in Italian patients with Systemic Lupus Erythematosus. II. Role of clinical, immunological and psychological determinants. **Rheumatology**. v. 43, s. 12, p. 1580-1586, 2004.

EBERT, T.; CHAPMAN, J.; SHOENFELD, Y. Anti-ribosomal P-protein and its role in psychiatric manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: myth or reality? **Lupus**. v. 14, s. 8, p. 571-575, 2005.

EDWORTHY, S. M.; DOBKIN, P. L.; CLARKE, A. E.; DA COSTA, D.; DRITSA, M.; FORTIN, P. R.; BARR, S.; ENSWORTH, S.; ESDAILE, J. M.; BEAULIEU, A.; ZUMMER, M.; SENÉCAL, J. L.; GOULET, J. R.; CHOQUETTE, D.; RICH, E.; SMITH, D.; CIVIDINO, A.; GLADMAN, D.; DEVINS, G. Ml. Group psychotherapy reduces illness intrusiveness in Systemic Lupus Erythematosus. **Journal of Rheumatology**. v. 30, s. 5, p. 1011-1016, 2003.

FAVA, M.; RANKIN, M. A.; WRIGHT, E. C.; ALPERT, J. E.; NIERENBERG, A. A.; PAVA, J.; ROSENBAUM J. F. Anxiety disorders in major depression. **Comprehensive Psychiatry**. v. 41, s. 2, p. 97-102, 2000.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; McHUGH, P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**. v. 12, s. 3, p. 189-198, 1975.

FONG, K. Y.; THUMBOO, J. Neuropsychiatric lupus: clinical challenges, brain-reactive autoantibodies and treatment strategies. **Lupus**. v. 19, s. 12, p. 1399-1403, 2010.

FRÁGUAS Jr, R. Depressão no contexto médico. In: LAFER, B.; ALMEIDA, O. P.;

FRÁGUAS JR, R.; MIGUEL, E. C. **Depressão no ciclo da vida**. Porto Alegre, Artes Médicas Sul, 2000. p. 179-186.

FRÁGUAS JR, R.; SANTOS, D.M.; SANTOS, N.O.; RODRIGUES, C.E.M.; CARVALHO, J. F. Interconsulta em doenças reumatológicas e musculoesqueléticas. In: MIGUEL E.C.; GENTIL, V.; GATASS, W. F.: **Clínica Psiquiátrica**. Barueri-SP, Editora Manole, 2011. p. 1570-1574.

GREENWOOD, D. L.; GITLITS, V. M.; ALDERUCCIO, F.; SENTRY, J. W.; TOH, B. H. Autoantibodies in neuropsychiatric. **Autoimmunity**. v. 35, s. 2, p. 79-86, 2002.

HAHN, B. H. An overview of the pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. In: WALLACE, D. J. **Dubois' Lupus erythematosus**. B. H. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, p. 847-896, 2001.

HAHN, B.H. Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. In: KELLEY, W.N. *et al*. **Textbook of Rheumatology**, 5 Ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co. p.1089-103. 1997

HAMILTON, M. The assessment of anxiety states by rating. **British Journal of Medical Psychology**. v. 32, s. 1, p. 50-55, 1959.

HANLY, J. G.; UROWITZ, M. B.; SIANNIS, F.; FAREWELL, V.; GORDON, C.; BAE, S. C.; ISENGERG, D.; DOOLEY M. A.; CLARKE, A.; BERNATSKY, S.; GLADMAN, D.; FORTIN, P. R.; MANZI, S.; STEINSSON, K.; BRUCE, I. N.; GINZLER, E.; ARANOW, C.; WALLACE, D. J.; RAMSEV-GOLDMAN, R.; VAN VOLLENHOVEN, R.; STURFELT, G.; NIVED, O.; SANCHEZ-GUERRERO, J.; ALARCÓN, G. S.; PETRI, M.; KHAMASHTA, M.; ZOMA, A.; FONT, J.; KALUNIAN, K.; DOUGLAS, J.; QI, Q.; THOMPSON, K.; MERRILL, J. T.;

SYSTEMIC LUPUS INTERNATIONAL COLLABORATING CLINICS . Systemic Lupus International collaborating Clinics. Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of Systemic Lupus Erythematosus diagnosis: results from an international inception cohort study. **Arthritis and Rheumatism**. v. 58, s. 3, p. 843-853, 2008.

HAUPT, M.; MILLEN, S.; JÄNNER, M.; FALAGAN, D.; FISCHER-BETZ, R.; SCHNEIDER, M. Improvement of coping abilities in patients with Systemic Lupus Erythematosus: a prospective study. **Annals of the Rheumatic Disease**. v. 64, s. 11, p. 1618-1623, 2005.

HAWRO, T.; KRUPINSKA-KUN, M.; RABE-JABLONSKA, J.; SYSA-JEDRZEJOWSKA, A; ROBAK, E.; BOGACZEWICZ, J.; WOZNIACKA, A. Psychiatric disorders in patients with Systemic Lupus Erythematosus: association of anxiety disorder with shorter disease duration. **Rheumatology International**. v. 31, s. 10, p. 1387-1391, 2011.

HIROHATA, S.; ARINUMA, Y.; TAKAYAMA, M.; YOSHIO, T. Association of cerebrospinal fluid anti-ribosomal P protein antibodies with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis Research & Therapy**. v. 9, s. 3, p. R44, 2007.

HOCHBERG, M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus [letter]. **Arthritis & Rheumatism**. v. 40, s. 9, p. 1725, 1997.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo demográfico 2010**. [Acessado em 21/10/2012] Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home>.

JULIAN, L. J.; YELIN, E.; YAZDANY, J.; PANOPALIS, P.; TRUPIN, L.; CRISWELL, L. A.; KATZ, P. Depression, medication adherence, and service utilization in Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**. v. 61, s. 2, p. 240-246, 2009.

KARASSA, F.; MAGLIANO, M.; ISENBERG, D. Suicide attempts in patients with Systemic Lupus Erythematosus. **Annals of the Rheumatic Disease**. v. 62, s. 1, p. 58-60, 2003.

KARASSA, F. B.; AFELTRA, A.; AMBROZIC, A.; CHANG, D. M.; DE KEYSER, F.; DORIA, A.; GALEAZZI, M.; HIROHATA, S.; HOFFMAN, I. E.; INANC, M.; MASSARDO, L.; MATHIEU, A.; MOK, C. C.; MOROZZI, G.; SANNA, G.; SPINDLER, A. J.; TZIOUFAS, A. G.; YOSHIO, T.; IOANNIDIS, J. P. Accuracy of Anti-Ribosomal P Protein Antibody Testing for the Diagnosis of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis and Rheumatism**. v. 54, s. 1, p. 312-324, 2006.

KEEDWELL, P.; SNAITH, R. P. What do anxiety scales measure? **Acta Psychiatrica Scandinavica**. v. 93, s. 3, p. 177-180, 1996.

KELLY, M. J.; ROGERS, M.P. Neuropsychiatric Aspects Of Systemic Lupus Erythemathosus. In: STOUDEMIRE, A.; FOGEL, B. **Medical-Psychiatric Practice** Washington DC, American Psychiatric Press, 1995.

KESSLER, R. C.; AVENEVOLI, S.; RIES MERIKANGAS, K. Mood disorders in children and adolescents: an epidemiologic perspective. **Biological Psychiatric**. v. 49, s. 12, p. 1002-1014, 2001.

KRISHNAN, R.; CELLA, D.; LEONARDI, C.; PAPP, K.; GOTTLIEB, A. B.; DUNN, M.; CHIOU, C. F.; PATEL, V.; JAHREIS, A. Effects of etanercept therapy on fatigue and symptoms of depression in subjects treated for moderate to severe plaque psoriasis for up to 96 weeks. **British Journal of Dermatology**. v. 157, s. 6, p. 1275-1277, 2007.

LAPTEVA, L.; NOWAK, M.; YARBORO, C. H.; TAKADA, K.; ROEBUCK-SPENCER, T.; WEICKERT, T.; et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies, cognitive dysfunction, and depression in Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**. v. 54, s. 8, p. 2505-2514, 2006.

LERITZ, E.; BRANDT, J.; MINOR, M.; REIS-JENSEN, F.; PETRI, M. Neuropsychological functioning and its relationship to antiphospholipid antibodies in patients with Systemic Lupus Erythematosus. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**. v. 24, s. 4, p. 527-33, 2002.

LEVY, R. **CME- anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos**. Ano: 2003 [Acessado em 24/05/2013] Disponível em:
<http://webmail.diagnosticosdaamerica.com.br/ISO9000/DELBONI/ConhecMedico.nsf/All/1CB0FFE58E2272A2832573B30000A778?OpenDocument>

MAES, M.; LIN, A.; BONACCORSO, S.; VAN HUNSEL, F.; VAN GASTEL, A.; DELMEIRE, L.; BIONDI, M.; BOSMANS, E.; KENIS, G.; SCHARPÉ, S. Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia. **Acta Psychiatrica Scandinavica**. v. 98, s. 4, p. 328-335, 1998.

MAESHIMA, E.; MAESHIMA, S.; MIZOBATA, R.; GODA, M.; SAKAGASHIRA, M.; OTANI, H.; HUNE, M. Life-style activities in Systemic Lupus Erythematosus. **Clinical and Experimental Rheumatology**. v. 25, s. 2, p. 189, 194, 2007.

MATUS, S.; BURGOS, P. V.; BRAVO-ZEHNDER, M.; KRAFT, R.; PORRAS, O. H.; FARÍAS, P.; BARROS, L. F.; TORREALBA, F.; MASSARDO, L.; JACOBELLI, S.; GONZÁLES, A. Antiribosomal-P autoantibodies from psychiatric lupus target a novel neuronal surface protein causing calcium influx and apoptosis. **Journal of Experimental Medicine**. v. 204, s. 13, p. 3221-3234, 2007.

MELLEIRO, A. M. A. S. Etiopatogenia da Depressão. In: HORIMOTO, F. C.; AYACHE, D. C. G.; SOUZA, J. A. **Depressão: diagnóstico e tratamento pelo clínico**. São Paulo, Editora Roca, 2005, p. 13-29.

MIGUEL FILHO, E. C. **Alterações Psicopatológicas no Lupus Eritematoso Sistêmico** [Tese] São Paulo: Universidade de São Paulo, 1992.

MORAES-FONTES, M. F.; LÚCIO, I.; SANTOS, C.; CAMPOS, M. M.; RISO, N.; VAZ RISCADO, M. Neuropsychiatric features of a cohort of patients with Systemic Lupus Erythematosus. International Scholarly Research Network. **ISRN Rheumatology** Volume 2012, Article ID 989218, 9 pages. doi:10.5402/2012/989218 Rheumatology. 2012.

MORENO, D. H.; DEMETRIO, F. N.; MORENO, R. Depressão. In: In: MIGUEL, E.C.; GENTIL, V.; GATASS, W.F.: **Clínica Psiquiátrica**. Barueri-SP, Editora Manole, 2011, p. 698-710.

NAVARRETE-NAVARRETE, N.; PERALTA-RAMÍREZ, M. I.; SABIO-SÁNCHEZ, J. M.; COÍN, M. A.; ROBLES-ORTEGA, H.; HIDALGO-TENORIO, C.; ORTEGO-CENTENO, N.; CALLEJAS-RUBIO, J. L.; JIMÉNEZ-ALONSO, J. Efficacy of cognitive behavioural therapy for the treatment of chronic stress in patients with lupus erythematosus: a randomized controlled trial. **Psychotherapy and Psychosomatic**. v. 79, s. 2, p. 107-115, 2010.

NERY, F. G.; BORBA, E. F.; HATCH, J. P.; SOARES, J. C.; BONFÁ, E.; NETO, F. L. Major depressive disorder and disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. **Comprehensive Psychiatric**. v. 47, s. 1, p. 14-19, 2007.

NERY, F. G.; BORBA, E. F.; VIANA, V. S.; HATCH, J. P.; SOARES, J. C.; BONFÁ, E.; NETO, F. L. Prevalence of depressive and anxiety disorders in systemic lupus erythematosus and their association with anti-ribosomal P antibodies. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**. v. 32, s. 3, p. 695-700, 2008.

NQ, P.; CHAN, W. Group psychosocial program for enhancing psychological well-being of people with Systemic Lupus Erythematosus. **Journal of Social Work Disability & Rehabilitation**. v. 6, s. 3, p. 75-87, 2007.

OMDAL, R.; WATERLOO, K.; KOLDINGSNES, W.; HUSBY, G.; MELLGREN, S. I. Somatic and psychological features of headache in Systemic Lupus Erythematosus. **Journal of Rheumatology**. v. 28, s. 4, p. 772-779, 2001.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10 (1993)**. [Acessado em 12/11/2010] Disponível em: <www.datasus.gov.br/cid10/v2008/cid10>

PHILIP, E. J.; LINDNER, H.; LEDERMAN, L. Relationship of illness perceptions with depression among individuals diagnosed with lupus. **Depress Anxiety**. v. 26, s. 6, p. 575-582, 2009.

PICCINELI, M.; GOMEZ HOMEN, F. **Gender differences in the epidemiology of affective disorders and schizophrenia**. World Health Organization, Geneva, 1997.

PORTO, C. C.; PORTO, A. L. **Semiologia Médica**. 6ª Edição. Editora Guanabara Koogan, 2009.

REGIER, D. A.; NARROW, W. E.; RAES, D. S.; MANDERSCHIED, R. W.; LOCKE, B. Z.; GOODWIN, F. K. The de facto US mental and addictive disorders service system. Epidemiologic catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services. **Archives of General Psychiatry**. v. 50, s. 2, p. 85-94, 1993.

SADOCK, B.J.; SADOCK, V.A. **Compêndio de Psiquiatria: Ciências do Comportamento e Psiquiatria Clínica**. 9ª Ed. Porto Alegre, Artmed, 2007.

SANNA, G.; BERTOLACCINI, M. L.; CUADRADO, M. J.; LAING, H.; KHAMASHTA, M. A.; MATHIEU, A.; HUGHES, G. R. Neuropsychiatric manifestations in Systemic Lupus Erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. **Journal of Rheumatology**. v. 30, s. 5, p. 985-992, 2003.

SATO, E. I.; BONFÁ, E. D.; COSTALLAT, L. T. L.; SILVA, N. A.; BRENOL, J. C. T.; SANTIAGO, M. B.; SZAJUBOK, J. C. M; RACHID FILHO, A.; BARROS, R. T.; VASCONCELOS, M. Consenso Brasileiro para o tratamento do Lupus Eritematoso Sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 42, s. 6, p. 362-370, 2002.

SATO, E. I. Manifestações psiquiátricas da corticoterapia. **Psiquiatria na Prática Médica**. v. 33, s. 1, p. 1-3, 2000.

SATO, E. I. Lúpus eritematoso sistêmico. 2008. [Acessado em 28/07/2013] Disponível em:

http://www.fmrp.usp.br/cg/novo/images/pdf/conteudo_disciplinas/lupuseritematoso.pdf

SCHNEEBAUM, A. B.; SINGLETON, J. D.; WEST, S. G.; BLODGETT, J. K.; ALLEN, L. G.; CHERONIS, J. C.; KOTZIN, B. L. Association of psychiatric manifestations with antibodies to ribosomal P proteins in Systemic Lupus Erythematosus. **American Journal of Medicine**. v. 90, s. 1, p. 54-62, 1991.

SEGUÍ, J.; RAMOS-CASALS, M.; GARCÍA-CARRASCO, M.; DE FLORES, T.; CERVERA, R.; VALDÉS, M.; FONT, J.; INGELMO, M. Psychiatric and psychosocial disorders in patients with Systemic Lupus Erythematosus: a longitudinal study of active and inactive stages of the disease. **Lupus**. v. 9, s. 8, p. 584-588, 2000.

SHOENFELD, Y. To smell autoimmunity: anti-P ribosomal autoantibodies, depression, and the olfactory system. **Journal of Autoimmunity**. v. 28, s. 2-3, p. 165-169, 2007.

SILVERMAN, M. N.; PRADO, E. B. A.; THAYER, J. F.; STHEMBERG, E. M. MUNIZ, R. K.; MARQUES, A. H. Psiconeuroimunologia. In: MIGUEL, E. C.; GENTIL, V.; GATTAS, W. F. **Clínica Psiquiátrica**. Barueri, São Paulo. Editora Manole, 2001, p. 246-279.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA (Comissão de Lúpus). **Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)**. [Acessado em 20/04/2011] Disponível em: <http://reumatologia.com.br/index.asp?Perfil=&Menu=DoencasOrientacoes>

SOUZA, J. A.; FONTANA, J. L.; PINTO, M. A. Depressão: uma doença, várias apresentações. In: HORIMOTO, F. C.; AYACHE, D. C. G.; SOUZA, J. A. **Depressão: diagnóstico e tratamento pelo clínico**. São Paulo, Editora Roca, p. 1-12, 2005.

SUN, X. Y.; SHI, J.; HAN, L.; SU, Y.; LI, Z. G. Anti-histones antibodies in Systemic Lupus Erythematosus: prevalence and frequency in neuropsychiatric lupus. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**. v. 22, s. 4, p. 271-277, 2008.

TAM, L. S.; WONG, A.; MOK, V. C.; ZHU, Y. E.; KWOK, L. W.; LI, T. K.; WONG, K. C.; LI, E. K. The relationship between neuropsychiatric, clinical, and laboratory variables and quality of life of Chinese patients with Systemic Lupus Erythematosus. **Journal of Rheumatology**. v. 35, s. 6, p. 1038-1045, 2008.

TAN, E. M.; COHEN, A. S.; FRIES, J. F.; MASI, A. T.; MCSHANE, D. J.; ROTHFIELD, N. F.; SCHALLER, J. G.; TALAL, N.; WINCHESTER, R. J. The 1982 revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**. v. 25, s. 11, p. 1271-1277, 1982.

TOMBAUGH, T. N.; MCINTYRE, N. J. The mini-mental state examination: a comprehensive review. **Journal of the American Geriatrics Society**. v. 40, s. 9, p. 922-935, 1992.

TUOTO, E. A. A História do Lúpus Eritematoso Sistêmico. In: TUOTO, E. A. **História da Medicina (Internet) Brasil, 2009**. [Acessado em 25/07/2013] Disponível em: <http://historyofmedicine.blogspot.com/2009/07/lupus-eritematoso-lupus-erythematosus>

UTSET, T. O.; FINK, J.; DONINGER, N. A. Prevalence of neurocognitive dysfunction and other clinical manifestations in disabled patients with Systemic Lupus Erythematosus. **Journal of Rheumatology**. v. 33, s. 3, p. 531-538, 2006.

VENUTURUPALLI, R. S.; METZGER, A. L. **CNS Lupus: Neurologic and psychiatric manifestations of Systemic Lupus Erythematosus**. [Acessado em

28/07/2013] Disponível em: <http://www.lupusinternational.com/About-Lupus-1-1/Central-Nervous-System-Lupus-Overview-/Central-Nervous-System-Lupus-CNS-.aspx>

VIANA, V. S. T.; BONFÁ, E. S. D. O. **Exames Laboratoriais – Autoanticorpos**. 2009 [Acessado em 14/6/2013]. Disponível em: http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/2496/exames_laboratoriais_

VIEIRA, W. P.; PINHEIRO, M. N. A.; SAMPAIO, A. X. C.; CALLADO, C. M.; VIEIRA, R. M. R. A.; CALLADO, M. R. M. Análise de prevalência e evolução das manifestações neuropsiquiátricas moderadas e graves em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico internados no serviço de reumatologia do Hospital Geral de Fortaleza. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 48, s. 3, p. 141-150, 2008.

VILAR, M. J. P.; RODRIGUES, J. M.; SATO, E. Incidência de Lúpus Eritematoso Sistêmico em Natal, RN – Brasil. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 43, s. 6, p. 347-351, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression**. 2004 [Acessado em 25/07/2013] Disponível em: www.who.int/mental_health/management/depression

YRES, M.; AYRES JR, M.; AYRES, D. L.; SANTOS, A. A. **BIOESTAT – Aplicações estatísticas nas áreas das ciências bio-médicas**. Ong. Mamiraua. Belém, PA, 2007.

ZANDMAN-GODDARD, G.; CHAPMAN, J.; SHOENFELD, Y. Autoantibodies involved in neuropsychiatric SLE and antiphospholipid syndrome. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**. v. 36, s. 5, p. 297-315, 2007.

ZARATE, P. (Organizador) **Diretrizes para elaboração de Teses e Dissertações.** Campo Grande, MS: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, 2008.

APÊNDICE A
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E
ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidada a participar em uma pesquisa. Você precisa decidir se quer participar ou não. Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pelo estudo qualquer dúvida que você tiver. Este estudo está sendo conduzido pela médica Danusa Céspedes Guizzo Ayache, sob orientação do Prof. Dr. Izaías Pereira da Costa, Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. O nome do estudo é: “Depressão, ansiedade, atividade da doença e perfil de Auto-Anticorpos em pacientes do sexo feminino com Lupus Eritematoso Sistêmico”.

Porque o estudo está sendo feito?

Esta pesquisa tem como objetivo estudar a relação entre o Lupus Eritematoso Sistêmico, Depressão e Ansiedade, a fim de ajudar os profissionais a aprimorar o atendimento aos pacientes.

Quem participará deste estudo? Quais são os meus requisitos?

Poderão participar deste estudo mulheres com o diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistêmico, que tenham de 18 a 50 anos de idade.

Quem não pode ou não deve participar deste estudo?

Pacientes que a médica psiquiatra considerar que tenha uma dificuldade importante para entender as coisas ou que tenham uma alteração mental grave; pacientes que não preencham os critérios diagnósticos de Lupus; pacientes que tenham outras doenças graves associadas; pacientes com suspeita ou confirmação de gravidez.

O que serei solicitada a fazer?

Você será submetida a avaliações médicas, psicológicas e fará exames laboratoriais que não oferecem grandes riscos à sua saúde. Serão realizados exames de sangue e urina; radiografias de tórax; ecocardiograma (que é um exame em que o médico vê a imagem do coração e de suas membranas); eletrocardiograma (que é um exame em que se vê a atividade elétrica do seu coração) e avaliação com médico oftalmologista que aplicará um colírio e fará um exame em seus olhos.

Estes exames serão feitos para verificarmos a atividade da doença lúpica e a presença de auto-anticorpos (anticorpos que reagem contra as células do seu corpo) no seu sangue. O risco decorrente destes exames é mínimo, porém se ocorrer algum acidente você terá pronto atendimento médico.

Você não terá que tomar nenhum medicamento para fins de pesquisa. Os médicos somente prescreverão os remédios necessários para seu tratamento. Não é objetivo de esta pesquisa avaliar a eficácia de nenhuma medicação.

O que se sabe sobre esse assunto?

Sabemos que pacientes com Lupus podem apresentar alterações como depressão (quadro clínico caracterizado por tristeza intensa, desânimo, alterações do sono ou apetite, diminuição do desejo sexual, pensamentos de morte ou de suicídio) e ansiedade (quadro clínico caracterizado por sintomas como preocupação excessiva, inquietação, fadiga, dificuldade de concentração, irritabilidade, tensão muscular e alterações do sono ou apetite). Ainda não está bem esclarecido se estas alterações são causadas pelo Lupus ou não, e se têm relação com a atividade da doença e presença de auto-anticorpos específicos.

Quanto tempo estarei no estudo?

Você irá fazer diversas avaliações médicas e exames necessários para a pesquisa, inicialmente por cerca de 15 (quinze dias). Em 6 meses, você deverá repetir algumas destas avaliações e exames, que serão novamente marcadas por um período de 15 dias.

Quantas pessoas estão participando deste estudo?

Cerca de 100 pacientes.

Que prejuízos (ou eventos adversos) podem acontecer comigo se eu participar deste estudo?

Se você se sentir abalada psicologicamente pelas questões que lhe serão feitas, terá atendimento médico e psicológico. Durante a realização dos exames, se ocorrer algum problema (por exemplo: hematoma durante a coleta de sangue; alergia ao colírio oftalmológico), terá atendimento médico imediato. O exame de radiografia de tórax lhe deixará exposta a uma quantidade mínima de radiação, que geralmente não ocasiona problemas à saúde de uma pessoa adulta, mas não devem ser realizados em casos de suspeita de gravidez, pois podem causar malformações no bebê. Os exames de ecocardiograma e eletrocardiograma não oferecem nenhum risco.

Que benefício eu posso esperar?

Este estudo poderá ajudar os médicos que lhe atendem a compreender melhor as repercussões psíquicas de sua doença, particularmente a depressão, levando a um melhor atendimento para você e para as outras pacientes.

Quem poderá ver os meus registros / respostas e saber que eu estou participando do estudo?

Se você concordar em participar do estudo, seu nome e identidade serão mantidos em sigilo. A menos que requerido por lei, somente o pesquisador (o médico responsável e seus colaboradores), o comitê de ética independente e inspetores de agências regulamentadoras do Governo (quando necessário) terão acesso a suas informações para verificar as informações do estudo.

Eu serei informado do surgimento de informações significativas sobre o assunto da pesquisa?

Sim, ao final do trabalho o pesquisador chamará todas as pacientes para mostrar os resultados. Isso poderá ser feito em grupo ou individualmente, como você preferir.

Quem devo chamar se tiver qualquer dúvida ou algum problema?

Todos os médicos participantes do Projeto podem ser encontrados diariamente no Hospital Universitário. Você pode ainda ligar para a médica Danusa Céspedes Guizzo Ayache nos telefones 3348-6871/3348-6872/9221-6310. Para perguntas sobre seus direitos como participante no estudo você pode consultar o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMS, no telefone 3345-7187.

Eu posso recusar a participar ou pedir para sair do estudo?

Sua participação no estudo é voluntária. Você pode escolher não fazer parte do estudo, ou pode desistir a qualquer momento. Você não perderá qualquer benefício ao qual você tem direito. Se você desistir do estudo, você continuará recebendo o tratamento adequado para sua doença. Você não será proibida de participar de novos estudos. Você poderá ser solicitada a sair do estudo se não cumprir os procedimentos previstos ou atender as exigências estipuladas. Você receberá uma via assinada deste termo de consentimento.

Declaro que este formulário de consentimento foi lido para mim em voz alta e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas, e que sou voluntária a tomar parte neste estudo, e autorizo a minha inclusão na pesquisa.

Voluntária _____

Entrevistador _____

Campo Grande/MS, _____ de _____ de 20____.

APÊNDICE B
AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA E REUMATOLÓGICA

Projeto de Pesquisa: Depressão, atividade da doença e perfil de auto-anticorpos em pacientes do sexo feminino com Lupus Eritematoso Sistêmico

Autora: Danusa Céspedes Guizzo Ayache (CRM-MS 2929)

Orientador: Izaías Pereira da Costa (CRM-MS 761)

*Avaliação 1

Nesta avaliação devem ser realizados os seguintes procedimentos:

- Explicar o trabalho à paciente
- Leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Entregar uma cópia à paciente.
- Preencher Ficha de Identificação/Dados Demográficos
- Aplicação do Miniexame do Estado Mental
- Anamnese Psiquiátrica / Exame Mental/HAMILTON
- Anamnese Reumatológica e SLEDAI
- Verificar critérios inclusão/exclusão
- Solicitação dos exames

* DATA RETORNO: _____

PACIENTE: _____

Nº _____ RG- HU _____

DATA: ____/____/____

Identificação

Paciente _____

Nº protocolo de pesquisa _____

RG HU _____

CNS _____

Filiação:

Mãe: _____

Pai: _____

Raça: _____

Estado Civil: _____

Religião _____

Idade: _____

Data de Nascimento: _____

Naturalidade : _____

Procedência: _____

Escolaridade: _____

Profissão: _____

Renda Familiar (em SM) _____

Endereço (com ponto de referência):

Telefone(s) para contato:

E-mail: _____

A) Avaliação Psiquiátrica

História da Doença Atual:

(verificar sintomas psiquiátricos atuais e anteriores, organizando-os cronologicamente e questionando sobre possíveis fatores desencadeantes, tratamentos efetuados, internações, tentativas de suicídio e/ou outros eventos)

[illegible]

Queixas relativas a outros aparelhos:

(verificar se apresenta queixas relativas a outros sistemas, se têm outros diagnósticos e se faz tratamento para outras patologias)

Antecedentes Pessoais Fisiológicos :1- Condições de Gestação e parto maternos:

2- Desenvolvimento neuro-psicomotor

3- Infância

(verificar o contexto de sua infância, condições sócio-econômicas, vida familiar, personalidade, vida escolar)

4- Adolescência

(verificar como foi a vida escolar, relacionamento familiar, relacionamentos amorosos e de amizade, características de personalidade, dificuldades, experiências com álcool e drogas)

5- Vida Sexual/Reprodutiva

- atitude em relação à sexualidade, orientação sexual, parceiros, dificuldades
- periodicidade dos ciclos, uso de métodos contraceptivos, prevenção de DST, gestações, abortamentos e outras intercorrências

6- Vida Profissional

7 - Personalidade Pré-Mórbida:

(verificar se a personalidade, hábitos sociais, condições sócio-econômicas modificaram-se após o início dos sintomas psiquiátricos – se houverem – ou após o início do LES)

8- Contexto atual da paciente:

(verificar onde mora, com quem convive, condições sócio econômicas atuais, dificuldades pessoais, profissionais e familiares)

Antecedentes Pessoais Patológicos:

(verificar doenças da infância, traumatismos físicos - craniano ou outros, convulsões, doenças venéreas, tóxicas, infecciosas, degenerativas. Intervenções cirúrgicas)

Hábitos de Vida:

- Verificar se possui hábitos tóxicos – etilismo, tabagismo ou outras drogas. Caracterizar frequência de uso das substâncias e complicações pessoais e sociais decorrentes do uso destas.

Antecedentes Familiares

Exame Mental:

Atitude frente ao exame, Aparência pessoal, Consciência, Orientação, Memória, Atenção, Pensamento, Sensopercepção, Afetividade e Psicomotricidade, Pragmatismo e Prospeccção.

This image shows a single sheet of white paper with horizontal blue or grey ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Súmula Psicopatológica:

Hipótese(s) Diagnóstica(s) :

B) Avaliação Reumatológica

- História da Doença Atual:

(Verificar data de início das primeiras manifestações do Lupus, data do diagnóstico, principais sintomas, agudizações do quadro, internações, queixas atuais)

This image shows a full page of blank, lined paper. It features approximately 20 evenly spaced horizontal grey lines across the entire width of the page, providing a guide for writing. The background is a solid off-white color.

- Exame Físico

This image shows a blank sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and extend across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

- Hipótese Diagnóstica Atual:

(Relacionar todos os diagnósticos clínicos):

- Terapêutica:

(Relacionar todos os medicamentos utilizados, doses, e orientações dadas à paciente):

*** Critérios Diagnósticos de LES pela ACR - CHECAR**

* Para ser incluída nesta pesquisa, a paciente deve apresentar no momento, ou já ter apresentado, pelo menos 4 dos 11 critérios citados a seguir:

- () **1 -Eritema malar:** lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo.
- () **2 -Lesão Discóide:** lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queróticas 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 conforme observado pelo médico
- () **4 - Úlceras orais/nasais:** úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico.
- () **5- Artrite:** artrite não erosiva duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.
- () **6 - Serosite:** pleuris (caracterizada por história convincente de dor pleurítica ou 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 (0,5g/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 4000 leucócitos/ml em duas ou mais ocasiões) , linfopenia (menor que 1500 linfócitos/ml em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que 100.000 plaquetas/ml na ausência de outra causa)
- () **10 - Alterações imunológicas:** anticorpo anti-DNA nativo ou anti-Sm, ou presença de anticorpo antifosfolípide baseado em: a) níveis anormais de IgG ou IgM anticardiolipina; b) teste positivo para anticoagulante lúpico ou teste falso-positivo para sífilis, por no mínimo 6 meses.
- () **11- Anticorpos antinucleares:** título anormal de anticorpo anti-nuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome do Lupus induzido por drogas.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

(Obs: Verificar RIGOROSAMENTE e assinalar cada item para que a paciente seja incluída no trabalho)

a) Critérios de Inclusão:

- sexo feminino
- faixa etária: 18 a 50 anos de idade
- diagnóstico de LES pelos critérios do American College of Rheumatology (ACR)

- b) Critérios de exclusão:

- pontuação no Miniexame do Estado Mental inferior a:
 - 14 pontos – para pacientes analfabetas
 - 18 pontos – para pacientes com escolaridade baixa-média
 - 26 pontos – para pacientes com alta escolaridade
- pacientes que não preencham os critérios de LES pela ACR
- pacientes que apresentem, pela avaliação psiquiátrica, quadros psicóticos graves, delirium ou outros que estejam prejudicando intensamente suas funções mentais.
- pacientes com outras doenças crônicas associadas ou outras afecções que possam interferir na avaliação (ex: HAS grave; sobreposição LES + artrite reumatóide, diabetes descompensado ou insulino-dependente; insuficiência renal grave)
- pacientes com gravidez suspeita ou confirmada.

EXAMES A SEREM SOLICITADOS:**❖ Material sangue:**

- pesquisa de β -HCG sanguínea (OBS: DEVE SER CHECADA ANTES DA REALIZAÇÃO DO RX DE TÓRAX)
- hemograma completo
- DLH, C3, C4, CPK

OBS: NOS PRÓXIMOS EXAMES COLOCAR NO PEDIDO:

“PESQUISA DRA DANUSA - FALAR COM TEREZINHA/ENCAMINHAR PARA IZA”:

- CH50, aldolase, anticardiolipina (IgG e IgM), ANCA-P, ANCA-C, Ac do Perfil Ana
- anti-P ribossomal
- anticoagulante lúpico

❖ Material urina:

- Urina I
- proteinúria de 24 horas

❖ eletrocardiograma – código: 02 11 02 00 36

❖ ecocardiograma (escrever no pedido: pesquisa Dra Danusa – marcar com Dra Ana Cristina) – código: 02 05 01 00 32

❖ raio X de tórax PA e perfil (escrever no pedido: “URGENTE!”) - código: 02 04 03 01 53

❖ Encaminhar para avaliação oftalmológica – Escrever no pedido: marcar no ambulatório de oftalmologia do Dr. Marco Bonini/Dr. José Eduardo Cançado – OBS: ENCAIXAR O MAIS URGENTE POSSÍVEL - PACIENTE PESQUISA DRA DANUSA

ANEXO A**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO****PELO COMITÊ DE ÉTICA DA UFMS**



Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Comitê de Ética em Pesquisa /CEP/UFMS



Carta de Aprovação

O protocolo nº 1753 do Pesquisador Izaías Pereira da Costa intitulado "Depressão, atividade da doença e perfil de auto-anticorpos em pacientes do sexo feminino com Lupus Eritematoso Sistêmico", e o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram revisados por este comitê e aprovados em reunião ordinária no dia 20 de maio de 2010, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.

Prof. Ernesto Antônio Figueiró Filho

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS

Campo Grande, 21 de maio de 2010.

Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
<http://www.propp.ufms.br/bioetica/cep/>
bioetica@propp.ufms.br
fone 0XX67 345-7187

ANEXO B

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

PELO CONSELHO DIRETIVO DO NHU-UFMS



Serviço Público Federal
Ministério da Educação

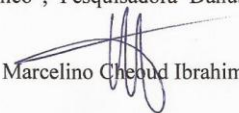
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



RESOLUÇÃO Nº 21 DE 20 DE MAIO DE 2010.

O PRESIDENTE EM EXERCÍCIO DO CONSELHO DIRETIVO DO NÚCLEO DE HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL, no uso de suas atribuições legais, em reunião ordinária realizada no dia 19 de maio de 2010, resolve:

Aprovar o do Projeto de Pesquisa intitulado : “ Depressão, Atividade da Doença e Perfil de Auto-Anticorpos em Pacientes do sexo feminino com Lupus Eritematoso Sistêmico”, Pesquisadora Danusa Cespedes Guizzo Ayache .


Marcelino Cheoud Ibrahim

ANEXO C
MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

(Folstein, Folstein & McHugh, 1.975)

Paciente: _____

Data da Avaliação: ____/____/____ Avaliador: _____

ORIENTAÇÃO

- Dia da semana (1 ponto)()
- Dia do mês (1 ponto)()
- Mês (1 ponto)()
- Ano (1 ponto)()
- Hora aproximada (1 ponto)()
- Local específico (apartamento ou setor) (1 ponto)()
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto)()
- Bairro ou rua próxima (1 ponto)()
- Cidade (1 ponto)()
- Estado (1 ponto)()

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta()
- Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

- (100 - 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto para cada cálculo correto)()
- (alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente)

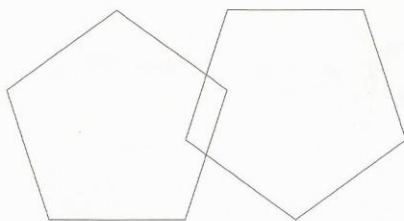
EVOCAÇÃO

- Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra)()

LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos)()
- Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)()
- Comando: "pegue este papel com a mão direita dobre ao meio e coloque no chão (3 pts)()
- Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto)()
- Escrever uma frase (1 ponto)()
- Copiar um desenho (1 ponto)()

ESCORE: (____/30)



ANEXO D
ESCALA DE HAMILTON PARA DEPRESSÃO

Escala de Hamilton para Avaliação de Depressão

1. **Humor depressivo** (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade) ☐
 - 0 = Ausente.
 - 1 = Sentimentos relatados somente se perguntados.
 - 2 = Sentimentos relatados espontaneamente, com palavras.
 - 3 = Comunicados os sentimentos não com palavras, mas com expressão facial, postura, voz e tendência ao choro.
 - 4 = O paciente comunica quase que exclusivamente esses sentimentos, tanto em seu relato verbal como não-verbal.
2. **Sentimentos de culpa** ☐
 - 0 = Ausente.
 - 1 = Auto-recriminação, acha que decepcionou outras pessoas.
 - 2 = Idéias de culpa ou ruminções de erros ou ações pecaminosas (más) no passado.
 - 3 = Paciente acha que a doença atual é uma punição (castigo). Delírio de culpa.
 - 4 = Ouve vozes que o acusam ou denunciam e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.
3. **Suicídio** ☐
 - 0 = Ausente.
 - 1 = Acha que não vale a pena viver.
 - 2 = Deseja estar morto ou pensa em uma possível morte para si.
 - 3 = Idéias ou atitudes suicidas.
 - 4 = Tentativas de suicídio.
4. **Insônia inicial** ☐
 - 0 = Sem dificuldades para iniciar o sono.
 - 1 = Queixa de dificuldade ocasional para iniciar o sono, ou seja, mais que meia hora.
 - 2 = Queixa de dificuldade para iniciar o sono todas as noites.
5. **Insônia intermediária** ☐
 - 0 = Sem dificuldade.
 - 1 = Queixa de agitação e perturbação durante a noite.
 - 2 = Acorda durante a noite – qualquer saída da cama (exceto por motivos de necessidade fisiológica).
6. **Insônia tardia** ☐
 - 0 = Sem dificuldade.
 - 1 = Acorda durante a madrugada, mas volta a dormir.
 - 2 = Não consegue voltar a dormir se levantar da cama durante a noite.
7. **Trabalho e atividades** ☐
 - 0 = Sem dificuldades.
 - 1 = Pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza, relacionados a atividades, trabalho ou passatempos.
 - 2 = Perda de interesse em atividades, passatempos ou trabalho, quer relatado diretamente pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão ou vacilação (sente que precisa se esforçar para o trabalho ou outras atividades).
 - 3 = Diminuição no tempo/gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, o paciente ocupa-se por menos de três horas por dia em atividades (trabalho hospitalar ou passatempos) com exceção das tarefas rotineiras da enfermagem.
 - 4 = Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, sem atividades, com exceção das tarefas rotineiras da enfermagem, ou se não consegue realizá-las sem ajuda.
8. **Retardo** (alentecimento do pensamento e da fala, dificuldade de concentração, diminuição da atividade motora) ☐
 - 0 = Pensamentos e fala normais.
 - 1 = Lentificação discreta à entrevista.
 - 2 = Lentificação óbvia durante a entrevista.
 - 3 = Entrevista difícil.
 - 4 = Estupor completo.
9. **Agitação** ☐
 - 0 = Nenhuma.
 - 1 = Inquietação.
 - 2 = Mexe as mãos, cabelos etc.
 - 3 = Movimenta-se bastante, não consegue permanecer sentado durante a entrevista.
 - 4 = Retorce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.
10. **Ansiedade psíquica** ☐
 - 0 = Sem dificuldade.
 - 1 = Tensão e irritabilidade subjetivas.
 - 2 = Preocupa-se com trivialidades.
 - 3 = Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.
 - 4 = Paciente expressa medo sem ser perguntado.
11. **Ansiedade somática** ☐
 - Concomitantes fisiológicos da ansiedade, como:
 - GI: boca seca, flatulência, indigestão, diarreias, cólicas, eructações.
 - CV: palpitação, cefaléias.
 - Respiratórios: hiperventilação, suspiros.
 - Ter de urinar freqüentemente.
 - Sudorese.
 - 0 = Ausente.
 - 1 = Duvidoso ou trivial: sintomas menores, relatados quando questionados.
 - 2 = Leve: paciente descreve espontaneamente os sintomas, que não são acentuados ou incapacitantes.
 - 3 = Moderado: mais do que 2 sintomas e com maior freqüência. São acompanhados de estresse subjetivo e prejudicam o funcionamento normal.
 - 4 = Grave: numerosos sintomas, persistentes e incapacitantes na maior parte do tempo, ou ataques de pânico quase diariamente.
12. **Sintomas somáticos** (apetite, digestivo) ☐
 - 0 = Nenhum.
 - 1 = Perda de apetite, mas come sem necessidade de insistência.
 - 2 = Dificuldade para comer se não insistirem.
13. **Sintomas somáticos** (gerais) ☐
 - 0 = Nenhum.
 - 1 = Peso em membros, costas ou cabeça; dor nas costas, na cabeça ou nos músculos. Perda de energia e fadigabilidade.
 - 2 = Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido.
14. **Sintomas Genitais** (perda da libido, distúrbios menstruais) ☐
 - 0 = Ausentes.
 - 1 = Leves ou infreqüentes: perda de libido, desempenho sexual prejudicado.
 - 2 = Óbvios e graves: perda completa do interesse sexual.
15. **Hipocondria** ☐
 - 0 = Ausente.
 - 1 = Auto-observação aumentada (com relação ao corpo).
 - 2 = Preocupação com a saúde.
 - 3 = Queixas freqüentes, pedidos de ajuda etc.
 - 4 = Delírios hipocondríacos.
16. **Perda de Peso** (desde o início da doença ou da última avaliação) ☐
 - 0 = Sem perda de peso ou perda de peso NÃO causada pela doença atual.
 - 1 = Perda de peso provavelmente causada pela doença atual. Perda de menos de meio quilo.
 - 2 = Perda de peso definitivamente causada pela doença atual. Perda de meio quilo ou mais.
17. **Crítica** (Consequência da doença) ☐
 - 0 = Reconhece estar deprimido e doente OU não estar deprimido no momento.
 - 1 = Reconhece estar, mas atribui a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a um vírus, à necessidade de descanso etc.
 - 2 = Nega estar doente.

Total 17 itens: ☐

Pontuação: Pontuação total de 8 a 13 = depressão leve*; 14 a 18 = depressão moderada; 19 a 22 = depressão grave; > 23 = depressão muito grave. * Pontuações de HAM-D entre 8 a 13 em pacientes com distímia.

Extraída do conteúdo original do **Guide to the Use of Assessment Tools: DETECTING DEPRESSION (AND ANXIETY) IN THE ELDERLY PATIENT**, Figure 3. Baseado em Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol. 1959;32:50-55.

Copyright © 2008, McMahon Publishing Group, 545 West, 45th Street, New York, NY 10036. Editado no Brasil por RTM Ltda. com licença de McMahon Publishing. Todos os direitos reservados, inclusive o direito de reprodução, no todo ou em parte, sob qualquer forma. McMahon Publishing não revisou a tradução do inglês para o português.

ANEXO E
ESCALA DE HAMILTON PARA ANSIEDADE

Escala de Hamilton - Ansiedade

Escores: 0=	1=	2=	3=	4= intensidade					
	ausência; intensidade	intensidade	intensidade	intensidade máxima					
	ligeira;	média;	forte;	(incapacitante)					
HUMOR ANSIOSO-inquietude, temor do pior, apreensão quanto ao futuro ou presente, irritabilidade:					0	1	2	3	4
TENSÃO - sensação de tensão, fadigabilidade, tremores, choro fácil, incapacidade de relaxar, agitação, reações de sobressalto:					0	1	2	3	4
MEDO - de escuro, de desconhecidos, de multidão, de ser abandonado, de animais grandes, de trânsito :					0	1	2	3	4
INSÔNIA - dificuldade de adormecer, sonhos penosos, sono interrompido, sono insatisfatório, fadiga ao acordar, pesadelos, terrores noturnos:					0	1	2	3	4
DIFICULDADES INTELECTUAIS - dificuldade de concentração, distúrbios de memória;					0	1	2	3	4
HUMOR DEPRESSIVO - perda de interesse, humor variável, indiferença às atividades de rotina, despertar precoce, depressão;					0	1	2	3	4
SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS (MUSCULARES) - dores e lassidão muscular, rigidez muscular, mioclonias, ranger de dentes, voz insegura:					0	1	2	3	4
SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS (SENSORIAIS) - visão turva, ondas de calor ou frio, sensação de fraqueza, sensação de picada, zumbidos:					0	1	2	3	4
SINTOMAS CARDIOVASCULARES - taquicardia, palpitações, dores pré-cordiais, batidas, pulsações arteriais, sensação de desmaio:					0	1	2	3	4
SINTOMAS RESPIRATÓRIOS -sensação de opressão, dispnéia, constrição torácica, suspiro, bolo faríngeo:					0	1	2	3	4
SINTOMAS GASTROINTESTINAIS - dificuldade de engolir, aerofagia, dispepsia, dor pré ou pós-prandial, queimações, empanzinamento, náuseas, vômitos, cólicas diarreias, constipação, perda de peso:					0				
SINTOMAS GÊNITO-URINÁRIOS - micções freqüentes, urgência de micção, frigidez amenorréia, ejaculação precoce, ausência de ereção, impotência:						1	2	3	4
SINTOMAS DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO - secura na boca, ruborização, palidez, tendência à sudação, vertigens, cefaléia de tensão:					0	1	2	3	4
COMPORTAMENTO NA ENTREVISTA - <u>Geral</u> : tenso, pouco à vontade, agitação das mãos, dos dedos tiques, inquietação, respiração suspirosa. <u>Fisiológico</u> : eructações, taquicardia em repouso, ritmo respiratório > 20 rpm:					0	1	2	3	4
TOTAL :									

OBSERVAÇÕES:

ANEXO F
ESCALA SLEDAI
(SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS
DISEASE ACTIVITY INDEX)

SLEDAI (DEFINIÇÕES)	PESO	DATA DA CONSULTA						
CONVULSAO (início recente. Excluir infecções, drogas, distúrbios metabólicos)	8							
PSICOSE (alteração da percepção da realidade: alucinações, incoerência, pensamento desorganizado, catatonia. Excluir infecções, drogas, distúrbios metabólicos)	8							
SD. ORGÂNICO CEREBRAL (alteração mental: orientação, memória, julgamento e atenção com dois de: fala incoerente, insônia, sonolência, hipo/hiper atividade motora. Excluir infecções, drogas, distúrbios metabólicos)	8							
ALT. VISUAIS (corpos cetóides, hemorragia retiniana, coroidite ou neurite óptica. Excluir infecção, drogas, HAS)	8							
ALT. NERVOS CRANIANOS (neuropatia motora / sensorial)	8							
CEFALEIA (importante, persistente, chxaquuca, irresponsiva a narcóticos)	8							
AVC (excluir aterosclerose)	8							
VASCULITES (úlceras, gangrena, nódulo doloroso, infarto periungueal, biópsia ou angiografia compatível)	8							
ARTRITES (mais do que 02 articulações)	4							
MIOSITES (fraqueza muscular proximal com: ↑ enz. musc, EMG ou biópsia compatível)	4							
CILINDROS URINÁRIOS (granulares/ hemáticos)	4							
HEMATÚRIA (> 5 hem/ep. Excluir cálculos/ infecções)	4							
PROTEINÚRIA (>500mg/ 24hs)	4							
LEUCOCITÚRIA (>5 leuc/ ep. Excluir infecções)	4							
ERITEMA MALAR (início recente)	2							
ALOPECIA (perda de cabelo local ou difusa)	2							
ÚLCERAS DE MUCOSAS (início recente: oral e/ou nasal)	2							
PLEURITE (dor + atrito, derrame pleural, espessamento)	2							
PERICARDITE (dor + atrito, alterações ECG ou ECO)	2							
C3 / C4 / CH50 ↓	2							
↑ ANTI-DNA	2							
FEBRE (> 38°C. Excluir infecções)	1							
PLAQUETOPENIA (< 100.000 plaq/mm ³ . Excluir drogas)	1							
LEUCOPENIA (< 3.000 leuc/mm ³ . Excluir drogas)	1							
TOTAL	105							