

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO**  
**COMPORTAMENTO**

**TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM**  
**LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

**Nadja Maria Jorge Asano**

**Recife**

**2011**

**NADJA MARIA JORGE ASANO**

**TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM  
LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, área de concentração em Psiquiatria, pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), como requisito para obtenção do título de Doutor em Psiquiatria

**Orientador:**

Prof. Dr. Otávio Gomes Lins

**Co-orientadora:**

Prof.<sup>a</sup>. Dra. Maria das Graças Wanderley de Sales Coriolano

**Recife**

**2011**

Catálogo na fonte  
Bibliotecária Andréa Marinho, CRB4-1667

A798t Asano, Nadja Maria Jorge.  
Transtornos psiquiátricos em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico / Nadja Maria Jorge Asano. – Recife: O autor, 2011.  
168 folhas : il.: fig. ; 30 cm.

Orientador: Otávio Gomes Lins.  
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.  
Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, 2011.  
Inclui bibliografia, anexos e apêndices.

1. Lúpus eritematoso sistêmico. 2. Transtornos mentais. 3. Qualidade de vida. 4. Interleucina - 6. 5. Citocinas. I. Lins, Otávio Gomes (Orientador). II. Título.

616.77 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2012-109)

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE TESE DA  
DOUTORANDA NADJA MARIA JORGE ASANO

No dia 21 de dezembro de 2011, às 14h, no Auditório do 2º andar do Programa de Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, os Professores: Maria das Graças Wanderley de Sales Coriolano, Doutora Professora do Departamento de Anatomia da Universidade Federal de Pernambuco; Paulo Roberto Eleutério de Souza, Doutor Professor do Departamento de Genética da Universidade Federal Rural de Pernambuco/UFRPE; João Ricardo Mendes de Oliveira, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco; Murilo Duarte da Costa Lima, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco e Otávio Gomes Lins, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram a Doutoranda, NADJA MARIA JORGE ASANO sobre a sua Tese intitulada "TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO" orientada pelo professor Dr. Otávio Gomes Lins. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da Doutoranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Profª. Drª. Maria das Graças W. de Sales Coriolano	APROVADA <i>M. das Graças Coriolano</i>
Prof. Dr. Paulo Roberto Eleutério de Souza	APROVADA <i>Paulo Souza</i>
Prof. Dr. João Ricardo Mendes de Oliveira	APROVADA <i>João Ricardo Mendes de Oliveira</i>
Prof. Dr. Murilo Duarte da Costa Lima	APROVADA <i>Murilo Duarte da Costa Lima</i>
Prof. Dr. Otávio Gomes Lins	APROVADA <i>Otávio Gomes Lins</i>

*Maria das Graças W. S. Coriolano*  
Profª. Drª. Maria das Graças W. de Sales Coriolano

*Paulo Souza*  
Prof. Dr. Paulo Roberto Eleutério de Souza

*João Ricardo Mendes de Oliveira*  
Prof. Dr. João Ricardo Mendes de Oliveira

*Murilo Duarte da Costa Lima*  
Prof. Dr. Murilo Duarte da Costa Lima

*Otávio Gomes Lins*  
Prof. Dr. Otávio Gomes Lins  
Presidente da Banca

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

**REITOR**

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

**VICE-REITOR**

Prof. Dr. Silvio Romero Marques

**PRÓ-REITOR DA PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DIRETOR**

Prof. Dr. José Thadeu Pinheiro

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E  
CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO**

**COORDENADOR**

Prof. Dr. Everton Botelho Sougey

**CORPO DOCENTE**

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Belmira Lara da Silveira Andrade da Costa

Prof. Dr. Everton Botelho Sougey

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

Prof. Dr. João Ricardo Mendes de Oliveira

Prof. Dr. Luis Ataíde Júnior

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Carolina Martins de Lima

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Lúcia Bustamantes Simas

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

Prof. Dr. Murilo Duarte da Costa Lima

Prof. Dr. Otávio Gomes Lins

Prof. Dr. Othon Coelho Bastos Filho

Prof. Dr. Raul Manhães de Castro

Prof<sup>ª</sup> Dra. Sheva Maria da Nóbrega

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup>. Silvia Regina Arruda de Moraes

Dedico esta poesia a todas as pacientes que participaram desta pesquisa, ajudando muitas vezes em situações de muito desconforto físico e psíquico, mas com a esperança de que novos conhecimentos possam trazer conforto para tanto sofrimento.

*Você chegou na minha vida.  
E da minha vida você se apossou.  
Aos poucos foi mudando todo o meu ser.  
Minha face, meus cabelos, minha pele,  
nada mais são meus.  
Você levou.  
E como se não bastasse  
você invadiu minha mente.  
E meus pensamentos  
já não são mais os mesmos.  
Você dominou, mudou  
meu comportamento.  
E hoje nada mais sou eu.  
Não tenho mais ânimo.  
Só carrego medo.  
Medo de sair.  
Medo de me expor.  
Medo de enfrentar.  
E só de pensar  
uma tristeza imensa me assola.  
Ah, como foi difícil aceitar você.  
Você que vem e que vai.  
E que muitas vezes me leva com você.  
Não sei mais meu nome, quem eu sou.  
Sei sim, quem você é.  
Seu nome? Ah! Como posso esquecer!  
Chamam você de Lúpus.*

Ao meu orientador, Prof. Dr. Otávio Lins, um professor admirado, respeitado e amigo, com o qual tive o grande privilégio de conviver. Pelo exemplo de liderança, sabedoria e paciência com todos os seus orientandos e pela grande oportunidade que me concedeu de não apenas me orientar, mas caminhar junto, ensinando e participando até mesmo nos momentos mais difíceis, possibilitando enfim que esta investigação assumisse contornos reais.

À Profa. Dra Maria das Graças Wanderley de Sales Coriolano, com quem tive a felicidade de tê-la como minha co-orientadora e amiga, acrescentando seus conhecimentos, paciência e amizade. Agradeço ainda pela confiança que depositou em mim desde o início deste trabalho e por transmitir o caminho da competência e do sucesso, incentivando e mostrando a todos que tem o privilégio de estar ao seu lado, como se faz pesquisa.

Aos Professores Paulo Roberto Eleutério de Souza, Samuel Kosminsky, Murilo Duarte da Costa Lima e Isabel Lynch pelas inestimáveis contribuições.

Ao meu esposo Amdore, filhos (André, Yukio e Breno) e noras (Juliana, Gabriela e Lygia) pela colaboração e paciência durante todo este período.

À minha amiga Maria de Fátima de Oliveira Falcão, um agradecimento especial pelo empenho e ajuda na realização deste trabalho. Ela foi minha companheira em todos os instantes e sem ela este trabalho não teria sido realizado.

Ao meu colega Hildson Dornelas Ângelo da Silva pelo incentivo e por todo o esforço na elaboração do trabalho no laboratório de genética.

Às minhas colegas, Dras. Lúcia Helena Bosco de Miranda, Ludmilla Medeiros Costa e Michelle Maria Teixeira Figueiredo pela participação neste trabalho.

A Leila Herculano Lins pela paciência e incentivo durante a execução do trabalho.

Aos colegas e funcionários do Hospital das Clínicas pela força e colaboração.

À minha irmã Fátima por todo seu apoio, especialmente nos momentos mais difíceis.

Aos pacientes e voluntários, por tornarem esta pesquisa uma realidade.

A todas as pessoas que tentaram prejudicar a execução deste trabalho, pois elas serviram de incentivo e me encheram de forças para continuar e terminar.

Muito obrigada!

## Resumo

**Introdução:** Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo, autoimune, de etiologia multifatorial, que pode envolver múltiplos órgãos e sistemas. Os transtornos psiquiátricos no LES constituem um problema que acomete aproximadamente metade dos pacientes em algum período de evolução da doença, com frequência variável na literatura.

**Objetivo:** Estudar os transtornos psiquiátricos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

**Método:** Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e realizado no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFPE. Trata-se de um estudo descritivo, exploratório, quantitativo, de corte transversal e duplo-cego. A população foi composta por 131 mulheres com LES entre 18 e 48 anos de idade. Para análise do diagnóstico dos Transtornos Psiquiátricos pelo DSM-IV foi utilizado o M.I.N.I. – plus. A presença dos Transtornos Psiquiátricos foi comparada com a idade no momento do estudo, o tempo de doença e a atividade da doença (avaliada pelo SLEDAI-2K modificado). Oitenta mulheres com LES e 60 indivíduos saudáveis foram genotipados pela reação da cadeia de polimerase seguindo-se por visualização na eletroforese em agarose gel a 4%. Em cento e treze pacientes, o questionário de vida (SF-36) foi avaliado, nos grupos com e sem transtorno psiquiátrico.

**Resultados:** A média de idade foi 32 anos (desvio-padrão: 7,0 anos), com variação entre 18 e 48 anos e a média de duração do LES foi 6,0 anos (desvio-padrão: 5,0 anos). Do total de pacientes com LES, 80 (61,0%) apresentou doença em atividade, a maioria na forma severa (34,0%). Oitenta e nove pacientes (67,9%) apresentaram transtornos psiquiátricos: Transtornos do Humor (56,5%), Transtornos de Ansiedade (50,4%), risco de suicídio (30,5%) e outros transtornos (Psicose: 1,1%; Anorexia Nervosa: 1,1%; Bulimia Nervosa: 7,0%). Episódio Depressivo Maior foi o mais encontrado (37,4%) entre os Transtornos do Humor. Agorafobia (45,0%) e Transtorno de Ansiedade Generalizada (34,4%) foram os mais encontrados entre os Transtornos de Ansiedade. Tempo de doença e idade atual não foram significativamente associados à presença dos Transtornos psiquiátricos. Atividade da doença foi significativamente associada à presença dos Transtornos do Humor, de Ansiedade e risco de suicídio (Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher,  $p < 0,05$ ).

Transtornos do Humor, de Ansiedade e risco de suicídio apresentaram uma maior tendência ao genótipo *G/G*. As análises estatísticas mostraram diferenças significativas: na distribuição do polimorfismo *C/C* no gene da IL-6 entre os grupos LES e controle ( $\chi^2 = 8.668$ ;  $p = 0.0032$ ), e na frequência alélica, alelo *C* ( $p = 0.0247$ ; OR = 0.5036). Sujeitos com a variante alélica *G* apresentaram um risco maior para a doença (LES): 1,98 (95% IC: 1.0844-3.6353). A análise do questionário SF-36 foi realizada através de ANOVA Kruskal-Wallis, teste *post hoc* de Dunn. Os domínios: capacidade funcional, vitalidade e saúde mental mostraram resultados significativos em todos os transtornos analisados ( $p < 0,05$ ). Aspectos sociais e emocionais, estado geral de saúde mostraram resultados significativos nos Transtornos do Humor e de Ansiedade e risco de suicídio. Aspectos físicos apresentaram significância estatística nos Transtornos do Humor e risco de suicídio. O domínio dor apresentou pontuação muito baixa nas pacientes com e sem transtorno psiquiátrico (efeito piso).

**Conclusões:** Este trabalho mostrou que transtornos psiquiátricos foram frequentes na maioria das mulheres com LES na população estudada. A atividade da doença (LES) representou fator de risco potencial para a presença de Transtornos de Humor e de Ansiedade. Quanto maior foi o tempo e mais intensa a atividade da doença (LES), mais evidente foi o risco de suicídio. Este estudo apresentou evidências preliminares da associação entre polimorfismo no promotor -174 *G/C* do gene da IL-6 e sua influência na susceptibilidade ao LES ou no desenvolvimento de suas diversas manifestações clínicas e imunológicas. A percepção de qualidade de vida pelas mulheres

com LES avaliada neste estudo, em todos os domínios do SF-36, mostrou-se comprometida quando em associação com os diversos transtornos psiquiátricos.

**Palavras-chave:** lúpus eritematoso sistêmico, transtornos mentais, qualidade de vida, interleucina-6, citocinas, polimorfismo genético

## Abstract

**Background:** Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory self-immune disease of the connective tissue, of multifactorial etiology which may involve many organs and systems. The frequency of psychiatric disorders associated with SLE reported in literature is variable, appearing at any moment along the development of the disease in different clinical ways.

**Objective:** The aim of this study was identify the psychiatric disorders of patients with Systemic Lupus Erythematosus from the rheumatology service of the University Hospital of the Federal University of Pernambuco's State.

**Method:** This study has been approved by the Ethics Committee on Research with Humans of the Health Sciences of the Federal University of Pernambuco's State (UFPE) and was accomplished at the rheumatology service of the University Hospital of UFPE. It is a descriptive, exploratory, quantitative, cross-sectional and double-blind study. The population was composed by 131 women with SLE, between 18 and 48 years old. M.I.N.I – plus was used to analyze the diagnosis of psychiatric disorders by DSM-IV. The psychiatric disorder was studied taking into account age, time and activity of the disease (evaluated by SLEDAI-2K/modified). Eighty women with SLE and 60 healthy people were genotyped by polymerase chain reaction followed by visualization in agarose 4% gel electrophoresis. In one-hundred and thirteen patients, the life questionnaire (SF-36) was evaluated, in the groups with and without psychiatric disorder.

**Results:** The average age was 32 years (s.d. 7,0 years), ranging from 18 to 48 years; and the average duration of SLE was 6,0 years (s.d. 5,0 years). Out of the total of patients with SLE, 80 (61,0%) presented the disease in its active form, the majority of them in the severe form (34,0%). Eighty-nine patients (67,9%) presented psychiatric disorders: humor disorders (56,5%), anxiety disorders (50,4%), suicide risk (30,5%) and other disorders (Psychosis: 1,1%; nervous anorexia: 1,1%; nervous bulimia: 7,0%). Major depressive episode was the most found (37,4%) humor disorder. Agoraphobia (45,0%) and generalized anxiety disorder (34,4%) were the most found anxiety disorders. Time of disease and current age were not significantly associated with the presence of psychiatric disorders. Activity of the was significantly associated with the presence of humor disorders, disorders of anxiety and suicide risk (Chi-square or Exact test of Fisher,  $p < 0,05$ ). Humor disorders, anxiety disorders and suicide risk presented greater tendency to the *G/G* genotype. Statistical analyses have shown significant differences: in the distribution of the polymorphism *C/C* at the gene of the IL-6 among groups SLE and control ( $\chi^2 = 8.668$ ;  $p = 0.0032$ ), as well as in the allele frequency, allele C ( $p = 0.0247$ ; OR = 0.5036). Individuals with the allele variant G presented higher risk to the disease (SLE): 1,98 (95% IC: 1.0844-3.6353). The analysis of the SF-36 questionnaire was made by ANOVA Kruskal-Wallis, post hoc Dunn's test. The domains: role physical function, vitality and mental health have shown significant results for all the analyzed disorders ( $p < 0,05$ ). Social function, role function emotional, general health have shown significant results for the humor disorders, anxiety disorders and suicide risk. Physical function has shown statistical significance for humor disorders and suicide risk. The pain domain presented very low score for patients with or without psychiatric disorder (floor effect).

**Conclusions:** This work has shown that psychiatric disorders were frequent in the majority of women with SLE for the studied population. The activity of the disease (SLE) represented potential risk for the presence of humor and anxiety disorders. The longer and the more intense the activity of the disease (SLE), the more evident suicide risk was. This study has presented preliminary evidences of the association between polymorphism in the promotor -174 *G/C* of the gene IL-6 and its influence on the susceptibility to SLE or on the development of its various clinical and immunological manifestations. The perception of life quality on the part of women with SLE evaluated in this study, for all the domains of the SF-36 has shown itself to be compromised when in association with the many psychiatric disorders.

**Keywords:** lupus erythematosus, systemic; mental disorders; quality of life; interleukin-6; cytokines; polymorphism, genetic.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Expressões usadas para a busca (Mesh).....	28
Tabela 2 – Características clínicas e demográficas dos 13 artigos da revisão sistemática em pacientes com LES nos últimos 10 anos.....	32
Tabela 3 – Frequência de comorbidades psiquiátricas em pacientes com LES dos 13 artigos da revisão sistemática dos últimos 10 anos. ....	34
CAPÍTULO I.....	43
Tabela 1 – Síndromes neuropsiquiátricas de acordo com a nomenclatura do ACR (SATO <i>et al.</i> , 2002).....	44
Tabela 2 – Perfil sociodemográfico das pacientes atendidas no ambulatório de LES do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas - UFPE, de janeiro de 2009 a janeiro de 2010 .....	52
Tabela 3 – Características clínicas das pacientes atendidas no ambulatório de LES do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas – UFPE, no período de 2009-2010. ....	55
Tabela 4 – Transtornos do Humor em pacientes atendidas no ambulatório de LES do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas – UFPE, no período de 2009-2010. ....	56
Tabela 5 – Idade Atual e Transtornos do Humor em pacientes atendidas no ambulatório de LES do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas – UFPE, no período de 2009-2010.....	56
Tabela 6 – Tempo de doença e Transtornos do Humor – Relação entre o tempo de doença e Transtornos de Humor em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.....	57
Tabela 7 – Atividade da doença e Transtornos do Humor – Relação entre a atividade da doença e Transtornos do Humor em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.....	59
Tabela 8 – Transtornos de Ansiedade em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas - UFPE, no período de 2009-2010.....	60
Tabela 9 – Idade Atual e Transtornos de Ansiedade – Relação entre a idade atual e Transtornos de Ansiedade em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas – UFPE, no período de 2009-2010. ....	61
Tabela 10 – Tempo de doença e Transtornos de Ansiedade – Relação entre o tempo de doença e Transtornos de Ansiedade em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas – UFPE, no período de 2009-2010.....	62
Tabela 11 – Atividade da doença e Transtornos de Ansiedade em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.....	64
Tabela 12 – Risco de Suicídio em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010. ....	65
Tabela 13 – Idade Atual e Risco de Suicídio em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010. ....	67

Tabela 14 – Tempo de doença e Risco de Suicídio em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.....	68
Tabela 15 – Atividade da doença e Risco de Suicídio em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.....	69
Tabela 16 – Outros Transtornos Psiquiátricos em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.....	70
Tabela 17 – Idade Atual e Outros Transtornos Psiquiátricos em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.....	71
Tabela 18 – Tempo de doença e Outros Transtornos Psiquiátricos em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.....	71
Tabela 19 – Atividade da doença e Outros Transtornos Psiquiátricos em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.....	72
CAPÍTULO II.....	85
Tabela 1 – Distribuição genotípica do polimorfismo da IL-6 promotor -174 G/C em pacientes com LES e transtornos psiquiátricos. ....	90
Tabela 2 – Distribuição genotípica e frequência alélica do polimorfismo da IL-6 promotor -174 G/C em pacientes com LES e controles.....	91
Tabela 3 – Polimorfismo da IL-6 promotor -174 G/C: distribuição genotípica e frequência alélica em pacientes brasileiros, controles iranianos e controles caucasianos portugueses.....	91
Tabela 4 – Distribuição genotípica do polimorfismo da IL-6 promotor -174 G/C em pacientes com LES e características clínicas e laboratoriais.....	91
CAPÍTULO III.....	98
Tabela 1 – Qualidade de Vida (avaliada pelo SF-36) em pacientes com LES, com e sem Transtornos Psiquiátricos (avaliados pelo M.I.N.I.). Média (Desvio-Padrão) dos Escores Gerais.....	102
Tabela 2 – Qualidade de Vida (avaliada pelo SF-36) em pacientes com LES, com e sem Transtornos Psiquiátricos (avaliados pelo M.I.N.I.). Média (Desvio-Padrão) dos escores dos domínios.....	103

## LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO I.....	43
Figura 1 – Frequência do LES em relação à idade atual em pacientes atendidas no Hospital das Clínicas – UFPE, no período de 2009-2010. ....	53
Figura 2 – Idade Atual e Transtornos do Humor – Relação entre a idade atual e Transtornos do Humor em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010. ....	57
Figura 3 – Tempo de doença (LES) e Transtornos do Humor – Relação entre o tempo de doença e Transtornos do Humor em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.....	58
Figura 4 – Atividade da doença e Transtornos do Humor – Relação entre a atividade da doença e Transtornos do Humor em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.....	59
Figura 5 – Idade atual e Transtornos de Ansiedade – Relação entre a idade atual e Transtornos de Ansiedade em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas – UFPE, no período de 2009-2010. ....	61
Figura 6 – Tempo de doença (LES) e Transtornos de Ansiedade – Relação entre o tempo de doença e Transtornos de Ansiedade em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010 .....	63
Figura 7 – Atividade da doença e Transtornos de Ansiedade em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.....	64
Figura 8 – Risco de Suicídio em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010. ....	66
Figura 9 – Idade Atual e Risco de Suicídio em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010. ....	67
Figura 10 – Tempo de doença e Risco de Suicídio em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.....	69
Figura 11 – Atividade da doença e Risco de Suicídio em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.....	70
CAPÍTULO III .....	98
Figura 1 – Qualidade de Vida (avaliada pelo SF-36) em pacientes com LES, com e sem Transtornos Psiquiátricos (avaliados pelo M.I.N.I.). Média dos Escores no SF-36..	102

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	American College of Rheumatology
anti Sm	Anticorpos contra antígeno nuclear Smith
anti-DNA	Anticorpos anti-DNA
anti-SSA/ anti-SSB	Anticorpos antiproteínas do RNA
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measurement
EDM	Episódio Depressivo Maior
FAN	Fatores antinucleares
FE	Fobia Específica
FS	Fobia Social
IL	Interleucina
INF $\gamma$	Interferon $\gamma$
LAI	Lupus Activity Index
LES	Lupus Eritematoso Sistêmico
M.I.N.I.	Mini International Neuropsychiatric Interview
MNP	Manifestações Neuropsiquiátricas
NMDA	N-metil-D-aspartato
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação da cadeia de polimerase
QV	Qualidade de vida
RS	Risco de suicídio
SLAM	Systemic Lupus Activity Measure
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Single-Nucleotide Polymorphisms
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SP	Síndrome psicótica
TAD	Transtorno de Adaptação
TAG	Transtorno de Ansiedade Generalizada
TASOE	Transtorno de Ansiedade Sem Outra Especificação
TNF $\alpha$	Fator $\alpha$ de Necrose Tumoral
TOC	Transtorno Obsessivo-Compulsivo

## SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	18
2. CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	21
3. ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA.....	26
3.1 INTRODUÇÃO.....	26
3.2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	27
3.3 RESULTADOS.....	29
3.4 DISCUSSÃO.....	35
3.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
4. OBJETIVOS.....	40
4.1 Objetivo Geral.....	40
4.2 Objetivos Específicos.....	40
CAPÍTULO I.....	43
5. TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO.....	43
5.1 INTRODUÇÃO.....	43
5.2 METODOLOGIA.....	46
Delineamento da pesquisa.....	46
Área de estudo.....	46
População de estudo.....	46
Critérios de elegibilidade.....	47
5.2.1.1 Critérios de inclusão.....	47
5.2.1.2 Critérios de exclusão.....	47
Variáveis de estudo.....	48
Coleta de dados.....	49
Análise dos dados.....	51
Aspectos éticos.....	51
5.3 RESULTADOS.....	52
PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO.....	52
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	54
TRANSTORNOS DO HUMOR.....	55
IDADE ATUAL e TRANSTORNOS DO HUMOR.....	56
TEMPO DE DOENÇA (LES) e TRANSTORNOS DO HUMOR.....	57
ATIVIDADE DA DOENÇA (LES) e TRANSTORNOS DO HUMOR.....	58

5.4	TRANSTORNOS de ANSIEDADE .....	60
	IDADE ATUAL e TRANSTORNOS de ANSIEDADE.....	60
	TEMPO DE DOENÇA (LES) e TRANSTORNOS DE ANSIEDADE .....	62
	ATIVIDADE DA DOENÇA (LES) e TRANSTORNOS de ANSIEDADE.....	63
5.5	RISCO DE SUICÍDIO .....	65
	IDADE ATUAL e RISCO DE SUICÍDIO .....	66
	TEMPO DE DOENÇA (LES) e RISCO DE SUICÍDIO.....	68
	ATIVIDADE DA DOENÇA (LES) e RISCO DE SUICÍDIO .....	69
5.6	OUTROS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS .....	70
	IDADE ATUAL e OUTROS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS.....	70
	TEMPO DE DOENÇA (LES) e OUTROS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS ...	71
	ATIVIDADE DA DOENÇA (LES) e OUTROS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS .....	72
5.7	DISCUSSÃO .....	73
	PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO .....	73
	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	74
	TRANSTORNOS DO HUMOR E DE ANSIEDADE .....	75
	RISCO DE SUICÍDIO.....	80
	OUTROS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS .....	81
5.8	CONCLUSÕES .....	83
CAPÍTULO II.....		85
6.	TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E POLIMORFISMO GENÉTICO NO PROMOTOR – 174 G/C DO GENE DA INTERLEUCINA - 6.....	85
6.1	INTRODUÇÃO.....	85
6.2	METODOLOGIA.....	87
	População de estudo.....	87
	Coleta de dados .....	87
	Análise estatística.....	89
6.3	RESULTADOS .....	90
6.4	DISCUSSÃO .....	92
6.5	CONCLUSÕES .....	95
CAPÍTULO III .....		98
7.	TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E QUALIDADE DE VIDA.....	98
7.1	INTRODUÇÃO.....	98

7.2	METODOLOGIA.....	100
	População de estudo.....	100
	Coleta de dados .....	100
	Análise estatística.....	101
7.3	RESULTADOS .....	102
7.4	DISCUSSÃO .....	104
7.5	CONCLUSÕES .....	106
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	107
9.	PERSPECTIVAS FUTURAS .....	109
10.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	110
	ANEXOS .....	126
	ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde/Universidade Federal de Pernambuco (CCS/UFPE).....	127
	ANEXO B - Critérios de Classificação do LES (ACR, 1997).....	128
	ANEXO C - SLEDAI-2K Modificado .....	129
	ANEXO D - Questionário de qualidade de vida SF- 36.....	130
	ANEXO E - Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.).....	133
	APÊNDICES .....	135
	APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	136
	APÊNDICE B - Ficha de registro de dados .....	138
	APÊNDICE C - Artigo de revisão sistemática da literatura.....	140
	APÊNDICE D - Interleukin-6 promoter polymorphisms -174 G/C in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus .....	158

# APRESENTAÇÃO

---

## 1. APRESENTAÇÃO

Esta tese foi elaborada conforme a “Proposta para apresentação de dissertação / tese dos programas de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da UFPE”, baseado em Souza MSL. Guia para redação e apresentação de teses. Editora Coopmed, 2ª Ed, 2002.

O trabalho foi dividido em três capítulos:

- I - TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO;**
- II - TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E POLIMORFISMO GENÉTICO NO PROMOTOR – 174 G/C DO GENE DA INTERLEUCINA – 6;**
- III - TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E QUALIDADE DE VIDA.**

O item 2 refere-se às considerações iniciais sobre o tema em estudo. Nele a relevância e a caracterização do problema foram descritos com base numa revisão narrativa da literatura, deixando claras a pergunta condutora e a justificativa para a realização do trabalho.

O item 3 contempla uma revisão sistemática da literatura, redigida em formato de artigo de acordo com as normas da Revista Brasileira de Reumatologia, a qual o artigo foi enviado (Anexo F). O título do artigo é: **COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DOS ÚLTIMOS DEZ ANOS**

O item 4 descreve o objetivo geral e os específicos de cada capítulo descritos individualmente.

Todos os capítulos que compõe esta tese apresentam metodologia semelhante ao capítulo I, no que concerne ao delineamento da pesquisa, critérios de inclusão e exclusão, aspectos éticos, sendo assim, esses aspectos não foram reescritos nos demais capítulos.

O item 5 aborda o **CAPÍTULO I**: Introdução, Metodologia, Resultados, Discussão e Conclusões.

O item 6 retrata o **CAPÍTULO II**: Introdução, Metodologia, Resultados, Discussão e Conclusões.

O item 7 compreende os estudos do **CAPÍTULO III**: Introdução, Metodologia, Resultados, Discussão e Conclusões.

O item 8 destaca as considerações finais da tese.

O item 9 enumera as perspectivas futuras.

O resumo da tese foi elaborado de forma estruturada de acordo com as regras da revista Arquivos de Neuropsiquiatria (THESIS), a qual o resumo será enviado.

As palavras-chave da tese foram selecionadas da lista de descritores das Ciências da Saúde (DeCS/MeSH).

As referências bibliográficas seguem no final de acordo com a proposta para apresentação de dissertação/tese dos programas de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da UFPE, baseado em Souza MSL. ABNT-NBR 6023.

## **CONSIDERAÇÕES INICIAIS**

---

## 2. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo, incurável, relacionada à autoimunidade, de etiologia multifatorial, que pode envolver múltiplos órgãos e sistemas: pele, músculos, articulações, rins, fígado, pulmões, coração, olhos, sistema nervoso central (SNC) e sistema gastrointestinal (IVERSON *et al.*, 1995), evoluindo com as mais variadas manifestações clínicas e períodos de exacerbação e de remissão (SATO *et al.*, 2002).

A prevalência de LES é de aproximadamente 0,1% na população geral (PETRI, 2002). Os estudos têm demonstrado que há uma prevalência importante em algumas famílias, onde 10 a 20% dos pacientes com LES apresentam uma história familiar de doença autoimune. Há uma predominância no sexo feminino (cerca de 90% dos casos), principalmente durante a idade fértil, ou seja, entre 15 e 45 anos de idade; mais frequentes em mulheres negras do que em brancas, numa proporção 3:1, contudo podendo ocorrer em todas as etnias e regiões geográficas (BONFÁ *et al.*, 2000).

A etiologia do LES é ainda desconhecida. Atualmente há consenso na comunidade científica quanto à origem multifatorial da doença, envolvendo fatores hormonais (estrogênio), genéticos (maior prevalência em parentes de primeiro e segundo graus), ambientais (radiação ultravioleta), medicamentos, infecções (virais) e estresse psicológico (SATO *et al.*, 2002; BONFÁ *et al.*, 2000; IVERSON, 1995). Este último fator é considerado, por muitos estudiosos, como de particular importância no desencadeamento da doença e de suas agudizações (MOREIRA *et al.*, 1992; ARAÚJO *et al.*, 1989).

As manifestações clínicas e laboratoriais caracterizam-se por: “rash” malar, lesão discóide, fotossensibilidade, úlceras da mucosa oral, artrite não-deformante, serosite (pleurite, pericardite), doença renal (proteinúria persistente, cilindrúria), envolvimento do sistema nervoso central (convulsão e psicose), alterações hematológicas (anemia hemolítica, leucopenia ou plaquetopenia), alterações imunológicas: fator antinúcleo (FAN), anti-DNA, anti-Sm ou presença de anticorpo antifosfolípide (HOCHBERG, 1997).

O diagnóstico de LES pode ser difícil pela variabilidade de apresentação clínica, principalmente no início da doença, seguindo os critérios de classificação propostos pelo *American College of Rheumatology* - ACR, (TAN *et al.*, 1982) e revisados em 1997 (HOCHBERG, 1997), compreendendo 11 itens com diferentes manifestações clínicas e laboratoriais, onde o paciente precisa apresentar quatro ou mais alterações simultaneamente ou em diferentes espaços de tempo. Estes critérios tinham inicialmente o propósito de uniformizar as

populações para estudos científicos, porém por apresentarem altas sensibilidade e especificidade são usados para diagnóstico.

A atividade da doença pode ser definida como as manifestações reversíveis do processo inflamatório subjacente. Envolve a presença de novos sintomas ou sinais de acometimento de um órgão ou piora do envolvimento de um órgão já acometido, ou seja, aumento da atividade da doença (ARAÚJO *et al.*, 1989). Existem vários índices para avaliação da atividade da doença, dentre eles estão: SLAM (*Systemic Lupus Activity Measure*), ECLAM (*European Consensus Lupus Activity Measurement*), LAI (*Lupus Activity Index*), BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) e o SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*).

Embora a morbidade relacionada ao LES permaneça alta, o prognóstico de sobrevida tem melhorado nos últimos anos, com as novas opções terapêuticas e um diagnóstico mais precoce (PISTINER *et al.*, 1991; MACGOWAN *et al.*, 2002). Um padrão bimodal na mortalidade é descrito, onde se verifica que óbitos precoces são devidos a atividade da doença (LES) ou infecções, enquanto óbitos tardios estão relacionados primariamente a causas vasculares (UROWITZ *et al.*, 1976).

Um problema desafiante no LES é o diagnóstico e manuseio do envolvimento neuropsiquiátrico, cujas manifestações são complexas, podendo ser definidas como manifestações neurológicas do sistema nervoso central (SNC), periférico (SNP), autonômico (SNA) e de síndromes psiquiátricas.

O Sistema Nervoso Central é atingido freqüentemente por esta doença, acarretando sintomas neurológicos e/ou psiquiátricos, tais como: convulsões, cefaléia, síndrome orgânica cerebral e psicose (SATO *et al.*, 2002; BONFÁ *et al.*, 2000; MIGUEL, 1992). Esses eventos do sistema nervoso central podem ser únicos ou múltiplos e geralmente ocorrem quando há atividade do LES em outros sistemas orgânicos (MITSIKOSTAS *et al.*, 2004).

As manifestações neuropsiquiátricas (MNP) do Lúpus Eritematoso Sistêmico são reconhecidas e conhecidas há mais de 100 anos (HANLY, 2001), podendo preceder o surgimento da doença ou ocorrer em qualquer tempo durante o seu curso (NIVED *et al.*, 2003). Essas são importantes do ponto de vista clínico devido à sua influência na mortalidade, qualidade de vida e índice de dano permanente (SERGENT *et al.*, 1975; GINZLER *et al.*, 1982; MIKDASHI e HANDWERGER, 2004).

A prevalência de transtornos psiquiátricos do LES relatada na literatura é ampla, de 14% a 75%, refletindo a variação dos critérios diagnósticos e a seleção da população estudada, podendo se manifestar em qualquer momento da evolução da doença com diferentes formas clínicas, desde quadros leves ou até graves (AINIALA *et al.*, 2001; AFELTRA *et al.*, 2003).

Portanto, pode-se afirmar que os transtornos psiquiátricos no LES constituem um problema que acomete aproximadamente metade dos pacientes em algum período de evolução da doença.

De um modo geral, os efeitos diretos e indiretos de diversos mediadores da inflamação vêm sendo enfatizados como possíveis contribuintes na patogênese do lúpus neuropsiquiátrico.

Diversos estudos vêm destacando a importância da interleucina-6 (IL-6) para o diagnóstico do lúpus neuropsiquiátrico (ALCOCER-VARELA *et al.*, 1992; HIROHATA *et al.*, 1993; TRYSBURG *et al.*, 2009). Níveis elevados de IL-6 no líquido cefalorraquidiano de pacientes com lúpus neuropsiquiátrico têm sido relatado sem dano da barreira hematoencefálica (OKAMOTO *et al.*, 2010).

Outros autores descrevem níveis aumentados de IL-1, IL-10, fator  $\alpha$  de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ) e interferon-  $\gamma$  (INF  $\gamma$ ) no líquido cefalorraquidiano de pacientes com lúpus neuropsiquiátrico (ALCOCER-VARELA *et al.*, 1992; TRYSBURG *et al.*, 2009).

Devido à natureza potencialmente debilitante da doença e o início relativamente precoce em muitas mulheres, o LES pode provocar múltiplos desafios e alteração na qualidade de vida (QV) e, nesse sentido, a avaliação de QV mostra-se como um importante parâmetro para medirmos o impacto de transtornos psiquiátricos em pacientes com LES.

E seguindo essa mesma linha de pensamento, a QV tornou-se nos últimos anos ferramenta essencial de avaliação em pacientes com LES, por ser esta doença um dos agravos autoimunes mais comuns em mulheres jovens, interferindo na vida diária. A vivência do adoecimento e sua cronicidade obrigam a enfrentar alterações complexas não somente desafiantes para a mulher, mas também para a família e para seu círculo social (SANTOS *et al.*, 2001; LAHITA, 2004).

As mulheres com LES, devido às condições mantidas no curso clínico da doença, repetidamente vivenciam além das manifestações clínicas da doença e dos efeitos adversos do uso crônico dos corticóides, que afetam a autoimagem e a autoestima (NERY *et al.*, 2004; LAM *et al.*, 2005; MOSES *et al.*, 2005), alterações em diferentes domínios de QV que podem facilitar, dificultar, limitar ou restringir a funcionalidade do corpo e da mente, o relacionamento interpessoal, a participação social, a influência no contexto ambiental e o acesso a recursos financeiros e de assistência, levando essas mulheres a passar por fases de estabilidade e instabilidade, acarretando modificações na QV em cada fase de evolução da doença e requerendo gerenciamento e intervenções que proporcionem respaldo para lidar com as experiências vivenciadas, as manifestações e as complicações (REIS *et al.*, 2010).

Considerando-se então que:

a) o envolvimento do SNC seja uma das causas primárias de morte mais freqüente;

- b) o diagnóstico e o tratamento destes transtornos continuem a ser um grande desafio para o reumatologista;
- c) o reconhecimento precoce dos sintomas psiquiátricos apresente dificuldade em estabelecer as causas primárias e secundárias do LES e que a identificação precoce possa evitar complicações graves e irreversíveis, o presente estudo se propõe a estudar estes transtornos nas pacientes com LES.

Por conseguinte, a relevância desta tese se faz, visto que embora a literatura internacional mostre contingente elevado de pesquisas a respeito dos transtornos psiquiátricos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico, no Brasil os resultados de pesquisas a respeito da presença destes transtornos: em diferentes fases da atividade da doença (LES), no estudo do polimorfismo genético da IL-6 e na qualidade de vida destas pacientes têm sido escassos.

# **REVISÃO SISTEMÁTICA**

---

### 3. ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

#### Título:

#### COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DOS ÚLTIMOS DEZ ANOS

### 3.1 INTRODUÇÃO

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo, de caráter autoimune e etiologia multifatorial, podendo acometer diversos órgãos e sistemas, com as mais variadas manifestações clínicas e períodos de exacerbação e remissão (SATO *et al.*, 2002). Os estudos revelam uma predominância no sexo feminino (cerca de 90% dos casos), principalmente durante a idade fértil, ou seja, entre 15 e 45 anos de idade; mais freqüente em mulheres negras do que em brancas, numa proporção 3:1, contudo podendo ocorrer em todas as etnias e regiões geográficas (BONFÁ *et al.*, 2000).

A etiologia do LES é ainda obscura. Atualmente há consenso quanto à origem multifatorial da doença, envolvendo fatores hormonais (estrogênio), genéticos (maior prevalência em parentes de primeiro e segundo graus), ambientais (radiação ultravioleta), medicamentos, infecções (virais) e estresse psicológico (SATO *et al.*, 2002; BONFÁ *et al.*, 2000; IVERSON *et al.*, 1995). Este último fator é considerado, por muitos estudiosos, como de particular importância no desencadeamento da doença e de suas agudizações (MOREIRA *et al.*, 1992; ARAÚJO, 1989).

O Sistema Nervoso Central é atingido freqüentemente por esta doença acarretando sintomas neurológicos e/ou psiquiátricos (SATO *et al.*, 2002; BONFÁ *et al.*, 2000; MIGUEL, 1992). A prevalência de transtornos psiquiátricos do LES relatada na literatura é variável, de 14% a 75%, refletindo a variação dos critérios diagnósticos e a seleção da população estudada, podendo se manifestar em qualquer momento da evolução da doença com diferentes formas clínicas, desde quadros leves ou até graves (AFELTRA *et al.*, 2003).

Dessa forma, no tratamento clínico dos pacientes, além da necessidade de se considerar a condição lúpica, seria oportuna observar as manifestações psiquiátricas especificamente, e determinar o quanto essas comorbidades implicam em limitações nas atividades diárias, comprometendo a qualidade de vida do indivíduo (HANLY *et al.*, 2004).

O objetivo desta revisão é verificar a frequência de comorbidades psiquiátricas entre pacientes portadores de LES.

### **3.2 MATERIAIS E MÉTODOS**

Uma busca sistemática na literatura foi realizada no período entre abril e julho de 2011, nos portais: BIREME, PUBMED e banco de teses da CAPES. Esta busca priorizou estudos publicados nos últimos 10 anos (2001-2011), que envolvessem a presença de comorbidades psiquiátricas em pacientes portadores de LES.

A finalidade deste estudo foi reunir e sintetizar resultados de pesquisas de forma sistemática. Para isso a nossa pergunta condutora foi: Qual é a frequência de comorbidades psiquiátricas em pacientes com LES? Com isso, o desfecho primário esperado é que as comorbidades psiquiátricas sejam frequentes e identificadas em algum nível de atividade do LES. Como desfecho secundário é provável que dentre os quadros de comorbidades psiquiátricas observadas, a depressão seja a mais frequente entre os pacientes.

Com o objetivo de definir claramente a adequação da literatura encontrada para esse estudo de revisão, foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: a) artigos com seres humanos; b) artigos publicados nos últimos 10 anos; c) pacientes de ambos os sexos; d) idade a partir dos 19 anos; e) artigos publicados em inglês, português e espanhol; f) estudos prospectivos.

Os critérios de exclusão foram desenvolvidos para eliminar artigos que não utilizassem em sua metodologia os parâmetros acima listados: a) estudos de revisão; b) short communication; c) estudos qualitativos; d) publicações nos demais idiomas, mesmo com resumos em língua inglesa; e) estudos de intervenção; f) relato de casos.

A pesquisa foi realizada por três pesquisadores. Dois pesquisadores (NMJA e MGWS) foram responsáveis, inicialmente, pelas buscas que ocorreram de forma independente e cega. Um terceiro pesquisador (OGL), revisor, foi consultado nos casos de discordância para estabelecer um consenso. Os formulários de coleta de dados foram padronizados e elaborados antes do início da busca.

Os descritores foram escolhidos de acordo com a lista do DeCS/MeSH. Pela lista do DeCS os descritores foram os seguintes: Lúpus eritematoso sistêmico e Psiquiatria. Pela lista do MeSH os descritores foram os seguintes: Lupus Erythematosus, Systemic e Psychiatry (Tabela 1). As referências dos artigos selecionados também foram revisadas para identificar outros estudos relevantes que pudessem ter sido omitidos na busca eletrônica.

A pesquisa foi feita em mais de um portal e várias bases de dados incluindo as bases de dados de teses e dissertações. A estratégia de busca utilizada seguiu recomendações de CASTRO *et al.* (1992), DICKERSIN *et al.* (1994) e a Cochrane Collaboration.

Tabela 1 – Expressões usadas para a busca (Mesh).

<b>Expressões</b>	<b>Nº Artigos (Portal)</b>
1: lupus erythematosus, systemic	49.637 (PUBMED)
2: psychiatry OR psychiatric OR mental disorders OR depression OR emotional disorders OR anxiety disorders OR mood disorders	1.148.148 (PUBMED)
3: #1 AND #2	1.504 (PUBMED)
Limites: humanos, inglês, português ou espanhol, masculino, feminino, idade maior que 19 anos, publicados nos últimos 10 anos	314 (PUBMED)
Mantidos após critérios de exclusão	11 (PUBMED)
Adicionados após consulta das referências	01 (PUBMED)
Adicionado após consulta (BIREME)	01
Incluídos nesta revisão	13

Todos os artigos obtidos na busca foram organizados em tabelas e avaliados quanto à condição de incluído ou excluído com base nos critérios de elegibilidade. Para avaliação dos artigos incluídos, aplicou-se a Escala de Jadad (JADAD, 1996), na qual cada resposta positiva gera 1 ponto na escala, que resulta na avaliação de 0 - 5 pontos:

- 1 a. O estudo foi descrito como randomizado?
- 1 b. O método foi adequado?
- 2 a. O estudo foi descrito como duplo-cego?
- 2 b. O método foi adequado?
3. Houve descrição das perdas e exclusões?

### 3.3 RESULTADOS

Nós identificamos na primeira busca, com o uso da expressão do item 3 (Tabela 1), sem os critérios de inclusão, 1.504 artigos no portal PUBMED e 5.179 artigos no portal BIREME.

Dentre os 1.504 artigos no portal PUBMED foram eliminados imediatamente 266 artigos por se tratarem de artigos de revisão, permanecendo 1.238 para estudo. Após uma análise mais criteriosa, seguindo os critérios de inclusão, dentre os 1.238 artigos, 314 foram selecionados.

Dentre os 314 artigos analisados no portal PUBMED, 290 artigos foram excluídos pelos seguintes motivos: a-relato de casos (18); b- estudo de neuroimagem (33); c- pesquisa de auto-anticorpos (26); d- estudo qualitativo (32); e- estudo experimental (13); f- avaliação de tratamento medicamentoso (32); g- estudo com crianças e adolescentes (7); h- análise de déficit cognitivo (32); i- estudos com outras doenças autoimunes (97). Permanecendo na análise sistemática 11 artigos.

No portal BIREME, dentre os 5.179 artigos foram selecionados 29 artigos, sendo que 04 artigos foram idênticos aos encontrados no portal PUBMED, permanecendo 25 artigos, onde apenas 01 artigo foi incluído nesta revisão por preencher os critérios de inclusão.

No banco de teses da CAPES foram encontradas duas teses, porém apenas uma tese foi selecionada, contudo não foi possível a obtenção na íntegra. A outra tese foi excluída pela leitura do título.

As referências bibliográficas dos 11 artigos (PUBMED) e de 01 artigo (BIREME) incluídos foram analisadas e apenas um artigo preencheu os critérios de inclusão, sendo selecionado.

Portanto para o estudo desta análise sistemática foram incluídos 13 artigos:

**AINIALA *et al.* (2001); ISHIKURA *et al.* (2001); BREY *et al.* (2002); IVERSON (2002); APPENZELLER *et al.* (2003); DORIA *et al.* (2004); SLATTERY *et al.* (2004); NERY *et al.* (2007); NERY *et al.* (2008); BACHEN *et al.* (2009); PHILIP *et al.* (2009); HANLY *et al.* (2010); JARPA *et al.* (2011)** (Figura 1).

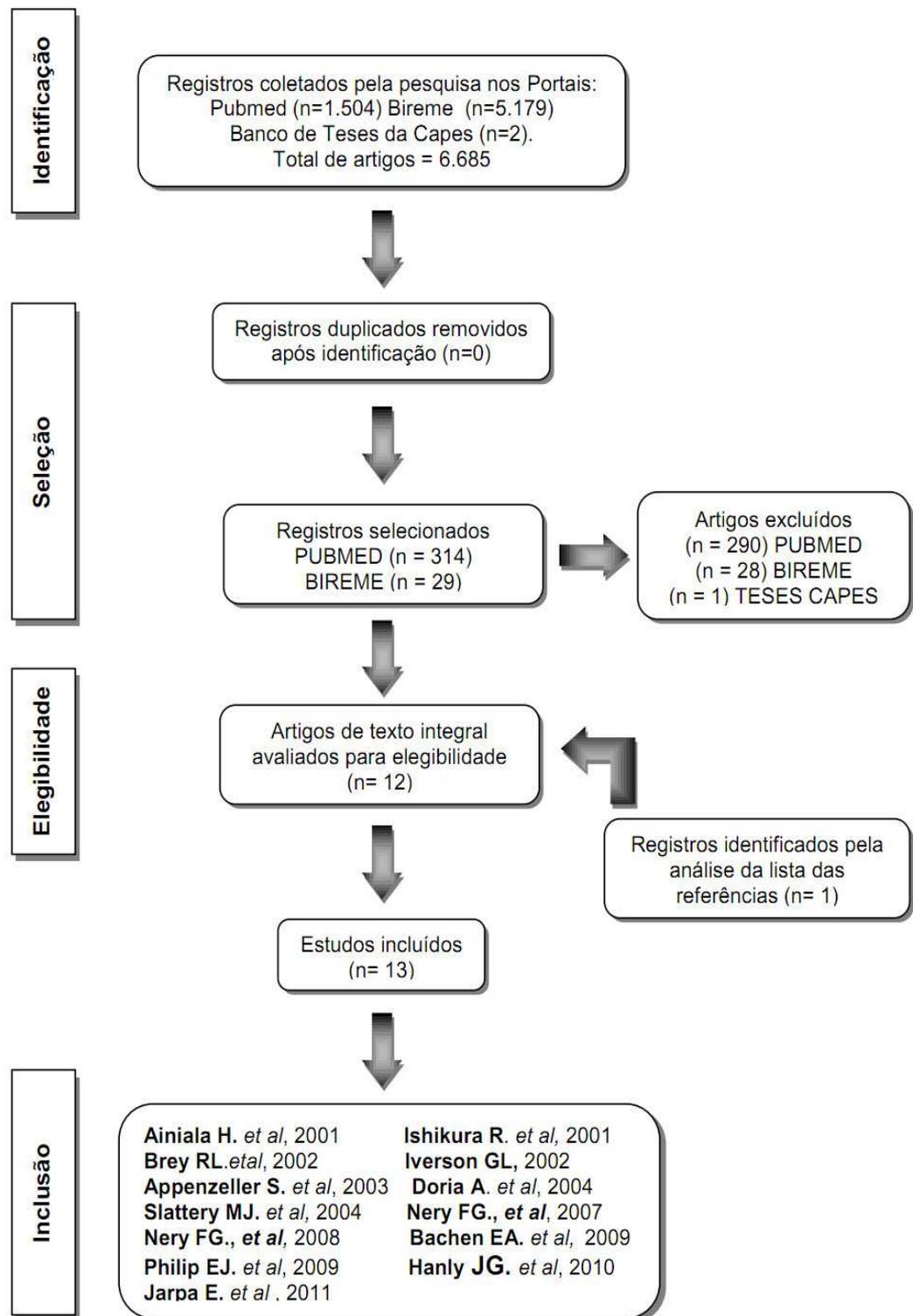


Figura 1: Busca e seleção de estudos para a revisão sistemática segundo Cochrane Collaboration.

Nesta revisão sistemática, 11 artigos preencheram a pontuação máxima (5) na escala de Jadad (JADAD, 1996). O número de sujeitos variou de 46 a 1206. A idade estudada apresentou uma ampla variedade (16 a 83 anos). As médias das idades situaram-se entre 32 a 48 anos. A grande maioria dos sujeitos nos diversos estudos (87% - 100%) era do sexo feminino (Tabela 2). Apenas três estudos avaliaram a idade do diagnóstico que foi em torno de 30 anos. A duração da doença variou entre alguns meses no estudo de **HANLY et al. (2010)** até 47 anos, **BACHEN et al. (2009)**. As médias da duração de doença variaram em torno de 09 anos.

A maioria dos artigos utilizou o instrumento SLEDAI (BOMBARDIER *et al.*, 1992) para avaliação da atividade da doença (LES), enquanto para a avaliação psiquiátrica, muitos instrumentos foram indicados considerando os termos do DSM-IV (2003).

Tabela 2 – Características clínicas e demográficas dos 13 artigos da revisão sistemática em pacientes com LES nos últimos 10 anos.

Autor	N	Idade (anos)	Sexo	Idade no diagnóstico (anos)	Duração (anos)	IAD
<b>Ainiala</b>	46	45±13 (20-64)	39♀, 7♂	-	14±8 (2-37)	ECLAN
<b>Ishikura</b>	84	41±12 (20-68)	84♀	31±10 (14-60)	11±7 (1-29)	LACC
<b>Brey</b>	128	43 (21-71)	120♀, 8♂	-	8 (0,2-37)	SLEDAI SLICC
<b>Iverson</b>	103	48±13	102♀, 1♂	-	-	-
<b>Appenzeller</b>	40	32	37♀, 3♂	-	-	SLEDAI
<b>Doria</b>	126	39±12 (18-65)	110♀, 16♂	-	10±6 (1-32)	ECLAN SLICC
<b>Slattery</b>	50	42,1±11,1 (20-71)	45♀, 5♂	26,8±10.3(7-60)	15,3±9.1(1-34)	-
<b>Nery</b>	71	35±10 (19-65)	71♀	-	10±7 (0-29)	SLEDAI SLICC
<b>Nery</b>	71	35(10), 19-65	71♀	-	10±7 (0-29)	SLEDAI SLICC
<b>Bachen</b>	326	48±11 (18-83)	326♀	33±12 (1-73)	15±10 (1-47)	SLAC
<b>Philip</b>	154	52±15	140♀, 14♂	-	15±10	-
<b>Hanly</b>	1206	35±13	1080♀, 126♂	-	5(4) meses	SLEDAI SLICC
<b>Jarpa</b>	83	39 (16-72)	76♀, 7♂	-	5 (0,1-40)	SLEDAI- 2K

IAD: Instrumento de atividade da doença; ECLAN – European Consensus Lupus Activity Measure; LACC – Lupus Activity Criteria Count; SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLICC- Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index; SLAC – Systemic Lupus Activity Questionnaire.

As comorbidades psiquiátricas mais frequentes foram Transtorno do Humor e Transtorno de Ansiedade. Episódio Depressivo Maior (EDM) foi o Transtorno de Humor mais frequente que variou de (18,3% a 75%), enquanto o Transtorno de Ansiedade Sem Outra Especificação (TASOE) destacou-se entre os Transtornos de Ansiedade, variando de (3,6% a 74,6%). Em seguida, os Transtornos de Ansiedade mais encontrados foram: Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) **NERY et al. (2008)** (9,9%), **BACHEN et al. (2009)** (4,3%) e **JARPA et al. (2011)** (2,4%), Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) **BACHEN et al. (2009)** (8,9%),

**SLATTERY et al.** (2004) (42%) e **JARPA et al.** (2011) (3,6%), Fobias social e específica (FS e FE) **NERY et al.** (2008) (12,7% e 25,4%), **BACHEN et al.** (2009) (15,6% e 23,9%) e **JARPA et al.** (2011) (1,2% e 1,2%).

Entre outras comorbidades psiquiátricas encontradas, Risco de Suicídio (RS) foi observado por **ISHIKURA et al.** (2001) (8,3%) e **JARPA et al.** (2011) (9,6%), Síndrome Psicótica (SP) por **HANLY et al.** (2010) (5,0%) e **JARPA et al.** (2011) (1,2%), Transtorno de Adaptação (TAD) por **NERY et al.** (2008) (8,4%) e **JARPA et al.** (2011) (2,4%). A Tabela 3 resume a frequência das comorbidades psiquiátricas e avalia os artigos segundo os critérios de Jadad (JADAD, 1996).

Tabela 3 – Frequência de comorbidades psiquiátricas em pacientes com LES dos 13 artigos da revisão sistemática dos últimos 10 anos.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>IAP</b>	<b>Transtornos do Humor</b>	<b>Transtornos de Ansiedade</b>	<b>Outros</b>	<b>Jadad</b>
<b>Ainiala</b>	2001	BDI	39,6% EDM 4,4% TBSOE	13% TASOE		5
<b>Ishikura</b>	2001	SDS STAI CMI	40,5% TDSOE	51,2% TASOE	8,3% RS	5
<b>Brey</b>	2002	SCID	28% EDM 19% TDSOE 4% TBSOE	24% TASOE	5% TPSOE	5
<b>Iverson</b>	2002	BCMDI BDI	39% EDM			4
<b>Appenzeller</b>	2003	BPRS HAD BECK	75% EDM	70% TASOE		3
<b>Doria</b>	2004	HAS HAM-D	40,5% EDM	74,6% TASOE		5
<b>Slattery</b>	2004	Y-BOCS		42% TOC		5
<b>Nery</b>	2007	SCID	22,5% EDM 4,2% TDSOE			5
<b>Nery</b>	2008	SCID	22,5% DM 18,3% EDM 4,2% THCMG 4,2% TDSOE	1,4% AG 12,7% FS 25,4% FE 9,9% TAG 12,7% TASOE	1,4% TS 1,4% AA 8,4% TAD	5
<b>Bachen</b>	2009	CIDI	47% EDM 6% TB I 3,3% TD	1,2% AG 4,3% TAG 8,9% TOC 15,6% FS 23,9% FE 15,6% TP		5
<b>Philip</b>	2009	CDS	27% EDM			5
<b>Hanly</b>	2010	ACR	18,2% THOSE		5,0% SP	5
<b>Jarpa</b>	2011	MINI- plus	21,7% EDM 4,8% TD 2,4% EM	3,6% TASOE 3,6% AG 3,6% TOC 2,4% TAG 2,4% TEPT 1,2% FS 1,2% FE	11,7% TDP 3,6% MAD 1,2% SP 9,6% RS 6,0% TDC 2,4% TAD	5

IAP – Instrumento de avaliação psiquiátrica; AA – Abuso de Alcool; AG – Agorafobia; BCMDI- British Columbia Major Depression Inventory; BDI – Beck Depression Inventory; CDS – Cardiac Depression Scale; CIDI – Composite International Diagnostic Interview; CMI – Cornell Medical Index; DM – Depressão Maior; DSM-IV – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV; EDM – Episódio Depressivo Maior; EM – Episódio Maníaco; FE – Fobia Específica; FS – Fobia Social; Y-BOCS -Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; MAD –Misto de Ansiedade e Depressão; MINI-plus – Mini International Neuropsychiatric Interview; RS – Risco de Suicídio; SCID – Structured Clinical Interview for Psychiatric Diagnosis; SD – Síndrome Psicótica; SDS – Self-rating Depression Scale; SP – Síndrome Psicótica; STAI – State-Trait Anxiety Inventory; TAD – Transtorno de Adaptação; TAG- Transtorno de Ansiedade Generalizada; TASOE – Transtorno de Ansiedade Sem Outra Especificação; TB I – Transtorno Bipolar I; TBSOE – Transtorno Bipolar Sem Outra Especificação; TD –Transtorno Distímico; TDC – Transtorno Dismórfico Corpóreo; TDP – Transtorno Disfórico Premenstrual; TDSOE – Transtorno Depressivo Sem Outra Especificação; TEPT – Transtorno de Estresse Pós-Traumático; THSOE – Transtorno do Humor Sem Outra Especificação; TOC – Transtorno Obsessivo-Compulsivo; TP – Transtorno do Pânico; TPSOE – Transtorno Psicótico Sem Outra Especificação; TS – Transtorno Somatoforme.

### 3.4 DISCUSSÃO

Sintomas psiquiátricos são comumente relatados em pacientes com LES, contribuindo para a morbidade física e funcional. É o que podemos constatar nos artigos analisados nesta revisão sistemática (AINIALA *et al.*, 2001; ISHIKURA *et al.*, 2001; BREY *et al.*, 2002; IVERSON, 2002; APPENZELLER *et al.*, 2003; DORIA *et al.*, 2004; SLATTERY *et al.*, 2004; NERY *et al.*, 2007; NERY *et al.*, 2008; BACHEN *et al.*, 2009; PHILIP *et al.*, 2009; HANLY *et al.*, 2010; JARPA *et al.*, 2011).

Embora o desenho do estudo não representasse um critério de exclusão, apenas **JARPA *et al.*** (2011) e **HANLY *et al.*** (2010) descreveram seu estudo como prospectivo. Porém nos demais, pela descrição dos procedimentos, poderíamos afirmar que o desenho também seria de natureza prospectiva, transversal ou longitudinal.

Em todos os artigos os critérios de elegibilidade foram descritos detalhadamente fornecendo subsídios para pesquisas futuras. Critérios de inclusão mais rígidos, reduzindo substancialmente o número de artigos, permitiram maior consistência, homogeneidade e confiabilidade dos achados analisados.

O tamanho das amostras estudadas nos treze artigos foi amplamente variável dependendo principalmente do objetivo do estudo e da metodologia empregada. Enquanto, **AINIALA *et al.*** (2001) descreveram a prevalência de síndromes neuropsiquiátricas numa determinada população da Finlândia representada por 46 sujeitos, **HANLY *et al.*** (2010) realizaram um estudo multicêntrico para determinar a frequência, o acompanhamento de eventos neuropsiquiátricos e o impacto na qualidade de vida nos primeiros três anos da doença (LES), obtendo uma amostra bem maior de 1.206 sujeitos.

As médias de duração de doença foram similares entre os artigos com duração de aproximadamente 10 anos. As amostras de sujeitos com LES foram predominantemente femininas em todos os artigos (87% - 100%). Sujeitos do sexo masculino foram analisados em 9 artigos, contudo não houve características deste grupo registradas separadamente entre os resultados (**AINIALA *et al.***, 2001; **BREY *et al.***, 2002; **IVERSON**, 2002; **APPENZELLER *et al.***, 2003; **DORIA *et al.***, 2004; **SLATTERY *et al.***, 2004; **PHILIP *et al.***, 2009; **HANLY *et al.***, 2010; **JARPA *et al.***, 2011). Alguns artigos apresentaram em comum uma avaliação quanto à contribuição de fatores sociais, principalmente relacionados à etnia em sujeitos com LES (**BREY *et al.***, 2002; **HANLY *et al.***, 2010; **ISHIKURA *et al.***, 2001; **DORIA *et al.***, 2004; **JARPA *et al.***, 2011). **JARPA *et al.*** (2011) descreveram pela primeira vez a prevalência de doenças psiquiátricas comuns em pacientes chilenos portadores de LES, apresentando frequências consideravelmente mais altas do que na população geral, sugerindo que a severidade da doença parece ser maior em

“mestiços” da América Latina. Enquanto **BREY et al.** (2002) estudaram uma população predominantemente mexicana - americana, compreendendo grande parte da região de San Antonio (Texas), onde transtornos psiquiátricos em LES foram muito frequentes.

**AINIALA et al.** (2001) corroborando com esta idéia, analisaram sujeitos nativos da Finlândia portadores de LES, **IVERSON** (2002) e **HANLY et al.** (2010) verificaram predomínio de caucasianos, entre as diversas etnias estudadas. **BACHEN et al.** (2009) descreveram a existência de prevalência de Transtornos de Humor e de Ansiedade em mulheres caucasianas. **SLATTERY et al.** (2004) analisando a prevalência de Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) em pacientes com LES, observaram que 71% dos pacientes pertenciam a raça branca. A severidade do lúpus parece ser maior em populações não-caucasianas (**JARPA et al.**, 2011), o que reforça a influência étnica na severidade e prevalência de comorbidades psiquiátricas.

O instrumento mais utilizado para avaliação de atividade da doença (LES) foi SLEDAI (**BOMBARDIER et al.**, 1992), que tem sido utilizado para a avaliação da atividade de doença em vários centros, com bons resultados quanto à validade e à reprodutibilidade. Em alguns estudos este instrumento não contribuiu para a associação entre a presença de transtornos psiquiátricos e atividade da doença, talvez pela diversidade de transtornos presentes nesta amostra, incluindo diferentes formas de ansiedade e alcoolismo ou provavelmente porque mecanismos intrínsecos ao LES possam participar da patogênese de cada transtorno psiquiátrico (**NERY et al.**, 2008; **JARPA et al.**, 2011). Por outro lado, o estudo de **NERY et al.** (2007) relataram uma tendência de associação entre Episódio Depressivo Maior com atividade de doença.

Nesta revisão, os estudos de **IVERSON** (2002), **SLATTERY et al.** (2004), **PHILIP et al.** (2009) não aplicaram qualquer instrumento para avaliar atividade de doença (LES), pois em seus objetivos não havia necessidade de analisar tal atividade.

Os artigos tentando definir a prevalência de transtornos psiquiátricos demonstraram variações quanto à seleção do paciente, tipo de estudo e definições clínicas das comorbidades psiquiátricas contribuindo para diferentes resultados (**AINIALA et al.**, 2001; **ISHIKURA et al.**, 2001; **BREY et al.**, 2002; **IVERSON**, 2002; **APPENZELLER et al.**, 2003; **DORIA et al.**, 2004; **SLATTERY et al.**, 2004; **NERY et al.**, 2007; **NERY et al.**, 2008; **BACHEN et al.**, 2009; **PHILIP et al.**, 2009; **HANLY et al.**, 2010; **JARPA et al.**, 2011).

Durante o curso da doença (LES), depressão e ansiedade são sintomas frequentemente observados por diversos autores (**APPENZELLER et al.**, 2003; **DORIA et al.**, 2004; **NERY et al.**, 2008; **BACHEN et al.**, 2009; **JARPA et al.**, 2011).

A comorbidade psiquiátrica mais frequente nesta revisão foi o Episódio Depressivo Maior, variando entre 18,3% a 75% nos diferentes estudos (**AINIALA et al.**, 2001; **BREY et al.**, 2002; **IVERSON**, 2002; **APPENZELLER et al.**, 2003; **DORIA et al.**, 2004; **NERY et al.**, 2007;

**NERY et al.**, 2008; **BACHEN et al.**, 2009; **PHILIP et al.**, 2009; **JARPA et al.**, 2011). A percepção negativa da doença estaria associada com níveis diferentes de depressão nestes pacientes (**PHILIP et al.**, 2009). Diversos artigos verificaram também prevalência significativa de Transtorno Depressivo Sem Outra Especificação (**IVERSON**, 2002; **BREY et al.**, 2002; **NERY et al.**, 2007; **NERY et al.**, 2008).

Transtornos de Ansiedade também foram descritos como de alta prevalência no LES entre os diversos artigos (**AINIALA et al.**, 2001; **ISHIKURA et al.**, 2001; **BREY et al.**, 2002; **APPENZELLER et al.**, 2003; **DORIA et al.**, 2004; **SLATTERY et al.**, 2004; **NERY et al.**, 2008; **BACHEN et al.**, 2009; **JARPA et al.**, 2011), destacando-se Transtorno de Ansiedade Sem Outra Especificação, Fobias, Transtorno Obsessivo – Compulsivo e Transtorno de Ansiedade Generalizada. Segundo estes autores, o motivo para a alta prevalência dos Transtornos de Ansiedade ser considerada desconhecida, tem como justificativa o fato de que a ansiedade não vem sendo muito estudada em pacientes com LES. Pacientes com Transtorno de Ansiedade frequentemente sentem dificuldade para revelar seus sintomas necessitando então de outros métodos de avaliação como questionários de autopreenchimento para identificação desta comorbidade (**BACHEN et al.**, 2009).

Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) apresenta-se como uma comorbidade frequente em pacientes com LES, segundo os artigos de **JARPA et al.**(2011), **BACHEN et al.** (2009) e principalmente **SLATTERY et al.** (2004). A proposta deste último estudo seria identificar entre os sintomas psiquiátricos nos sujeitos com LES, qual a prevalência específica deste transtorno que poderia ser mais alta do que em estudos baseados em comunidade. Além do que estudos de neuroimagem revelam alterações da gânglia basal em pacientes com TOC (**RAUCH**, 1998; **SAXENA et al.**, 1998). Anormalidades nesta região também são descritas em pacientes com LES e evidências sugerem uma associação entre estas anormalidades e sintomas psiquiátricos nesta população (**MIGUEL et al.**, 1994).

Outras comorbidades psiquiátricas foram relatadas como: Risco de Suicídio, Transtorno Psicótico, Transtorno de Adaptação, Transtorno Dismórfico Corpóreo **ISHIKURA et al.**, 2001; **BREY et al.**, 2002; **NERY et al.**, 2008; **HANLY et al.**, 2010; **JARPA et al.** (2011). Risco de Suicídio não é avaliado pelos critérios do American College of Rheumatology (ACR, 1992) e parece negligenciado nos estudos desta população (LES). **JARPA et al.** (2011) encontraram uma alta prevalência (9,6%) comparando com a população geral. Ideação suicida foi observada em 8,3% no estudo de **ISHIKURA et al.** (2001) e foi correlacionado com relacionamentos problemáticos com os familiares, enfatizando-se a importância da família no suporte destes pacientes.

### 3.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta revisão sistemática os artigos indicaram alta frequência de comorbidades psiquiátricas em sujeitos com LES, principalmente Transtornos de Humor e de Ansiedade.

Não há um consenso ainda para a correlação entre a atividade da doença e os diversos problemas mentais, embora os artigos revelem algumas diferenças metodológicas, principalmente relacionadas à descrição do desenho do estudo, à caracterização da amostra, aos diferentes instrumentos e questionários de avaliação. Pacientes com atividade da doença (LES) apresentaram um risco maior de desenvolver Transtorno do Humor do que pacientes com doença inativa, independente da ocorrência de eventos estressores ou de susceptibilidade a recorrência de Transtorno Depressivo Maior.

O reconhecimento destas associações pode fornecer mais manuseios apropriados para estes pacientes e pode também trazer novos conhecimentos para a compreensão dos mecanismos envolvidos nesta importante apresentação clínica do LES.

Neste estudo de revisão ficaram evidentes as observações prévias da alta frequência de transtornos depressivos e de ansiedade no LES sem manifestações neurológicas concomitantes.

A associação entre LES e depressão merece uma atenção especial, principalmente em relação ao risco de suicídio, verificando-se que pacientes com LES apresentam mais risco de suicídio do que a população em geral. Nesta revisão, o Transtorno de Ansiedade que mais se destacou foi o Transtorno de Ansiedade Sem Outra Especificação.

Estudos mais detalhados para avaliar o papel psicológico, genético, mecanismos autoimunes específicos e não específicos inflamatórios nos Transtornos do Humor e de Ansiedade são necessários.

Apesar dos avanços técnicos e científicos, o LES continua sendo uma patologia ameaçadora e de evolução crônica, provocando intenso sofrimento físico, psíquico e social.

Constata-se a necessidade de mais estudos com o número maior de sujeitos com e sem LES utilizando escalas e instrumentos padronizados.

Mesmo médicos não psiquiatras devem ser capazes de reconhecer sintomas suspeitos de transtornos mentais, especialmente nos ambulatórios de LES e fazer o encaminhamento para tratamento especializado, com o objetivo de diminuir o sofrimento desta doença.

## **OBJETIVOS**

---

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

Estudar os transtornos psiquiátricos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.

### **4.2 Objetivos Específicos**

#### **CAPÍTULO I: TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

- Identificar os transtornos psiquiátricos presentes entre as pacientes com LES atendidas no Serviço de Reumatologia do HC/UFPE;
- Verificar a relação entre a presença de transtornos psiquiátricos e a idade atual da doença (LES);
- Verificar a relação entre a presença de transtornos psiquiátricos e a duração da doença (LES);
- Verificar a relação entre a presença de transtornos psiquiátricos e a fase de atividade da doença (LES);
- Descrever o perfil sóciodemográfico das pacientes com LES atendidas no Serviço.

#### **CAPÍTULO II: TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E POLIMORFISMO GENÉTICO NO PROMOTOR-174 G/C DO GENE DA INTERLEUCINA-6**

- Verificar a associação do polimorfismo *G/C* na região -174 do gene da IL-6 com a susceptibilidade às características clínicas do LES e com os transtornos psiquiátricos e comparar com controles saudáveis.

**CAPÍTULO III: TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM LÚPUS  
ERITEMATOSO SISTÊMICO E QUALIDADE DE VIDA**

- Avaliar a qualidade de vida das pacientes com LES com e sem transtornos psiquiátricos, através do questionário SF-36.

# **CAPÍTULO I**

TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

---

## CAPÍTULO I

### 5. TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

#### 5.1 INTRODUÇÃO

LES é uma doença crônica de natureza autoimune frequentemente associada com transtornos mentais, envolvendo importante sofrimento psicológico. As síndromes psiquiátricas em pacientes com LES incluem uma variedade de achados psiquiátricos causando incapacidades crônicas (JARPA *et al.*, 2011).

Os estudos para definir a prevalência de transtornos psiquiátricos têm demonstrado variações devido à seleção de pacientes, tipo de estudo e definições clínicas de síndromes psiquiátricas, resultando em diferentes resultados.

Anormalidades do comportamento no LES foram primeiramente descritas por HEBRA e KAPOSI (1874), seguindo-se por OSLER (1900). Muitos transtornos psiquiátricos podem ser observados em pacientes com LES, tais como depressão, ansiedade entre outros transtornos, frequentemente em resposta à doença e às ameaças de perdas conseqüentes a mesma.

SHAPIRO (2002) classifica as dificuldades psicológicas e neurocomportamentais encontradas no LES em psicose, transtornos do humor, síndromes cerebrais orgânicas específicas, diminuição da capacidade cognitiva, reações a drogas (especialmente corticosteróides), transtornos funcionais, interrupção no biorritmo circadiano e ruptura de diversas funções do sistema nervoso autônomo.

Pacientes e médicos acreditam que o estresse pode causar exacerbações do LES (SHAPIRO, 2002; WALLACE, 1987), porém a evidência científica para esta associação é limitada.

O sofrimento psicológico representa uma interpretação do paciente diante de eventos estressores. Como uma medida intermediária na relação entre estresse e doença, o sofrimento psicológico é uma medida útil para o estudo desta associação. Muitos estudos relatam associações importantes entre medidas de depressão, ansiedade ou sofrimento psicológico e medidas de atividade do LES (JOYCE *et al.*, 1989; LIM *et al.*, 1991; KARASZ *et al.*, 1995; OMDAL *et al.*, 1995; STOLL *et al.*, 1997; DOBKIN *et al.*, 1998).

Contudo estes estudos não determinam se o sofrimento psicológico leva ao aumento da atividade do LES ou se uma maior atividade da doença (LES) leva os pacientes a se tornarem mais ansiosos ou deprimidos.

Para WEKKING *et al.* (1991) não houve em seus estudos nenhuma associação entre sofrimento psicológico e medidas laboratoriais da atividade do LES. Enquanto, ADAMS *et al.* (1994) relataram associações importantes entre mudanças na depressão e ansiedade e subsequente piora de sintomas articulares, de pele e abdominais relatados pelo paciente, mas não incluíram medidas de atividade da doença .

Os critérios de classificação do LES pelo ACR são inadequados, porque determinam como manifestações neuropsiquiátricas do LES apenas dois elementos, psicose e convulsões (HOCHBERG *et al.*, 1997). Em 1999, diversos autores formaram um subcomitê do *American College of Rheumatology* classificando 19 síndromes neuropsiquiátricas relacionadas ao LES, discriminadas na tabela 1 (SATO *et al.*, 2002):

Tabela 1 – Síndromes neuropsiquiátricas de acordo com a nomenclatura do ACR (SATO *et al.*, 2002)

<b>SISTEMA NERVOSO CENTRAL</b>	<b>SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO</b>
Psicose	Plexopatia
Mielopatia	Polineuropatia
Cefaléia	Miastenia gravis
Transtornos do humor	Neuropatia craniana
Meningite asséptica	Transtornos autonômicos
Distúrbios cognitivos	Mononeuropatia simples / múltipla
Transtornos de ansiedade	Polirradiculoneuropatia inflamatória aguda/desmielinizante
Doença cerebrovascular	
Síndrome desmielinizante	
Estado confusional agudo	
Transtornos de movimento (coréia)	

Adaptado do ACR Ad hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature (1999)

\*ACR - American College of Rheumatology

O reconhecimento precoce dos sintomas psiquiátricos passa pela dificuldade de se estabelecer as causas primárias ao LES e as causas secundárias a complicações da doença ou do seu tratamento (APPENZELLER *et al.*, 2003), quando na realidade esta identificação precoce do envolvimento cerebral pode evitar complicações graves e irreversíveis (VADACCA *et al.*, 2006).

A patogênese dos transtornos psiquiátricos é relativamente desconhecida. Alguns autores correlacionam tais manifestações clínicas à presença de alguns anticorpos, como o anti-P ribossomal, anti-SSa, anti-DNA e antifosfolípidos, entre outros (MORAN *et al.*, 1993; LERITZ *et al.*, 2002). Questiona-se ainda que a ativação do sistema imunológico possa resultar em alterações em neurotransmissores e, conseqüentemente em comportamentos (MAES *et al.*, 1998).

Nesta mesma linha de investigação, estudos recentes identificam dois alvos importantes: o receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) e uma nova proteína, identificada como um antígeno de superfície celular chamado antígeno P de superfície neuronal, reconhecido por anticorpos contra proteínas P antirribossomal, associada com psicose lúpica (MATUS *et al.*, 2007).

Estudos multidisciplinares têm como alvo estes transtornos psiquiátricos com o objetivo de padronizar formulários com avaliações comportamentais que dão fidedignidade aos resultados publicados, principalmente nas alterações cognitivas, distúrbios de humor e quadros de cefaléia (AINIALA *et al.*, 2001).

Portanto, o diagnóstico e o tratamento dos transtornos psiquiátricos no LES continuam a ser um grande desafio para o médico, pois ao considerar o tratamento é importante que o profissional seja capaz de avaliar os efeitos do tratamento não apenas em termos de redução da atividade da doença, mas também em termos de redução da probabilidade de lesão cumulativa ao longo do tempo (AINIALA *et al.*, 2001).

Portanto, considerando-se que os transtornos psiquiátricos em pacientes com LES estejam associados à maior morbidade e redução da qualidade de vida, esta pesquisa se propõe a estudar estes transtornos nas pacientes com LES atendidas no ambulatório do Serviço de Reumatologia da Universidade Federal de Pernambuco, visando à implementação de um trabalho interdisciplinar estruturado, numa efetiva atitude de integração ensino, pesquisa e assistência nas áreas de Reumatologia e Psiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco, favorecendo a uma melhor qualidade de vida destas pacientes.

## **5.2 METODOLOGIA**

Os seguintes tópicos abordados neste capítulo: delineamento da pesquisa, critérios de inclusão e exclusão e aspectos éticos são os mesmos utilizados na metodologia dos capítulos II e III. Portanto, esses aspectos não foram reescritos nos demais capítulos.

### **Delineamento da pesquisa**

Trata-se de um estudo descritivo, exploratório, quantitativo, de corte transversal, duplo-cego, conduzido conforme os princípios da declaração de Helsinki e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CCS/UFPE) N°. 299/08. O certificado de aprovação encontra-se no anexo (A).

### **Área de estudo**

Este estudo foi realizado no ambulatório do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco, situado na Av. Prof. Moraes Rego, s/n – 1º andar – Recife- PE. CEP- 50670-420. Fone: 2126 3575, no qual foram coletados os dados que serviram para caracterizar a presença de transtornos psiquiátricos em indivíduos com Lúpus Eritematoso Sistêmico. O Hospital das Clínicas da UFPE inaugurado em 1979 é um hospital público universitário com vinculação ao Sistema Único de Saúde (SUS).

### **População de estudo**

Os sujeitos de nossa pesquisa foram 131 pacientes do sexo feminino com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico, atendidas no ambulatório de Colagenoses do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, no período de janeiro de 2009 a janeiro de 2010.

## **Critérios de elegibilidade**

### **5.2.1.1 Critérios de inclusão**

- sexo feminino.
- faixa etária: 18 a 48 anos de idade.
- diagnóstico de LES pelos critérios do ACR (TAN *et al.*, 1982).
- concordância da paciente em participar da pesquisa após explanação e entendimento da mesma e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### **5.2.1.2 Critérios de exclusão**

- pacientes analfabetas;
- pacientes que não preencheram o número mínimo de critérios para LES pelo ACR (4 critérios);
- pacientes que apresentaram na avaliação psiquiátrica quadros depressivos graves, psicóticos ou outros que estavam prejudicando intensamente suas funções mentais;
- pacientes com outras doenças crônicas associadas ou outras afecções que poderiam interferir na avaliação;
- pacientes com doença psiquiátrica pré-existente;
- pacientes em uso de medicações que pudessem causar lúpus medicamentoso (metildopa, hidralazina, clorpromazina, quinidina e procainamida);
- pacientes com outras patologias reumatológicas associadas, como: artrite reumatóide, esclerodermia, polimiosite e doença mista do colágeno;
- pacientes com gravidez suspeita ou confirmada;
- pacientes que se recusaram a participar da pesquisa.

## Variáveis de estudo

- Idade:  
Entendida como a idade cronológica da paciente no momento da coleta.
- Diagnóstico do Lúpus Eritematoso Sistêmico:  
Foram incluídas no estudo apenas as mulheres que atendiam aos critérios classificatórios propostos pelo *American College of Rheumatology* (ACR) para Lúpus Eritematoso Sistêmico (ANEXO B).
- Tempo de doença:  
Compreende o intervalo entre a época de surgimento dos primeiros sintomas ou sinais atribuíveis ao LES e a época da avaliação (APÊNDICE B).
- Atividade da doença  
A atividade da doença pode ser definida como as manifestações reversíveis do processo inflamatório subjacente. Envolve a presença de novos sintomas ou sinais de acometimento de um órgão ou piora do envolvimento de um órgão já acometido, ou seja, aumento da atividade da doença.
- Uso de medicações relacionadas à doença - Lúpus Eritematoso Sistêmico (Tipo e dosagem):  
Referido pelo indivíduo em pergunta direta a ele ou ao acompanhante: o nome e a quantidade do medicamento.
- Grau de instrução:  
Caracterizado pelo nível de escolaridade da paciente, obtido a partir de pergunta direta a ela, podendo ser classificado: analfabeto, ensino fundamental I e II, completo ou incompleto, ensino médio completo ou incompleto, ensino superior completo ou incompleto, especialização, mestrado, doutorado e pós-doutorado (IBGE, 1990).
- Nível socioeconômico:  
O nível socioeconômico foi relacionado ao estrato social de acordo com a renda familiar bruta mensal, baseado em Salários Mínimos (SM): A>30 SM; 15>B<30 SM; 6>C<15 SM; 2>D<6 SM; E<2 SM (IBGE, 1990).

## Coleta de dados

Os instrumentos utilizados para a coleta de dados foram:

**a) Critérios diagnósticos de LES pelo ACR (ANEXO B):**

Com finalidade de padronização científica, foram incluídas no estudo apenas as mulheres que atendiam aos critérios de classificação para a doença Lúpus Eritematoso Sistêmico, propostos pela *American College of Rheumatology* (ACR). O diagnóstico de LES foi determinado pela presença de pelo menos 4 dos 11 critérios de classificação propostos pelo ACR (TAN *et al.*, 1982).

**b) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A)**

**c) Avaliação psiquiátrica (ANEXO E).**

A avaliação psiquiátrica foi realizada utilizando o Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), versão Plus (AMORIM P, 2000).

O M.I.N.I. Plus é uma entrevista diagnóstica padronizada, breve (15-30 minutos), compatível com os critérios do DSM-IV, destinada à utilização na prática clínica, na pesquisa em atenção primária e em psiquiatria. Este instrumento é dividido em módulos diagnósticos independentes, elaborados de forma a otimizar a sensibilidade dos mesmos e fazer uma avaliação aprofundada dos transtornos mentais, explorando principalmente os transtornos atuais, como também aqueles existentes ao longo da vida. Nesta entrevista, todos os critérios de inclusão e de exclusão e a cronologia (data do início e duração dos transtornos, número de episódios) das 23 categorias diagnósticas do DSM-IV são explorados, de forma sistemática.

**d) Avaliação reumatológica (APÊNDICE B)**

A avaliação reumatológica consistiu de: anamnese, exame físico e avaliação dos exames complementares das pacientes. Esta avaliação foi realizada pela autora.

**e) Avaliação de atividade da doença (SLEDAI-2K modificado) (ANEXO C)**

A atividade de doença do LES foi avaliada através do índice SLEDAI -2K modificado (*Systemic Erythematosus Disease Activity Index*) (URIBE *et al.*, 2004).

Segundo a literatura o SLEDAI (BOMBARDIER *et al.*, 1992) representa um bom método para avaliar a atividade do LES devido a sua boa reprodutibilidade e boa correlação com a avaliação subjetiva. Este instrumento inclui, em sua avaliação, parâmetros clínicos e laboratoriais,

levando-se em conta o órgão acometido. Avalia a atividade da doença com relação aos últimos 10 dias. Escores superiores a 8 indicam doença ativa. A partir do ano de 2000, o SLEDAI foi revisado originando o SLEDAI-2K (GLADMAN *et al.*, 2002), enfatizando a atividade persistente de alguns parâmetros, e não a pontuação desses parâmetros, apenas nos casos de início ou recorrência. Em 2004, URIBE *et al.* avaliaram o SLEDAI-2K modificado (sem os parâmetros sorológicos anti-DNA e complemento sérico) comparando-o com o SLEDAI-2K e observaram que o SLEDAI-2K modificado oferece uma boa capacidade de distinguir pacientes claramente ativos daqueles inativos ou com atividade mínima e com o menor custo. A interpretação do SLEDAI-2K modificado foi dividida em três categorias: inativo – 0; atividade leve - 1 a 3; atividade moderada – 4 a 7 e atividade severa a partir de 8 pontos.

### **Recrutamento e Procedimentos:**

A realização da coleta de dados foi realizada conforme o procedimento a seguir:

1- Pacientes com diagnóstico de LES foram recrutadas de forma consecutiva do ambulatório do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFPE.

2- Após assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A), as pacientes foram agendadas para avaliação psiquiátrica, aplicação do M.I.N.I. Plus (ANEXO E) e avaliação reumatológica (APÊNDICE B). Os exames laboratoriais para avaliação do SLEDAI-2K modificado (ANEXO C) foram solicitados para análise.

3- No dia agendado, os instrumentos de avaliação do item anterior foram aplicados.

A avaliação psiquiátrica foi feita por médicas, residentes do serviço de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da UFPE (LMC e LHBM), no ambulatório de Psiquiatria (2º andar). Por se tratar de um estudo duplo-cego, a avaliação psiquiátrica e reumatológica não foram do conhecimento de ambos os pesquisadores que só tiveram conhecimento após a conclusão do estudo.

Importante salientar que foi explicado à paciente ou acompanhante que qualquer despesa extra ou exame de sangue necessário para completar a pesquisa seria de inteira responsabilidade da pesquisadora, sem ônus financeiro para a paciente.

## **Análise dos dados**

Os dados foram compilados em média, desvio padrão e frequência do evento entre as pacientes.

Presença dos transtornos psiquiátricos X idade atual, presença dos transtornos psiquiátricos X duração da doença (LES) e presença dos transtornos psiquiátricos X fase de atividade e inatividade da doença (LES) foram verificados através do Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher,  $p < 0,05$ .

## **Aspectos éticos**

A pesquisa foi encaminhada para apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da UFPE, de acordo com os requisitos da resolução de 196 de 09/10/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (CNS) e suas complementares, de modo a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos nos protocolos e para publicação científica dos resultados, garantindo a total privacidade da população estudada.

Todas as participantes foram informadas a respeito do conteúdo da pesquisa e de sua participação no estudo a partir do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A). Após a explicação dos objetivos do estudo foi assegurado à paciente o direito de não-participação, sem que isso altere seu tratamento na instituição.

Após aprovação do Comitê de Ética (ANEXO A) os procedimentos da coleta de dados foram iniciados.

### 5.3 RESULTADOS

#### PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO

A tabela 2 apresenta as características sociodemográficas das pacientes estudadas.

Tabela 2 – Perfil sociodemográfico das pacientes atendidas no ambulatório de LES do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas - UFPE, de janeiro de 2009 a janeiro de 2010

<b>Dados sociodemográficos</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Idade (anos)</b>		
<20	3	2,3
20-29	45	34,4
30-39	59	45,0
≥40	24	18,3
<b>Naturalidade</b>		
Recife	7	5,3
Outros	124	94,7
<b>Procedência</b>		
Recife	38	29,0
Outros	93	71,0
<b>Escolaridade</b>		
Fundamental incompleto	37	28,2
Fundamental	30	22,9
Médio	55	42,0
Superior	9	6,9
<b>Ocupação</b>		
Estudante	19	14,5
Dona de casa	69	52,7
Agricultora	7	5,3
Outros	36	27,5
<b>Renda familiar (SM)</b>		
<1	16	12,2
1	56	42,8
>1-2	38	29,0
>2	21	16,0

SM – Salário mínimo

A média de idade foi  $32 \pm 7,0$  anos (média $\pm$ desvio-padrão), com variação entre 18 e 48 anos. Aproximadamente 80% tinham entre 20 e 39 anos de idade e apenas 2%, menos do que 20 anos. A grande maioria das pacientes era natural e procedente do interior do estado de Pernambuco, (94,7% e 71,0% respectivamente).

Em relação à escolaridade, 55 pacientes (42%) atingiram o Ensino Médio, 37 (28,2%) não ultrapassaram o ensino fundamental I e 30 pacientes (22,9%), atingiram o ensino fundamental II.

Quanto à ocupação/profissão, a maior parte das pacientes (52,7%) declarou-se dona-de-casa. Em 42,8% dos casos (56 pacientes), a renda familiar destinada à paciente foi de no máximo 1 salário-mínimo.

A figura 1 representa a presença do LES na população estudada em relação à idade atual.

#### Idade atual

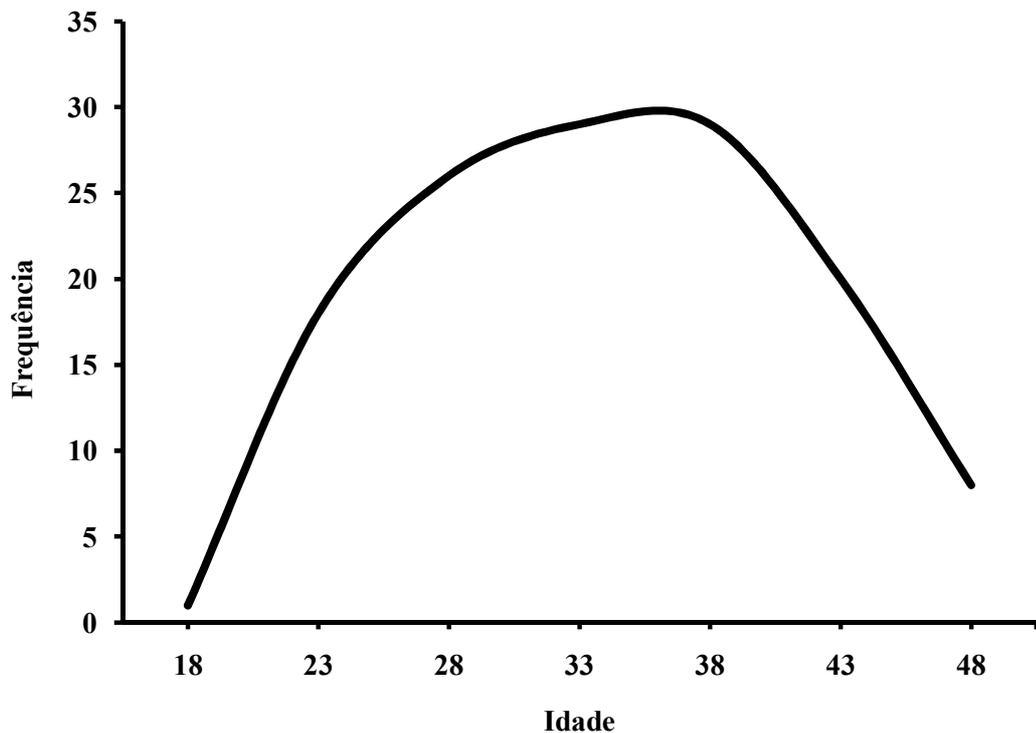


Figura 1 – Frequência do LES em relação à idade atual em pacientes atendidas no Hospital das Clínicas – UFPE, no período de 2009-2010.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Do total de 131 pacientes com LES, 89 pacientes (67,9%) apresentaram transtornos psiquiátricos de acordo com DSM-IV. E destas, 74 pacientes (56,5%) tinham mais de um transtorno.

Verifica-se pelos resultados da tabela 3, que a duração média da doença foi de 6,0 ( $\pm 5,0$ ) anos, sendo que a maioria tinha doença com duração menor do que 10 anos. Das 131 pacientes, 80 (61,0%) apresentaram doença em atividade, sendo a maioria na forma severa, 44 (33,6%).

Em relação às medicações usadas para a doença (LES), houve um predomínio do uso de corticóide associado a antimaláricos, 40 pacientes (30,5%), seguindo-se da associação corticóide, antimaláricos e imunossupressores, 24 (18,3%).

Apesar do predomínio da associação de corticóides e antimaláricos (30,5%), não houve influência nos Transtornos Psiquiátricos, pois mesmo naquelas pacientes sem uso de qualquer medicação específica para tratamento do LES, diversos transtornos psiquiátricos foram observados, tais como: Risco de Suicídio, Episódio Depressivo Maior, Agorafobia e Fobia Social.

Na tabela 3 estão demonstradas as características clínicas das pacientes com LES.

Tabela 3 – Características clínicas das pacientes atendidas no ambulatório de LES do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas – UFPE, no período de 2009-2010.

<b>Características clínicas</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Idade</b>		
<20	3	2,3
20-29	45	34,4
30-39	59	45,0
≥40	24	18,3
<b>Tempo de doença (LES)</b>		
<5	55	42,0
5-9	43	32,8
10-14	24	18,3
≥15	9	6,9
<b>Atividade da doença (SLEDAI-2K)</b>		
Inativa	51	39,0
Leve	26	19,8
Moderada	10	7,6
Severa	44	34,0
<b>Medicações em uso</b>		
Sem medicação	4	3,0
Prednisona	22	16,8
Antimaláricos	6	4,6
Imunossupressores	4	3,0
Prednisona + Antimaláricos	40	30,5
Prednisona + Imunossupressores	24	18,3
Antimaláricos + Imunossupressores	7	5,3
Prednisona + Antimaláricos + Imunossupressores	24	18,3

## **TRANSTORNOS DO HUMOR**

Do total de 131 pacientes com LES foram encontrados 74 pacientes (56,5%) com Transtornos do Humor e 57 (43,5%) sem transtorno.

A tabela 4 mostra a frequência das pacientes com e sem Transtorno do Humor. Verifica-se que Episódio Depressivo Maior ocorreu na maioria dos casos (37,4%), enquanto que Transtorno Distímico em 9,9% e Episódio Maníaco/Hipomaníaco em 4,5% dos casos.

Episódio Depressivo Maior Recorrente e com Características Melancólicas foram encontrados em 18,3% e 8,4%, respectivamente, Episódio Maníaco Atual (1,5%) e Hipomaníaco

Atual (3,0%), enquanto que Episódio Maníaco e Hipomaníaco Passado foram observados em 7,6% (Maníaco) e 11,5% (Hipomaníaco).

Tabela 4 – Transtornos do Humor em pacientes atendidas no ambulatório de LES do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas – UFPE, no período de 2009-2010.

	% (n=131)
Sem Transtornos do Humor	43,5 (57)
Com Transtornos do Humor	56,5 (74)
Episódio Depressivo Maior	37,4 (49)
Transtorno Distímico	9,9 (13)
Episódio Maníaco/Hipomaníaco	4,5 (6)

## IDADE ATUAL e TRANSTORNOS DO HUMOR

Em relação à idade atual, o Episódio Depressivo Maior se destacou em todas as faixas etárias, predominando a partir dos 40 anos (50,0%). Já o Transtorno Distímico apresentou maior destaque nas faixas etárias entre 20 e 39 anos. A idade atual não foi significativamente associada à presença de Transtornos do Humor.

A tabela 5 mostra a frequência de Transtornos do Humor em relação à idade atual.

Tabela 5 – Idade Atual e Transtornos do Humor em pacientes atendidas no ambulatório de LES do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas – UFPE, no período de 2009-2010.

	<20 % (n=3)	20-29 % (n=46)	30-39 % (n=58)	≥40 % (n=24)
Sem Transtornos do Humor	66,7 (2)	60,9 (28)	55,2 (32)	50,0 (12)
Com Transtornos do Humor	33,3 (1)	39,1 (18)	44,8 (26)	50,0 (12)
Episódio Depressivo Maior	33,3 (1)	30,4 (14)	37,9 (22)	50,0 (12)
Transtorno Distímico	-	10,9 (5)	12,1 (7)	4,2 (1)
Episódio Maníaco/Hipomaníaco	-	6,5 (3)	3,4(2)	4,2 (1)

Idade Atual não é significativamente associada à presença de Transtornos do Humor.  
(Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher  $P > 0,05$ )

A figura 2 destaca a frequência das pacientes com e sem transtorno do humor em relação à idade atual.

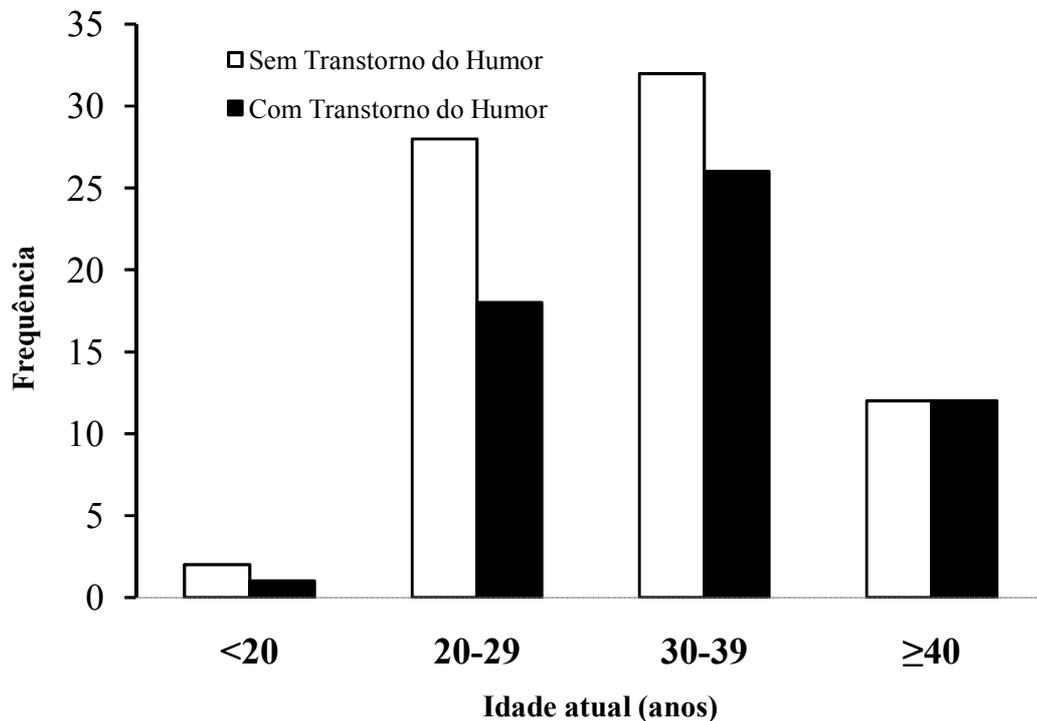


Figura 2 – Idade Atual e Transtornos do Humor – Relação entre a idade atual e Transtornos do Humor em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.

### TEMPO DE DOENÇA (LES) e TRANSTORNOS DO HUMOR

Não houve associação significativa entre os Transtornos do Humor e tempo de duração de doença (LES). A presença de Episódio Depressivo Maior mostrou expressividade maior em mulheres que apresentaram mais de 15 anos de doença, conforme mostra a tabela 6.

Tabela 6 – Tempo de doença e Transtornos do Humor – Relação entre o tempo de doença e Transtornos de Humor em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.

	<5 % (n=55)	5-9 % (n=43)	10-14 % (n=24)	≥15 % (n=9)
Sem Transtornos do Humor	54,5 (30)	58,1 (25)	62,5 (15)	44,4 (4)
Com Transtornos do Humor	45,5 (25)	41,1 (18)	37,5 (9)	55,6 (5)
Episódio Depressivo Maior	36,4 (20)	34,9 (15)	37,5 (9)	55,6 (5)
Transtorno Distímico	9,1 (5)	14,0 (6)	-	22,2 (2)
Episódio Maníaco/Hipomaníaco	3,6 (2)	7,0 (3)	-	11,1 (1)

Tempo de doença não é significativamente associada à presença de Transtornos do Humor.  
(Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher  $P > 0,05$ )

A figura 3 representa a frequência das pacientes com e sem transtorno do humor em relação ao tempo de doença (LES).

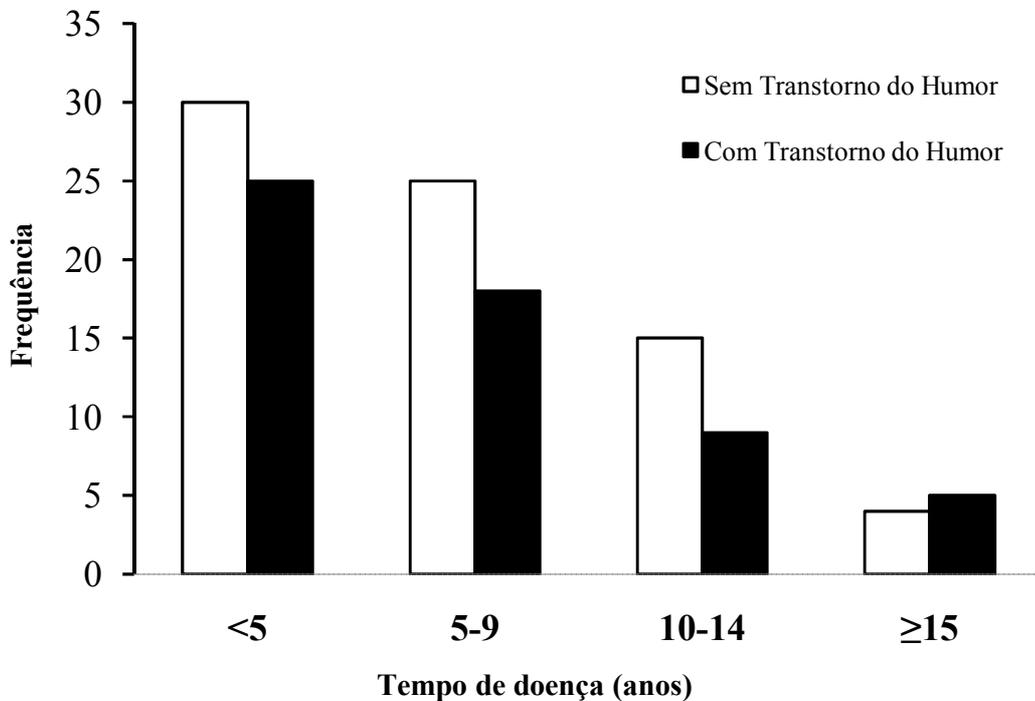


Figura 3 – Tempo de doença (LES) e Transtornos do Humor – Relação entre o tempo de doença e Transtornos do Humor em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.

### ATIVIDADE DA DOENÇA (LES) e TRANSTORNOS DO HUMOR

A atividade da doença foi significativamente associada à presença de Transtornos do Humor.

Os Transtornos do Humor ocorreram tanto nas fases de atividade e de inatividade da doença. Porém observa-se que nas fases de atividade da doença, os transtornos foram mais expressivos, principalmente na fase severa da doença.

A tabela 7 mostra a frequência dos Transtornos do humor em relação à atividade da doença.

Tabela 7 – Atividade da doença e Transtornos do Humor – Relação entre a atividade da doença e Transtornos do Humor em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.

	<b>Inativa</b> % (n=51)	<b>Leve</b> % (n=26)	<b>Moderada</b> % (n=10)	<b>Severa</b> % (n=44)
Sem Transtornos do Humor	82,4 (42)	53,8 (14)	30,0 (3)	34,1 (15)
Com Transtornos do Humor	17,6 (9)	46,2 (12)	70,0 (7)	65,9 (29)
Episódio Depressivo Maior	11,8 (6)	46,2 (12)	60,0 (6)	54,5 (24)
Transtorno Distímico	9,8 (5)	3,8 (4)	10,0 (1)	13,6 (6)
Episódio Maníaco/Hipomaniaco	2,0 (1)	-	10,0 (1)	-

Atividade da doença (leve, moderada ou severa) é significativamente associada à presença de Transtornos do Humor. (Teste Exato de Fisher  $P < 0,05$ )

A figura 4 expressa a frequência das pacientes com e sem transtorno do humor em relação à atividade da doença.

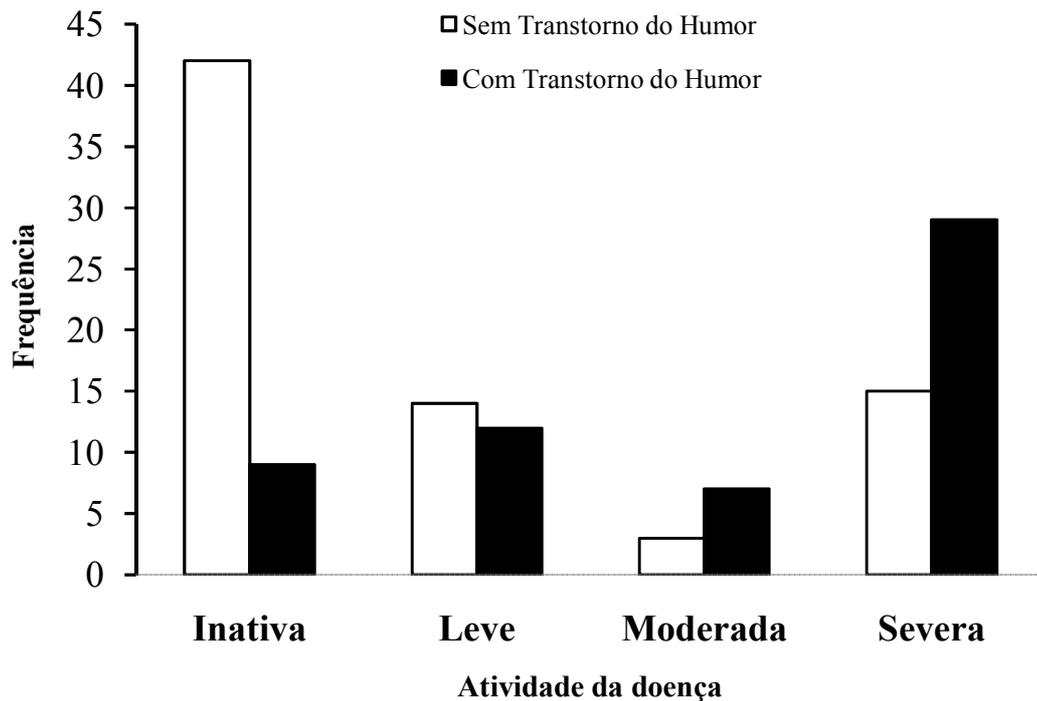


Figura 4 – Atividade da doença e Transtornos do Humor – Relação entre a atividade da doença e Transtornos do Humor em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.

#### 5.4 TRANSTORNOS de ANSIEDADE

Do total de 131 pacientes com LES foram encontrados 50,4 pacientes (66%) com Transtornos de Ansiedade e 49,6 (65%) sem transtorno.

Os Transtornos de Ansiedade nas pacientes com LES estão representados na tabela 8, destacando-se a Agorafobia (45,0%) e o Transtorno de Ansiedade Generalizada (34,4%).

Fobia Social (16,8%), Transtorno Obsessivo-Compulsivo (9,9%), Transtorno do Estresse Pós-Traumático (6,9%) e Transtorno do Pânico (4,6%) também foram encontrados.

A tabela 8 mostra a frequência das pacientes com e sem Transtornos de Ansiedade.

Tabela 8 – Transtornos de Ansiedade em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas - UFPE, no período de 2009-2010.

	% (n=131)
Sem Transtornos de Ansiedade	49,6 (65)
Com Transtornos de Ansiedade	50,4 (66)
Agorafobia	45,0 (59)
Transtorno de Ansiedade Generalizada	34,4 (45)
Fobia Social	16,8 (22)
Transtorno Obsessivo Compulsivo	9,9 (13)
Transtorno do Estresse Pós Traumático	6,9 (9)
Transtorno do Pânico	4,6 (6)

#### IDADE ATUAL e TRANSTORNOS de ANSIEDADE

Não houve associação significativa entre a idade atual das pacientes com LES e Transtornos de Ansiedade. Entre os Transtornos de Ansiedade, Agorafobia e Transtorno de Ansiedade Generalizada foram os mais encontrados nas diversas faixas etárias. O único Transtorno de Ansiedade presente em todas as faixas etárias foi Agorafobia, com resultados mais expressivos, dos 20 aos 29 anos (47,8%) e dos 30 aos 39 anos (46,6%). Fobia Social e Transtorno Obsessivo-Compulsivo apresentaram resultados mais elevados, a partir dos 20 anos de idade.

A tabela 9 mostra a presença dos Transtornos de Ansiedade e a idade atual das pacientes com LES.

Tabela 9 – Idade Atual e Transtornos de Ansiedade – Relação entre a idade atual e Transtornos de Ansiedade em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas – UFPE, no período de 2009-2010.

	<20 % (n=3)	20-29 % (n=46)	30-39 % (n=58)	≥40 % (n=24)
Sem Transtornos de Ansiedade	66,7 (2)	47,8 (22)	50,0 (29)	54,2 (13)
Com Transtornos de Ansiedade	33,3 (1)	52,2 (24)	50,0 (29)	45,8 (11)
Agorafobia	33 (1)	47,8 (22)	46,6 (27)	37,5 (9)
Transtorno de Ansiedade Generalizada	-	34,8 (16)	36,2 (21)	33,3 (8)
Fobia Social	-	15,2 (7)	20,7 (12)	12,5 (3)
Transtorno Obsessivo Compulsivo	-	10,9 (5)	10,3 (6)	8,3 (2)
Transtorno do Estresse Pós Traumático	-	10,9 (5)	3,4 (2)	8,3 (2)
Transtorno do Pânico	-	2,2 (1)	5,2 (3)	8,3 (2)

Idade Atual não é significativamente associada à presença de Transtornos e Ansiedade.  
(Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher  $P > 0,05$ )

A figura 5 representa freqüência das pacientes com e sem Transtornos de Ansiedade em relação à idade atual.

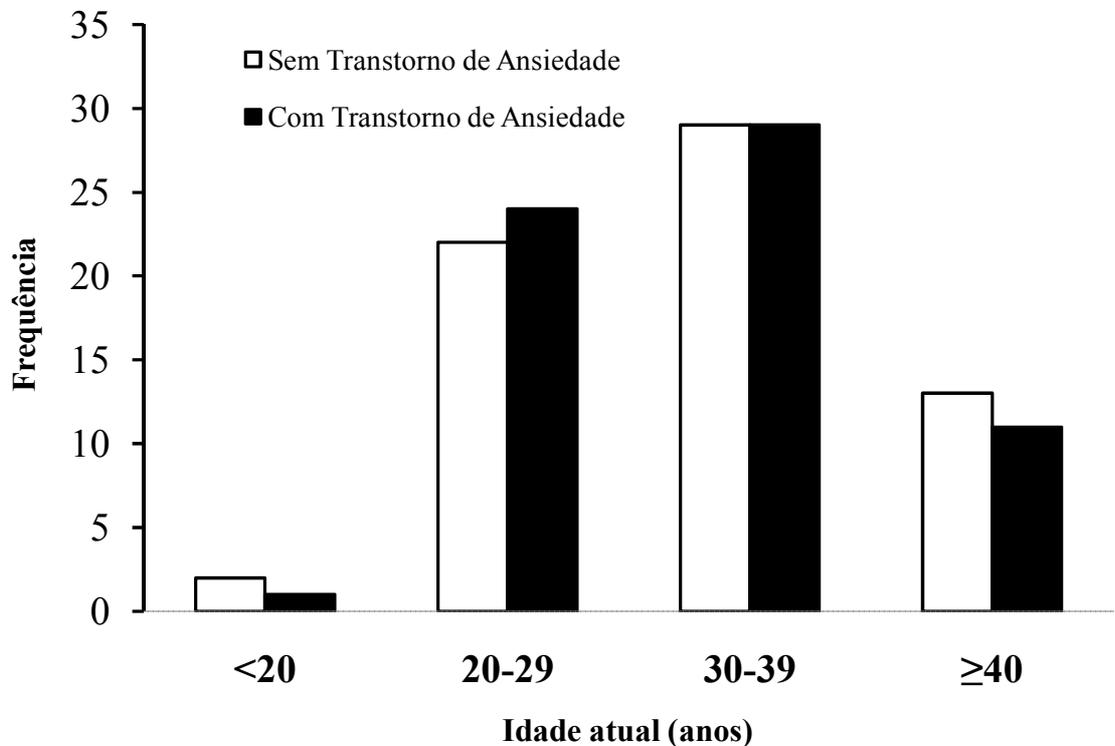


Figura 5 – Idade atual e Transtornos de Ansiedade – Relação entre a idade atual e Transtornos de Ansiedade em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas – UFPE, no período de 2009-2010.

## TEMPO DE DOENÇA (LES) e TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

O tempo de doença não é significativamente associado à presença de Transtornos de Ansiedade.

A tabela 10 representa a presença dos Transtornos de Ansiedade e o tempo de doença (LES). Com exceção do Transtorno do Estresse Pós – Traumático, todos os demais Transtornos de Ansiedade foram encontrados independentemente do tempo de duração da doença (LES). Verifica-se que Agorafobia, Transtorno de Ansiedade Generalizada e Fobia Social predominaram em diversos tempos de doença. Observa-se que Transtorno do Pânico ocorreu mais após 14 anos de doença e o Transtorno Obsessivo-Compulsivo foi menos encontrado quando a duração da doença se apresentou entre 5 e 14 anos.

Tabela 10 – Tempo de doença e Transtornos de Ansiedade – Relação entre o tempo de doença e Transtornos de Ansiedade em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas – UFPE, no período de 2009-2010.

	<5 % (n=55)	5-9 % (n=43)	10-14 % (n=24)	≥15 % (n=9)
Sem Transtornos de Ansiedade	49,1 (27)	51,2 (22)	54,2 (13)	44,4 (4)
Com Transtornos de Ansiedade	50,9 (28)	48,8 (21)	45,8 (11)	55,6 (5)
Agorafobia	49,1 (27)	39,5 (17)	41,7 (10)	55,6 (5)
Transtorno de Ansiedade Generalizada	34,5 (19)	30,2 (13)	41,7 (10)	33,3 (3)
Fobia Social	20,0 (11)	11,6 (5)	16,7 (4)	22,2 (2)
Transtorno Obsessivo Compulsivo	10,9 (6)	9,3 (4)	8,3 (2)	11,1 (1)
Transtorno do Estresse Pós Traumático	5,5 (3)	11,6 (5)	-	11,1 (1)
Transtorno do Pânico	1,8 (1)	7,0 (3)	4,2 (1)	11,1 (1)

Tempo de Doença não é significativamente associada à presença de Transtornos de Ansiedade.  
(Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher  $P > 0,05$ )

A figura 6 destaca a frequência das pacientes com e sem Transtornos de Ansiedade em relação ao tempo da doença.

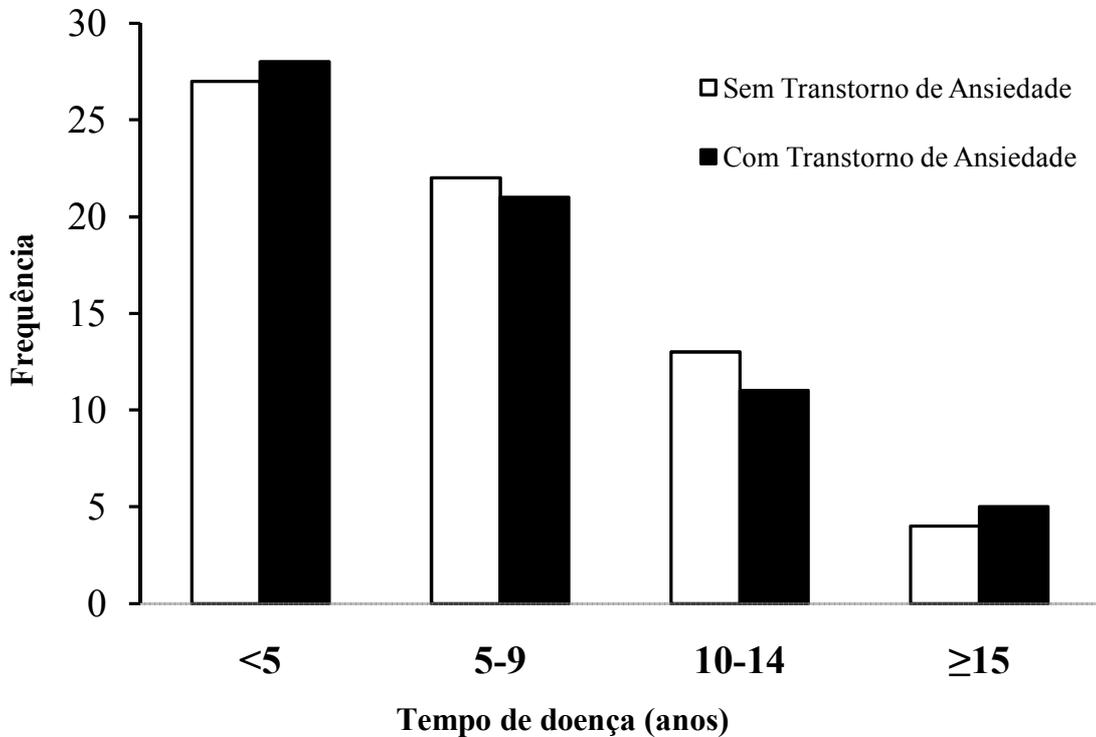


Figura 6 – Tempo de doença (LES) e Transtornos de Ansiedade – Relação entre o tempo de doença e Transtornos de Ansiedade em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010

#### **ATIVIDADE DA DOENÇA (LES) e TRANSTORNOS de ANSIEDADE**

Atividade da doença (leve, moderada ou severa) é significativamente associada à presença de Transtornos de Ansiedade.

Os Transtornos de Ansiedade ocorreram nas diversas fases, com exceção do Transtorno Obsessivo-Compulsivo que não ocorreu na fase moderada, como demonstrada na tabela 11. Agorafobia e Transtorno de Ansiedade Generalizada predominaram em todas as fases de doença. Houve um destaque maior na fase severa da doença com 65,9% e 47,7%, respectivamente. Transtorno do Pânico, Fobia Social e Transtorno do Estresse Pós-Traumático tiveram resultados mais expressivos na fase moderada da doença.

Tabela 11 – Atividade da doença e Transtornos de Ansiedade em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.

	<b>Inativa</b> % (n=51)	<b>Leve</b> % (n=26)	<b>Moderada</b> % (n=10)	<b>Severa</b> % (n=44)
Sem Transtornos de Ansiedade	68,6 (35)	50,0 (13)	50,0 (5)	29,5 (13)
Com Transtornos de Ansiedade	31,4 (16)	50,0 (13)	50,0 (5)	70,5 (31)
Agorafobia	29,4 (15)	38,5 (10)	50,0 (5)	65,9 (29)
Transtorno de Ansiedade Generalizada	23,5 (12)	30,8 (8)	40,0 (4)	47,7 (21)
Fobia Social	7,8 (4)	7,7 (2)	20,0 (2)	31,8 (14)
Transtorno Obsessivo Compulsivo	7,8 (4)	11,5 (3)	-	13,6 (6)
Transtorno do Estresse Pós-Traumático	5,9 (3)	7,7 (2)	10,0 (1)	6,8 (3)
Transtorno do Pânico	2,0 (1)	3,8 (1)	10,0 (1)	6,8 (3)

Atividade da doença (leve, moderada ou severa) é significativamente associada à presença de Transtornos de Ansiedade. (Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher  $P < 0,05$ )

A figura 7 representa a frequência dos Transtornos de ansiedade em relação à atividade da doença.

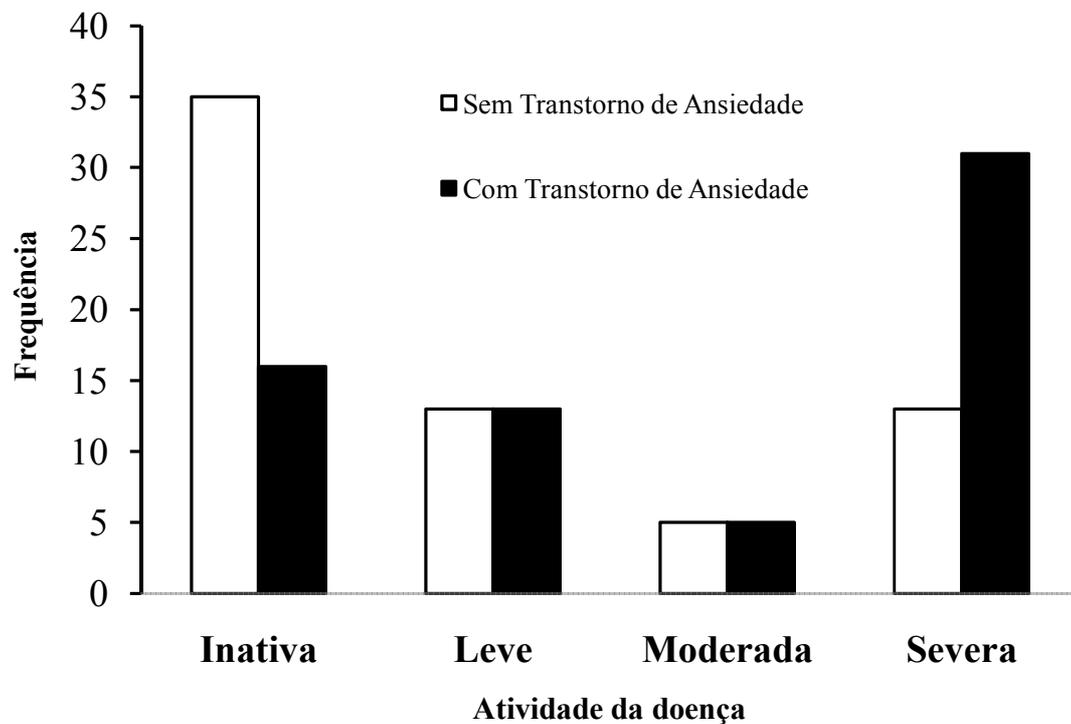


Figura 7 – Atividade da doença e Transtornos de Ansiedade em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.

## 5.5 RISCO DE SUICÍDIO

Do total de 131 pacientes com LES foram encontrados 40 pacientes (30,5%) com risco de suicídio e 91 (69,5%) sem risco.

Entre as pacientes que apresentaram risco de suicídio, observou-se risco de suicídio: baixo e alto em 10,7% dos casos e médio em 9,2%.

Não foi encontrado risco de suicídio isolado. Dos 30,5% pacientes com risco de suicídio, 87,5% apresentaram associação com depressão.

A tabela 12 mostra a frequência das pacientes com e sem risco de suicídio.

Tabela 12 – Risco de Suicídio em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.

	% (N=131)
Sem risco de Suicídio	69,5 (91)
Com risco de Suicídio	30,5 (40)
Baixo	10,7 (14)
Médio	9,2 (12)
Alto	10,7 (14)

A figura 8 mostra a frequência das pacientes com e sem risco de suicídio.

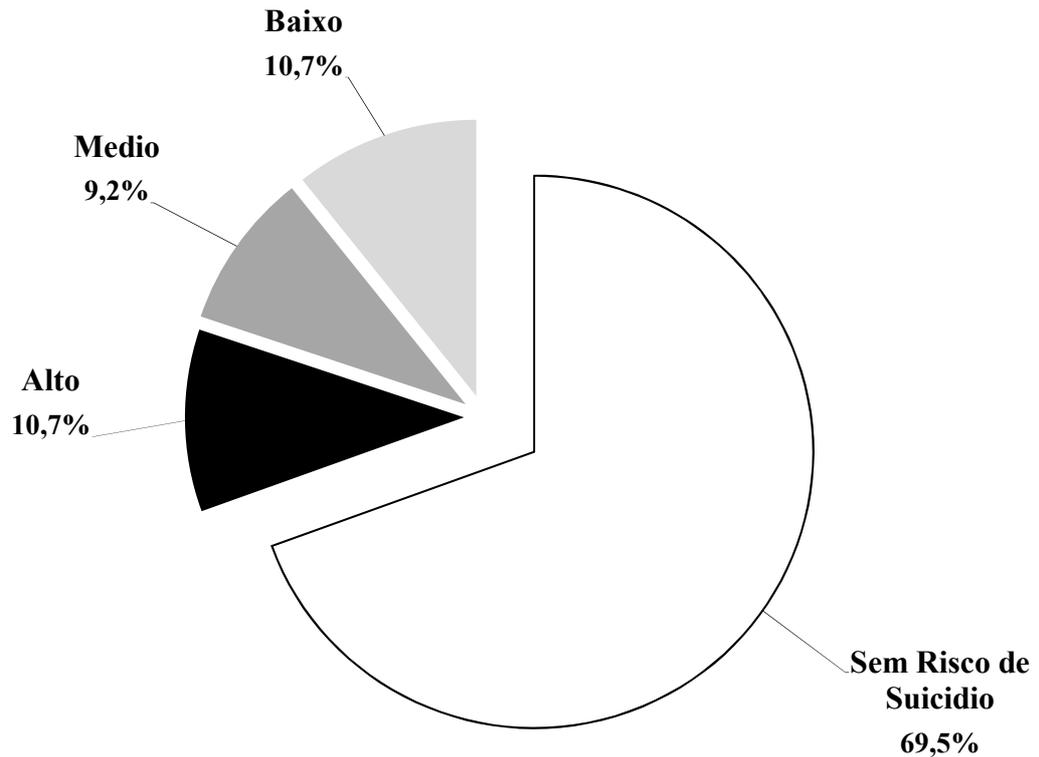


Figura 8 – Risco de Suicídio em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.

### **IDADE ATUAL e RISCO DE SUICÍDIO**

A idade atual não foi significativamente associada à presença de risco de suicídio.

O risco baixo de suicídio foi mais frequente antes dos 20 anos de idade (33,3%) e após os 39 anos (16,7%). Não houve risco médio e alto de suicídio antes dos 20 anos. O risco médio de suicídio ocorreu mais entre 20 e 29 anos, já o risco alto de suicídio entre 30 e 39 anos de idade.

A tabela 13 apresenta a associação entre a idade atual das pacientes com LES e o risco de suicídio.

Tabela 13 – Idade Atual e Risco de Suicídio em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.

	<b>&lt;20</b> % (n=3)	<b>20-29</b> % (n=46)	<b>30-39</b> % (n=58)	<b>≥40</b> % (n=24)
Sem Risco de Suicídio	66,7 (2)	73,9 (34)	69,0 (40)	62,5 (15)
Com Risco de Suicídio	33,3 (1)	26,1 (12)	31,0 (18)	37,5 (9)
Baixo	33,3 (1)	8,7 (4)	8,6 (5)	16,7 (4)
Médio	-	10,9 (5)	8,6 (5)	8,3 (2)
Alto	-	6,5 (3)	13,8 (8)	12,5 (3)

Idade Atual não é significativamente associada à presença de Risco de Suicídio.  
(Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher  $P > 0,05$ )

A figura 9 representa frequência das pacientes com e sem risco de suicídio em relação à idade atual.

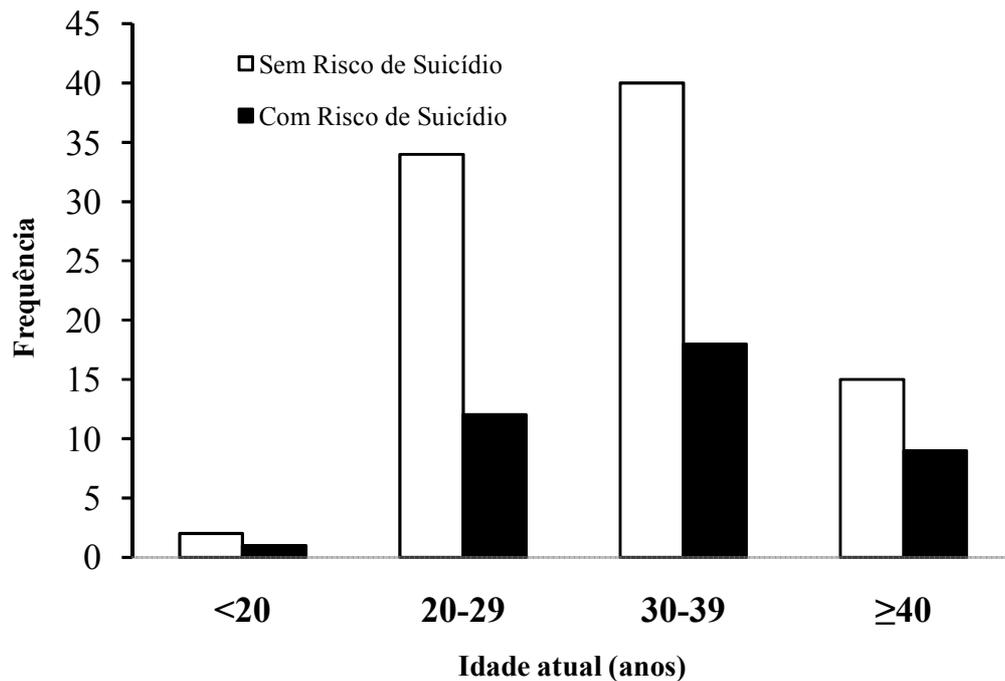


Figura 9 – Idade Atual e Risco de Suicídio em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.

## TEMPO DE DOENÇA (LES) e RISCO DE SUICÍDIO

De um modo geral, o risco de suicídio foi observado independente do tempo de doença, porém foi mais expressivo a partir de 15 anos de doença, conforme mostra a tabela 14. Houve uma predominância de risco baixo (20,8%) entre 10 e 14 anos e risco médio de suicídio (10,9%) antes de 5 anos de doença.

Portanto, o tempo de doença não foi significativamente associado à presença de risco de suicídio.

Tabela 14 – Tempo de doença e Risco de Suicídio em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.

	<b>&lt;5</b> % (n=55)	<b>5-9</b> % (n=43)	<b>10-14</b> % (n=24)	<b>≥15</b> % (n=9)
Sem risco de Suicídio	72,7 (40)	6,8 (30)	70,8 (17)	4,4 (4)
Com risco de Suicídio	27,3 (15)	30,2 (13)	29,2 (7)	55,6 (5)
Baixo	9,1 (5)	7,0 (3)	20,8 (5)	11,1 (1)
Médio	10,9 (6)	9,3 (4)	4,2 (1)	11,1 (1)
Alto	7,3 (4)	14,0 (6)	4,2 (1)	33,3 (3)

Tempo de doença não é significativamente associada à presença de risco de suicídio.  
(Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher  $P > 0,05$ )

A figura 10 destaca a frequência das pacientes com e sem risco de suicídio em relação ao tempo da doença.

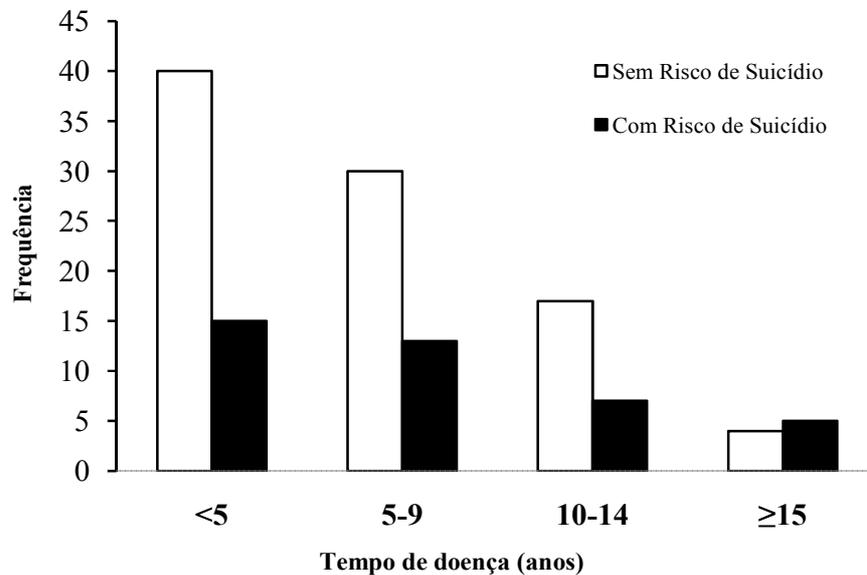


Figura 10 – Tempo de doença e Risco de Suicídio em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.

### ATIVIDADE DA DOENÇA (LES) e RISCO DE SUICÍDIO

Quanto mais severa a atividade da doença (LES), maior foi o risco de suicídio. O que se pode notar na tabela 15, onde pacientes em atividade moderada (60,0%) ou severa (50,0%) apresentaram risco de suicídio mais expressivo, não se observando diferença entre risco baixo, médio ou alto. Por outro lado, pacientes inativos ou com atividade leve, apresentaram discreto risco de suicídio.

Portanto, atividade da doença (moderada ou severa) é significativamente associada à presença de risco de suicídio.

Tabela 15 – Atividade da doença e Risco de Suicídio em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.

	<b>Inativa</b> % (n=51)	<b>Leve</b> % (n=26)	<b>Moderada</b> % (n=10)	<b>Severa</b> % (n=44)
Sem risco de Suicídio	90,2 (46)	73,1 (19)	40,0 (4)	50,0 (22)
Com risco de Suicídio	9,8 (5)	26,9 (7)	60,0 (6)	50,0 (22)
Baixo	2,0 (1)	11,5 (3)	30,0 (3)	15,9 (7)
Médio	3,9 (2)	7,7 (2)	20,0 (2)	13,6 (6)
Alto	3,9 (2)	7,7 (2)	10,0 (1)	20,5 (9)

Atividade da doença (moderada ou severa) é significativamente associada à presença de Risco de Suicídio.  
(Teste Exato de Fisher  $P < 0,05$ )

A figura 11 representa a frequência do risco de suicídio em relação à atividade da doença.

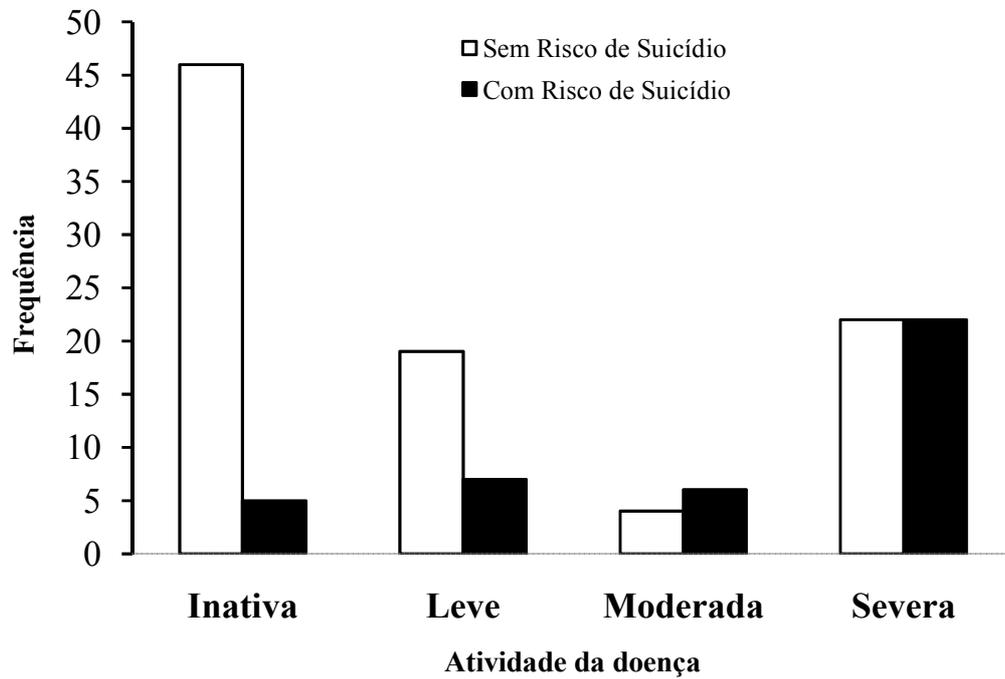


Figura 11 – Atividade da doença e Risco de Suicídio em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.

## 5.6 OUTROS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

A tabela 16 apresenta os resultados de outros transtornos psiquiátricos. Neste grupo, a Bulimia Nervosa foi o transtorno mais encontrado (7,0%) em relação aos outros dois: Síndrome Psicótica e Anorexia Nervosa.

Tabela 16 – Outros Transtornos Psiquiátricos em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.

	% (N=131)
Síndrome Psicótica	1,1 (1,5)
Anorexia Nervosa	1,1 (1,5)
Bulimia Nervosa	7,0 (9,2)

## IDADE ATUAL e OUTROS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Entre os outros transtornos psiquiátricos, a Bulimia Nervosa mostrou resultados mais expressivos, aumentando com a idade e predominando em pacientes a partir de 40 anos de idade (tabela 17).

Tabela 17 – Idade Atual e Outros Transtornos Psiquiátricos em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.

	<b>&lt;20</b> % (n=3)	<b>20-29</b> % (n=46)	<b>30-39</b> % (n=58)	<b>≥40</b> % (n=24)
Síndrome Psicótica	-	-	1,7 (1)	4,2 (1)
Anorexia Nervosa	-	2,2 (1)	1,7 (1)	-
Bulimia Nervosa	-	8,7 (4)	6,9 (4)	12,5 (3)

#### **TEMPO DE DOENÇA (LES) e OUTROS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS**

Verificou-se que a Síndrome Psicótica ocorreu mais a partir de 15 anos de doença (11,1%), enquanto que Anorexia Nervosa e Bulimia Nervosa não foram encontradas neste período. Pacientes com menos de 5 anos e entre 5 e 9 anos de doença tiveram resultados de Anorexia Nervosa poucos expressivos. A Bulimia Nervosa teve destaque em dois momentos: antes dos 5 anos e dos 10 aos 14 anos de duração da doença (tabela 18).

Tabela 18 – Tempo de doença e Outros Transtornos Psiquiátricos em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.

	<b>&lt;5</b> % (n=55)	<b>5-9</b> % (n=43)	<b>10-14</b> % (n=24)	<b>≥15</b> % (n=9)
Síndrome Psicótica	-	2,3 (1)	-	11,1 (1)
Anorexia Nervosa	1,8 (1)	2,3 (1)	-	-
Bulimia Nervosa	12,7 (7)	2,3 (1)	12,5 (3)	-

## ATIVIDADE DA DOENÇA (LES) e OUTROS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

A tabela 19 mostra a presença dos outros transtornos psiquiátricos em relação à atividade da doença (LES). Não houve relação significativa entre atividade da doença com estes transtornos. A Bulimia Nervosa não foi encontrada na fase leve do LES, ocorrendo em pacientes inativos (5,9%) e reaparecendo nas fases moderada (30,0%) e severa (13,6%).

Tabela 19 – Atividade da doença e Outros Transtornos Psiquiátricos em pacientes com LES atendidas no Hospital das Clínicas-UFPE, no período de 2009-2010.

<b>Transtorno Psiquiátrico</b>	<b>Inativa</b> % (n=51)	<b>Leve</b> % (n=26)	<b>Moderada</b> % (n=10)	<b>Severa</b> % (n=44)
Síndrome Psicótica	2,0 (1)	-	-	2,3 (1)
Anorexia Nervosa	-	-	-	4,5 (2)
Bulimia Nervosa	5,9 (3)	-	30,0 (3)	13,6 (5)

## 5.7 DISCUSSÃO

A discussão está dividida em cinco partes: Perfil sociodemográfico (0); Características clínicas (0); Transtornos do Humor e de Ansiedade (0); Risco de Suicídio (0) e Outros transtornos psiquiátricos (0).

### PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO

A média de idade de  $32 \pm 7.0$  anos encontrada nas pacientes estudadas esteve em concordância com a descrita na literatura (BONFÁ *et al.*, 2000; ROJAS-SERRANO *et al.*, 2000; RINALDI *et al.*, 2004; NERY *et al.*, 2007; BACHEN *et al.*, 2009; JARPA *et al.*, 2011). Segundo SATO *et al.* (2002) e VERLI *et al.* (2004), o lúpus ocorre mais entre os 15 e 45 anos. ROJAS-SERRANO *et al.* (2000) investigando 180 pacientes com LES, no México, obtiveram uma média de  $32 \pm 11.3$  anos e RINALDI *et al.* (2004), na Itália, encontraram uma média de  $38.9 \pm 6.3$ . A média de idade encontrada por BACHEN *et al.* (2009) entre 326 mulheres caucasianas com LES residindo em diversas regiões geográficas nos Estados Unidos envolvidas no estudo sobre fatores genéticos para LES na Universidade da Califórnia (São Francisco) foi um pouco mais elevada, ficando em  $47.9 \pm 11.3$ . Em concordância com os últimos autores, WATERLOO *et al.* (1998), DOBKIN *et al.* (2001) e WARD *et al.* (2002) também encontraram amostras com pacientes de maior faixa etária (médias de idade de  $42.7 \pm 12.4$ ;  $42.5 \pm 10.8$  e  $44.8 \pm 14.4$  anos, respectivamente).

No presente estudo, decidiu-se trabalhar apenas com pacientes do sexo feminino, pois a prevalência de LES é maior neste sexo, aproximadamente 90% dos casos, principalmente durante a idade fértil (BONFÁ *et al.*, 2000; AYACHE *et al.*, 2005), obtendo-se portanto, um grupo mais homogêneo para ser analisado.

O nível de escolaridade das participantes mostrou-se compatível com a população da qual fazem parte, uma vez que 42% delas tinham ensino médio, enquanto 6,9% estavam cursando ou já tinham concluído o ensino superior. Estes resultados devem ser analisados em comparação com as características da população atendida nos hospitais universitários e/ou públicos em geral, compreendendo indivíduos pertencentes a estratos sócio-econômicos menos favorecidos. MOSES *et al.* (2005) também verificaram que 55% dos pacientes estudados apresentaram quatro anos ou menos de escolaridade e SUTCLIFFE *et al.* (1999) observaram que o baixo nível educacional foi associado com desfechos desfavoráveis em pacientes com LES.

Da mesma forma, a ocupação mais referida no presente estudo foi a de dona-de-casa (52,7%). Estes resultados podem ser analisados também pelas características citadas anteriormente nesta população estudada ou pelas dificuldades impostas à própria doença que impossibilitam exercer outra ocupação. Estes dados diferem dos apresentados por *SEGUI et al.* (2000) em que apenas 25% das pacientes declararam-se donas-de-casa.

Como foi descrito na tabela 2 (Perfil sociodemográfico), a renda familiar foi baixa (até 2 salários – mínimos) em 84,0% das pacientes. Achados estes semelhantes ao estudo brasileiro de *AYACHE et al.* (2005). Estes dados não podem ser comparados com parâmetros internacionais.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A maioria das pacientes analisadas neste estudo apresentou: um tempo de doença menor do que 10 anos, idade no momento do estudo dos 20 aos 39 anos e em atividade da doença (61%), com predomínio na fase severa (34%).

As diferenças descritas na literatura quanto à média de idade dos pacientes com LES, o tempo de doença e a atividade de doença (SLEDAI-2K) provavelmente poderiam ser explicados pela diversidade no tamanho das amostras estudadas, os métodos de seleção adotados e o local usado para o recrutamento dos participantes (*AINIALA et al.*, 2001; *ISHIKURA et al.*, 2001; *BREY et al.*, 2002; *KARASSA et al.*, 2003; *NERY et al.*, 2008; *PEGO-REIGOSA et al.*, 2008; *JARPA et al.*, 2011).

Na literatura, a maioria das populações estudadas é caucasiana ou incluem uma proporção variável de pacientes hispânicos residindo nos Estados Unidos, sem considerar seus padrões culturais e genéticos (*BREY et al.*, 2002; *HANLY et al.*, 2010). Outra fonte de variação tem sido a atividade da doença no tempo da entrevista. Muitos estudos descrevem pacientes com baixa ou leve atividade de doença (*AINIALA et al.*, 2001; *HANLY et al.*, 2004), enquanto em algumas populações, tais como latino-americanos, a atividade é mais alta (*MASSARDO et al.*, 1994; *PONS-ESTEL et al.*, 2004).

Pacientes latino-americanos parecem ter doença de forma mais agressiva (*PONS-ESTEL et al.*, 2004), corroborando então com a idéia de que a raça poderia influenciar a severidade e prevalência de Transtornos Psiquiátricos (*ALARCON-SEGOVIA et al.*, 2005).

Não existe ainda uniformidade nos estudos quanto à atividade da doença e os diversos distúrbios psiquiátricos (*LIM et al.*, 1988; *OMDAL et al.*, 1995; *SHORTALL et al.*, 1995; *WATERLOO et al.*, 1998). Talvez, isto poderia ser justificado pela diferença de métodos para avaliar a atividade da doença e por diferenças na seleção dos sujeitos.

A influência de medicações nos sintomas psiquiátricos em pacientes com LES é desconhecida (JARPA *et al.*, 2011). Para alguns autores muitos fatores poderiam explicar a presença de Episódio Depressivo Maior no LES, como o estresse de ter uma doença crônica, estresse social e perda do suporte social, dor intrínseca, incapacidade funcional e o uso de glicocorticóides (SHORTALL *et al.*, 1995; HANLY *et al.*, 2007).

Apesar do predomínio da associação de corticóides e antimaláricos (30,5%) no presente estudo, não houve influência nos Transtornos Psiquiátricos, pois mesmo naquelas pacientes sem uso de qualquer medicação específica para tratamento do LES, diversos transtornos psiquiátricos foram observados, tais como: Risco de Suicídio, Episódio Depressivo Maior, Agorafobia e Fobia Social.

Na literatura a influência da prednisona como uma medicação potencialmente capaz de produzir depressão é conhecida (LEWIS *et al.*, 1983), porém os estudos NERY *et al.* (2007) mostram que provavelmente não há correlação entre pacientes com LES, deprimidos ou não e o uso de corticóide, nem tão pouco com a severidade da depressão e a dose da prednisona. Portanto, para estes autores, nenhum paciente apresentou Transtorno do Humor induzido por substância.

Em contrapartida, ideação suicida foi correlacionada também com a dose diária de esteróides. A relação entre depressão ou ideação suicida e o eixo hipotálamo-hipófise- adrenal (HPA) é mencionada em diversos artigos (KLINEFELTER *et al.*, 1979; SCHLESSER *et al.*, 1979; ROY, 1992).

## **TRANSTORNOS DO HUMOR E DE ANSIEDADE**

Diagnóstico psiquiátrico em pacientes com LES é controverso. JARPA *et al.* (2011) avaliando 83 pacientes com LES, encontrou transtorno psiquiátrico em 44,6% dos pacientes. Dezesete pacientes apresentaram diagnóstico combinado. Do mesmo modo no presente estudo, de 131 pacientes com LES, 89 pacientes (67,9%) apresentaram transtornos psiquiátricos de acordo com DSM-IV (2003). E destas, 74 pacientes (56,5%) tinham mais de um transtorno. Outros autores similarmente descreveram associação de distúrbios psiquiátricos no mesmo paciente (BREY *et al.*, 2002; AINIALA *et al.*, 2001; BACHEN *et al.*, 2009).

Entre os Transtornos do Humor analisados destacou-se o Episódio Depressivo Maior Atual (37,4%), observando-se que quanto maior foi o tempo de doença, mais este transtorno ocorreu. Por outro lado, os Episódios: Depressivo Maior Recorrente, Maníaco Atual, Hipomaníaco Atual e Distímico foram observados com menor frequência. A descoberta destes achados é de fundamental importância para o acompanhamento médico, servindo como

referencial para a intervenção de problemas psiquiátricos, tratamento direcionado, colaborando na aderência de regimes de tratamento, qualidade de sono, entre outros fatores.

Os Transtornos do Humor em geral são frequentemente descritos no LES, mas com prevalência variável, embora seja mais alta do que na população geral, segundo JARPA *et al.* (2011). Outros autores também observaram uma alta prevalência de depressão maior ou sintomas depressivos nesta população (NERY *et al.*, 2007; KOZORA *et al.*, 2010).

Nos achados de BACHEN *et al.* (2009) e de JARPA *et al.* (2011), o Episódio Depressivo Maior foi o mais frequentemente diagnosticado (47% e 21,7%, respectivamente), sendo duas vezes mais comum do que na população geral. Contudo o papel da depressão no lúpus ainda é controverso e não se sabe se a depressão está associada com os efeitos de uma doença crônica ou se representa uma manifestação do envolvimento do SNC nesta população (KOZORA *et al.*, 2010).

No estudo de SCHATTNER *et al.* (2010), sobre depressão e LES, o comportamento de não aceitar a doença (LES) e omitir os sintomas emergiram como variáveis precedentes de depressão e esta por sua vez estaria associada com uma persistente não aceitação da doença (LES) durante muito tempo, o que sugeriria uma relação longitudinal recíproca, potencialmente causal.

No presente estudo, Transtornos de Ansiedade também foram frequentes, destacando-se a Agorafobia (45,0%) e o Transtorno de Ansiedade Generalizada (34,4%). Entre os transtornos menos encontrados, teve realce o Transtorno do Pânico (4,6%). A Agorafobia ocorreu em todas as idades, porém mais notadamente entre 20 e 39 anos de idade. Já o Transtorno de Ansiedade Generalizada ocorreu nas pacientes a partir dos 20 anos. Curiosamente, Transtorno do Pânico, Fobia Social, Transtorno Obsessivo-Compulsivo, Transtorno do Estresse Pós-Traumático e Transtorno de Ansiedade Generalizada não ocorreram em pacientes abaixo de 20 anos, porém o número de participantes nesta faixa etária foi pequeno, necessitando de estudos futuros com um número maior de sujeitos para afirmar estes achados.

Nos estudos de BACHEN *et al.* (2009), pacientes com história de Transtornos do Humor relataram seus sintomas psiquiátricos com muito mais freqüência do que aqueles com Transtornos de Ansiedade, o que talvez necessitasse de questionários de autopreenchimento para identificar condições em que o próprio paciente apresentasse constrangimento em relatar seus sintomas. De 326 mulheres caucasianas com LES, estes autores encontraram 211 pacientes que tiveram pelo menos um distúrbio de humor ou de ansiedade, entre estes: Fobia Específica (24%), Fobia Social (16%), Transtorno do Pânico (16%), Obsessivo – Compulsivo (9%), Bipolar I (6%), Transtorno de Ansiedade Generalizada (4%), Distímico (3%) e Agorafobia (1%), resultados estes mais significativos quando comparados com mulheres caucasianas sem a doença (LES). Semelhante a

estes autores, observou-se no presente estudo: Fobia Social (16,8%), Transtorno Obsessivo-Compulsivo (9,9%) e em menor frequência, Transtorno do Pânico (4,6%).

BACHEN *et al.* (2009) revisando seus resultados quanto ao Transtorno do Pânico observaram que um número maior de participantes apresentavam este transtorno, mas devido a uma comorbidade pré-existente de Transtorno de Ansiedade frequentemente acompanhando os ataques de pânico, um grande número de pacientes não receberam o diagnóstico de Transtorno do Pânico.

No acompanhamento de pacientes com LES, estresse psicológico, como fadiga (McKINLEY *et al.*, 1995), incapacidade física (WARD *et al.*, 1999) e comprometimento funcional (Da COSTA *et al.*, 1999), podem estar associados tanto na depressão como na ansiedade. E a ausência de tratamento conduz a cronicidade com danos ocupacional e social (KESSLER *et al.*, 1998) e dependência de substância (GRANT *et al.*, 2004). Transtornos de Ansiedade não tratados podem levar a depressão, conforme os estudos de BACHEN *et al.* (2009), onde 59% das pacientes que preenchiam critérios para Episódio Depressivo Maior ao longo da vida tinham também um Transtorno de Ansiedade como comorbidade, sugerindo que alguns efeitos da depressão no acompanhamento de pacientes com LES poderiam ser devido às dificuldades com a ansiedade.

Para estes autores, além dos Transtornos do Humor e de Ansiedade serem mais frequentes nas mulheres com LES em relação à população geral, a atividade da doença poderia contribuir para aumentar este risco.

Diversos estudos mais recentes ressaltam a ocorrência de achados psiquiátricos mais leves tais como depressão e ansiedade, enquanto outros estudos mais antigos relatam uma baixa prevalência de psicose (HAY *et al.*, 1992; SIBLEY *et al.*, 1992). AINIALA *et al.* (2001) corroborando com estes achados, verificaram que 80% dos pacientes com Transtorno do Humor tinham depressão leve não necessitando de medicação e nenhum destes apresentou episódio de psicose.

Portanto, durante o curso do LES, alterações psicológicas são eventos comuns, tais como depressão, ansiedade e psicose e sua prevalência varia de acordo com a metodologia empregada (17 a 75%) (PURANDARE *et al.*, 1999; IVERSON *et al.*, 2001).

Psicose devido ao LES é um evento raro que geralmente ocorre inicialmente no curso da doença e está associado com outros achados clínicos e biológicos do lúpus. Há poucos estudos especificamente explorando as características desta complicação psiquiátrica publicados depois que as definições do ACR foram estabelecidas (PEGO-REIGOSA *et al.*, 2008).

Alguns estudos descrevem que uma maior atividade e severidade, duração mais prolongada do LES e complicações do Sistema Nervoso Central podem aumentar a

vulnerabilidade para transtornos psiquiátricos (MIGUEL *et al.*, 1994; NERY *et al.*, 2008; SEGUI *et al.*, 2000; SHORTALL *et al.*, 1995; WATERLOO *et al.*, 1998; LIM *et al.*, 1998).

Nos estudos de ISHIKURA *et al.*(2001), JARPA *et al.* (2011) não houve correlação entre: atividade da doença, depressão e/ou ansiedade. Resultados diferentes foram observados no presente estudo, onde se pode verificar que houve associação significativa entre a atividade da doença e os transtornos psiquiátricos analisados. Ao se observar a presença dos Transtornos do Humor nas fases de atividade da doença (tabela 7) e se as fases de atividade leve e moderada formassem um único grupo, os Transtornos do Humor seriam menos encontrados na fase de inatividade. Não há ainda consenso uniforme entre atividade da doença e os diversos problemas mentais no LES (HAY *et al.*, 1992; OMDAL *et al.*, 1995; SHORTALL *et al.*, 1995; WATERLOO *et al.*, 1998), provavelmente por diferenças metodológicas e seleção de sujeitos.

A observação do tempo de doença (LES) e dos Transtornos de Ansiedade neste estudo revelou resultados interessantes. De um modo geral, com exceção do Transtorno do Estresse Pós-Traumático, os demais foram observados, independente da duração da doença e os que mais se destacaram foram: Agorafobia e Transtorno de Ansiedade Generalizada.

Transtornos psiquiátricos severos são comuns no LES, porém não estão associados com a atividade da doença, segundo JARPA *et al.* (2011). Por outro lado, NERY *et al.*(2007) sugerem em seus resultados que pacientes com LES apresentando atividade da doença tem um risco maior de desenvolver Depressão Maior do que com doença inativa, independente da susceptibilidade para Transtorno Depressivo Recorrente e estressores externos. Para estes autores uma possível explicação é de que os pacientes tornaram-se deprimidos como um resultado do sofrimento físico e psicológico devido ao aumento da atividade da doença. Seria então a depressão uma manifestação isolada do SNC causada pela atividade da doença. Os estudos ainda são pouco compreendidos, porém o envolvimento cerebral no LES é reconhecido ocorrendo em pacientes com doença ativa, mesmo sem outras manifestações neuropsiquiátricas. Este envolvimento do SNC pode ser difuso ou focal, refletindo lesões agudas ou crônicas. Mecanismos fisiopatológicos podem envolver vasoespasmos ou inflamação de pequenos vasos cerebrais e conseqüente redução do fluxo sanguíneo cerebral ou interações de anticorpos com antígenos na membrana celular neuronal (SABBADINI *et al.*, 1999; LOPEZ-LONGO *et al.*, 2003). É reconhecido que lesões em áreas no cérebro relacionadas à regulação do humor, como hipocampo, amígdala, gânglia basal e córtex frontal estão frequentemente associadas com depressão (SOARES *et al.*, 1997; SHELINE *et al.*, 2003).

Nos estudos de NERY *et al.*(2007) os acontecimentos negativos da vida nos últimos 6 meses que antecederam ao estudo causaram impacto na doença corroborando tanto para a presença de Depressão Maior como para a severidade dos sintomas depressivos. Alguns autores

(PAYKEL, 2001; RAVINDRAN, *et al.*; 2002) defendem a hipótese de que eventos da vida contribuem para o início, recorrência e severidade de Episódio Depressivo Maior. Por outro lado os sofrimentos psicopatológicos em pacientes com LES estão frequentemente associados com os eventos da vida (LIM *et al.*, 1998; PURANDARE *et al.*, 1999). Isto sugere que pacientes experimentando eventos estressores diários poderiam se tornar mais depressivos, ou alternativamente, pacientes deprimidos seriam mais facilmente irritados e conseqüentemente mais propensos às notícias e relatos diários mais tristes (RAVINDRAN, *et al.*, 2002).

Muitos estudos transversais têm relatado associações significativas entre depressão, ansiedade ou sofrimento psicológico e atividade do LES (JOYCE *et al.*, 1989; LIM *et al.*, 1991; KARASZ, *et al.*, 1995; OMDAL *et al.*, 1995; DOBKIN *et al.*, 1998). Porém estes estudos não determinam se o sofrimento psicológico contribui para o aumento da atividade do LES ou se quanto maior a atividade da doença, mais deprimidos ou ansiosos serão os pacientes.

A atividade da doença pode contribuir para a sintomatologia psiquiátrica através de mecanismos fisiopatológicos, incluindo anticorpos antifosfolípidos e antineuronais (ZANDMAN-GODDARD *et al.*, 2007), citocinas pró-inflamatórias (ZORILLA *et al.*, 2001) e calcificações na gânglia basal, uma região do cérebro implicada no Transtorno Obsessivo-Compulsivo (MIGUEL *et al.*, 1994).

Uma curiosidade que deve ser mencionada nesta discussão é que, o Transtorno Obsessivo-Compulsivo não esteve presente quando a atividade da doença (LES) foi moderada. Na literatura os estudos mostram que comorbidades psiquiátricas tais como Episódio Depressivo Maior, Fobia Social e Transtorno do Pânico ocorrem em dois terços de pacientes com TOC e podem mascarar os sintomas de compulsão ou obsessão (PIGOTT *et al.*, 1994) E mais ainda, TOC é reconhecido como uma doença “irracionalmente racional” (SWEDO *et al.*, 1989), onde os pacientes mesmo reconhecendo seus sintomas são relutantes para expô-los, antecipando uma resposta negativa para o seu médico, ocultando então seus sintomas (NESTADT *et al.*, 1998; RASMUSSEN *et al.*, 1994).

O primeiro estudo avaliando de forma sistemática TOC em pacientes com LES foi o de SLATTERY *et al.* (2004), onde nenhum dos pacientes havia sido diagnosticado antes com TOC, apesar da cronicidade e da piora associadas com os seus sintomas. Detecção de sintomas psiquiátricos específicos poderia necessitar o uso de questionários específicos. STOLL *et al.*, 2001 descreveram então o “OCD Thoughts and Behaviors Inventory” para melhor estudar pacientes com TOC, porém outros estudos faz-se necessários para comparar este inventário com entrevistas estruturadas e outras medidas, tais como “Maudsley Obsessive – Compulsive Inventory” ou “Leyton Obsessional Inventory”(RICHTER *et al.*, 1994).

## RISCO DE SUICÍDIO

A doença crônica é um importante fator de risco para o suicídio. Pacientes com LES têm 5 vezes mais risco de suicídio do que o esperado (HARRIS *et al.*, 1994). Muitos fatores podem contribuir para esta ocorrência: alterações fisiopatológicas no cérebro, resultantes da doença de base, depressão e corticosteróides induzindo distúrbio mental (KARASSA *et al.*, 2003).

No estudo de KARASSA *et al.* (2003), revisando as fichas médicas de 300 pacientes com LES observaram que 5 pacientes (2%), 4 mulheres e um homem tentaram suicidar-se e somente um foi fatal. Todos os pacientes tinham uma história de depressão com ou sem ansiedade no período da tentativa de suicídio e dois pacientes estavam em atividade da doença. Estes autores observaram que apenas um paciente expressara intenção de suicídio e os demais depois de duas tentativas foram incapazes de descrever claramente como eles tornaram-se vulneráveis aos impulsos suicidas. Fatores psicológicos tais como desemprego, separação e isolamento da sociedade pela doença de base estavam presentes em todos os pacientes.

No presente estudo, risco de suicídio foi muito freqüente (30,5%), ocorrendo apenas baixo risco em pacientes com menos de 20 anos de idade e nas demais faixas etárias, foram observados risco de suicídio baixo, médio e alto.

Outro aspecto importante observado neste estudo foi a relação do risco de suicídio e o tempo de doença (LES), onde se verificou que quanto maior foi o tempo de doença, mais evidente foi o risco de suicídio alto.

Semelhante ao estudo de KARASSA *et al.* (2003) não foi encontrado risco de suicídio isolado, pois dos 30,5% pacientes com risco de suicídio, a maioria apresentou associação com depressão (87,5%).

Outro aspecto relevante a considerar foi a importância da atividade da doença (LES) e o risco de suicídio, que se mostrou elevado quando houve piora da atividade da doença. E isto demonstra a grande responsabilidade do médico assistente que não só deve sinalizar em tempo hábil tal problema como perceber a necessidade de uma equipe multidisciplinar capacitada para conduzir e tratar. O controle inadequado da atividade da doença, redução da dose de esteróides e hipocomplementemia foram implicadas como importantes fatores de risco suicida (MATSUKAWA *et al.*, 1994).

Os trabalhos de KARASSA *et al.* (2003) revelam que o tempo médio do início do envolvimento do SNC até a tentativa de suicídio foi 12,5 meses, o que significa dizer que risco de suicídio pode existir logo na fase inicial do LES. Entre os pacientes analisados por estes autores, dois apresentavam considerável atividade da doença no período da tentativa. Linfopenia, presença

de anti-SSA/RO e ausência de anti-SSB/La foram detectados nestes pacientes, porém a relevância destes achados é desconhecida.

Alguns trabalhos descrevem alterações de comportamento, na forma de agressividade, acompanhados de depressão em pacientes suicidas portadores de LES (MACNEIL *et al.*, 1976; GOODWIN *et al.*, 1979).

ISHIKURA *et al.* (2001) observaram ideação suicida em sete (8,3%) de 84 pacientes e foram correlacionados com relações familiares problemáticas. CHIN *et al.* (1993) e WALLACE *et al.* (1997) também enfatizaram a importância do suporte familiar em pacientes com LES.

As relações familiares, apesar de não ter sido objetivo de discussão do presente estudo, mostraram-se elemento importante durante a avaliação psiquiátrica das pacientes.

## **OUTROS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS**

Outros transtornos psiquiátricos (Psicose, Bulimia e Anorexia) foram menos encontrados no presente estudo.

Psicose é definida como um distúrbio severo na percepção da realidade caracterizado por ilusões e/ou alucinações, na ausência de delírio, causando sofrimento clínico ou dano no social ou em outras áreas. Isto não é comum no LES. Há poucos estudos explorando esta complicação psiquiátrica. PEGO-REIGOSA *et al.* (2008) relataram que 11 (2,3%) de 485 pacientes com LES experimentaram pelo menos um episódio psicótico.

No presente estudo foram encontrados 1,5% das pacientes com Síndrome Psicótica. AINIALA *et al.* (2001) e AFELTRA *et al.* (2003) não encontraram em seus estudos pacientes com lúpus apresentando Psicose, porém estes resultados poderiam ser atribuídos ao pequeno tamanho da amostra (46 e 61 pacientes, respectivamente). Outros autores mostraram prevalência 2 a 5 vezes mais alta do que os autores anteriores, possivelmente por utilizarem métodos diferentes para a seleção e avaliação da população e a diversidade de etnia (BREY *et al.*, 2002; APPENZELLER *et al.*, 2008).

Todos estes argumentos nos levam a pensar em quanto é difícil estabelecer na prática diária um diagnóstico psiquiátrico preciso. Contudo, é evidente que Psicose é um achado raro em pacientes com LES.

A Síndrome Psicótica, no presente estudo, foi mais observada quanto maior o tempo de doença (LES). Ao contrário, nos achados de APPENZELLER *et al.* (2008) e PEGO-REIGOSA *et al.* (2008), a psicose foi relatada no início do curso da doença, sugerindo então que a psicose devido ao lúpus seria raramente uma complicação tardia.

Entre os transtornos alimentares, Bulimia nervosa foi mais encontrada no presente trabalho, tanto na inatividade da doença (LES) como nas fases moderada e severa. Já a Anorexia nervosa esteve presente em pacientes na fase severa da doença, sugerindo um comprometimento maior quanto mais agressiva a doença se tornou ou talvez porque nesta fase houvesse uma exigência maior do aumento de corticóides, o que poderia alterar negativamente a imagem corporal.

Entretanto, estes achados são escassos e não há como comparar com a literatura, pois ainda não há até o momento estudos sobre estes transtornos e LES.

De um modo geral, os Transtornos alimentares ocorrem predominantemente em mulheres jovens. A Anorexia nervosa tem dois picos de incidência: aos 14 e aos 17 anos (MARCHI *et al.*, 1990) com uma prevalência pontual de 0,28% e a Bulimia nervosa apresenta prevalência de 1,1% a 4,2% neste mesmo grupo (YAGER *et al.*, 2000). A associação dos transtornos alimentares com outros quadros psiquiátricos é bastante freqüente, especialmente com transtornos do humor, transtornos de ansiedade e/ou transtorno de personalidade, mesclando os seus sintomas com os da condição básica e complicando a evolução clínica (HERZOG *et al.*, 1992; SMITH *et al.*, 1992).

## 5.8 CONCLUSÕES

Transtorno psiquiátrico foi evidenciado na maioria dos casos e mais de um transtorno foi identificado na mesma paciente. Os resultados sugerem que Transtornos do Humor e de Ansiedade são frequentes no LES.

Episódio Depressivo Maior foi o Transtorno do Humor mais encontrado, ocorrendo nas diversas faixas etárias, predominando a partir dos 40 anos de idade, mais expressivo em mulheres com mais de 15 anos de doença.

Transtornos do Humor ocorreram tanto na inatividade como em qualquer fase da atividade da doença, predominando de forma significativa nas fases moderada e severa.

Portanto, pacientes com LES e doença em atividade apresentaram risco maior de desenvolver Episódio Depressivo Maior do que pacientes com doença inativa.

Os achados deste estudo confirmam a importância de identificar e tratar depressão no LES. A depressão pode exacerbar a atividade da doença e pode sugerir que tipo de tratamento efetivo para a depressão auxiliaria no acompanhamento do LES.

Entre os Transtornos de Ansiedade, Agorafobia e Transtorno de Ansiedade Generalizada tiveram maior destaque. Outros Transtornos de Ansiedade também foram identificados: Fobia Social Transtorno Obsessivo-Compulsivo, Transtorno do Estresse Pós-Traumático e Transtorno do Pânico.

A maioria dos Transtornos de Ansiedade foi encontrada a partir dos 20 anos de idade e não houve relação com o tempo de doença (LES). Podem surgir em qualquer fase da doença (ativa ou inativa), porém apresentou associação significativa com a atividade da doença.

Pacientes com LES apresentaram risco de suicídio em todas as faixas etárias estudadas e a vigilância para identificar e tratar sintomas e sinais de depressão foi considerado importante pela associação com o risco de suicídio.

A relação entre tempo de doença (LES), atividade da doença e risco de suicídio foram considerados aspectos relevantes. Quanto maior o tempo de doença e mais grave for a atividade da doença, mais evidente será o risco de suicídio. Cabendo então ao médico assistente sinalizar em tempo hábil tal problema e perceber a importância de uma equipe multidisciplinar para conduzi-lo e tratá-lo.

Psicose foi considerada manifestação rara no estudo, ocorrendo mais quanto maior foi o tempo de doença (LES), sem relação significativa com a atividade da doença. Da mesma forma, Bulimia Nervosa e Anorexia Nervosa foram transtornos psiquiátricos raros, encontrados neste estudo.

## **CAPÍTULO II**

TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E  
POLIMORFISMO GENÉTICO NO PROMOTOR – 174 G/C DO GENE DA INTERLEUCINA - 6

---

## CAPÍTULO II

### 6. TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E POLIMORFISMO GENÉTICO NO PROMOTOR – 174 G/C DO GENE DA INTERLEUCINA - 6

#### 6.1 INTRODUÇÃO

O evento imunológico inicial no LES ainda é desconhecido, notando-se que há uma diminuição de citocinas Th1 (células imune - mediadas) e aumento de citocinas Th2 (imunidade humoral). Esta doença, portanto é uma desordem autoimune caracterizada por um desequilíbrio imunológico levando a ativação da célula-B policlonal e excessiva produção de autoanticorpos patogênicos e citocinas, prejudicando o clearance de complexo imune e resposta inflamatória de múltiplos órgãos (BLAESE *et al.*, 1980; TAN *et al.*, 1980).

As citocinas são um diversificado grupo de proteínas ou glicoproteínas solúveis, secretadas por células do sistema imune com importante papel no desenvolvimento e função das respostas imune inata e adaptativa, fazendo parte de uma rede de sinalização, mediando interações entre células. Elas podem ser agrupadas em várias subfamílias: interleucinas (numeradas de IL-1 a IL-26), interferons (IFNs), fatores estimuladores de colônia (CSFs), fatores de necrose tumoral (TNFs), fatores de crescimento (TGF) e quimiocinas (HOPKINS, 2003; DUNLOP & CAMPBELL, 2000).

A IL-6 é uma citocina pleiotrópica, ou seja, multifuncional, produzida por uma variedade enorme de células e desempenha um papel central na defesa do organismo. Possui diversas funções, entre elas: participação no processo de inflamação, hematopoese, diferenciação e/ou ativação de macrófagos e células T, crescimento e diferenciação terminal das células B, além de ser um mediador essencial na resposta de fase aguda (ERSHLER & KELLER, 2000).

A expressão da IL-6 é induzida como uma resposta a estímulos inflamatórios de IL-1 e TNF- $\alpha$  (SNICK, 1990). Por sua vez, a IL-6 induz quimiocinas e aumenta o número de moléculas de adesão nas células endoteliais, colaborando na geração de respostas inflamatórias (ROMANO *et al.*, 1997). Além disso, a IL-6 também modula a expressão de genes envolvidos na progressão do ciclo celular e inibição da apoptose (LIN & KARIN, 2007).

Pacientes com LES mostram níveis mais altos desta citocina no soro comparados com controles saudáveis e níveis séricos de IL-6 são correlacionados com a atividade da doença (CHUN *et al.*, 2007; MELLOR-PITA *et al.*, 2009). Como os estudos têm demonstrado que a IL-6

tem expressão importante nos tecidos afetados em pacientes com lúpus (NÜRNBERG *et al.*, 1995), resultados preliminares do bloqueio desta interleucina revelaram uma redução na produção de auto-anticorpo e melhora significativa na atividade da doença (ILLEI *et al.*, 2010).

O promotor do gene da interleucina-6 humana está localizado numa região de 303 pb (pares de base), no cromossomo 7p21 (BOWCOCK *et al.*, 1988). O SNP, single-nucleotide polymorphisms, (-174 G>C) localizado na região promotora no sítio de início da transcrição do gene da IL-6 está associado com a produção aumentada desta citocina, sendo os altos níveis dela encontrados em homozigotos para o alelo G (FISHMAN *et al.*, 1998; CARUSO *et al.*, 2007) .

A superprodução de IL-6 em pacientes com LES pode resultar do polimorfismo genético em regiões no gene da IL-6 consideradas como tendo funções regulatórias. Foi identificado um polimorfismo de um único nucleotídeo, SNP (single-nucleotide polymorphisms) na região promotora (-174 G/C) do gene da IL-6 e estudos têm reportado que este polimorfismo afeta os níveis de expressão in vitro e in vivo desta citocina (FISHMAN *et al.*, 1998; OLIVIERI *et al.*, 2002). O polimorfismo bi-alélico G/C nesta região parece influenciar a atividade de transcrição genética (FISHMAN *et al.*, 1998). Este polimorfismo não tem sido extensivamente estudado em pacientes com lúpus e a susceptibilidade é ainda controversa (LINKER-ISRAELI *et al.*, 1999; SCHOTTE *et al.*, 2001; HRYCEK *et al.*, 2005; GUARNIZO-ZUCCARDI *et al.*, 2007; CHUA *et al.*, 2009; GODARZI *et al.*, 2011). Estudos mostram que a presença deste polimorfismo também pode predispor os achados clínicos e imunológicos distintos (SCHOTTE *et al.*, 2001).

Portanto, o objetivo do presente estudo foi investigar a associação do polimorfismo (G>C) na região -174 do gene da IL-6 com a susceptibilidade às características clínicas do LES e com os transtornos psiquiátricos e comparar com controles saudáveis.

## 6.2 METODOLOGIA

### População de estudo

Os sujeitos de nossa pesquisa foram 80 pacientes do sexo feminino com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico, recrutadas do ambulatório de Colagenoses do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, no período de janeiro de 2009 a janeiro de 2010 e 60 voluntários saudáveis.

### Coleta de dados

Os instrumentos utilizados para a coleta de dados foram:

- a) Critérios diagnósticos de LES pelo ACR (TAN *et al.*, 1982) (ANEXO B)
- b) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A)
- c) Avaliação psiquiátrica (ANEXO E)

A avaliação psiquiátrica foi realizada utilizando o Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), versão Plus (AMORIM P, 2000).

- d) Avaliação reumatológica (APÊNDICE B)

A avaliação reumatológica consistiu de: anamnese, exame físico e avaliação dos exames complementares das pacientes. Esta avaliação foi realizada pela autora.

### **Recrutamento e Procedimentos:**

A realização da coleta de dados foi realizada conforme o procedimento a seguir:

1- Pacientes com diagnóstico de LES foram recrutadas de forma consecutiva do ambulatório do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFPE.

2- Após assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A), as pacientes foram agendadas para avaliação psiquiátrica e aplicação do M.I.N.I. Plus (ANEXO E) e avaliação reumatológica (APÊNDICE B).

3- No dia agendado, os instrumentos de avaliação do item anterior foram aplicados.

4- As amostras de sangue foram coletadas e enviadas ao Laboratório de Genética, Bioquímica e Sequenciamento de DNA Prof<sup>a</sup> Tânia Falcão (LGBS) na Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) para o estudo genético.

Importante salientar que foi explicado à paciente ou acompanhante que qualquer despesa extra ou exame de sangue necessário para completar a pesquisa foi de inteira responsabilidade da pesquisadora, sem ônus financeiro para a paciente.

Um fragmento de 300 pb (pares de base) contendo o polimorfismo (-174 G>C) foi amplificado através de uma reação da cadeia de polimerase (PCR). A reação de amplificação foi preparada para um volume final de 15,0 µl contendo: 1X Gotaq® COLORLESS Master Mix (PROMEGA), 1,0 pmol de cada primer e 200 ng DNA.

As sequências dos primers utilizados foram: forward 5'-TTGTCAAGACATGCCAAAGTG-3' e reverso 5'-CTGATTGGAAACCTTATTAGG-3'. As condições de ciclagem foram de: 94°C durante 3 min, 35 ciclos de 94°C por 30 seg, anelamento de 58°C por 30 seg e 72°C por 35 seg, seguidos de uma temperatura de extensão de 72°C por 3 min. Após a amplificação, 5,0 µl do produto da PCR foram digeridos com a enzima de restrição Hsp92II para a obtenção de produtos da PCR contendo a posição -174, num volume final de 10,0 µl em banho - Maria a 37°C por 4 horas. Para -174 G/C, o tamanho do produto da PCR foi 300 bp. Depois, a separação dos fragmentos foi feita em gel de poliacrilamida a 10%. Para o alelo G foi observado duas bandas de 244 e 56 pb, e para o alelo C, duas bandas adicionais de 113 e 111 foram observadas como resultado da restrição do fragmento de 244pb. Os indivíduos foram genotipados para GG quando possuíam as bandas 244 e 56 pb; para CC quando possuíam as bandas de 113, 111 e 56 pb; e para GC quando possuíam as quatro bandas 244, 113, 111 e 56 pb.

Para a visualização dos fragmentos esperados das reações acima citadas, os produtos das PCRs foram corados com *Blue Green Loading Dye* (LGC), submetidos à eletroforese em gel de agarose a 1,5% e posteriormente expostos à luz ultravioleta. Os tamanhos dos fragmentos foram comparados com o marcador de peso molecular *ladder* 100bp (PROMEGA).

### **Análise estatística**

As distribuições genóticas, frequências alélicas e presença do gene do polimorfismo da IL-6 em pacientes com LES e controles saudáveis foram comparados utilizando o teste do Qui-Quadrado ( $\chi^2$ ). O valor de  $P < 0.05$  foi considerado significativo. Odds ratio (OR) foram calculados para a frequência genotípica e frequência alélica com um intervalo de confiança (IC) 95%.

### 6.3 RESULTADOS

A tabela 1 descreve a distribuição genotípica do polimorfismo da IL-6 promotor -174 G/C em pacientes com LES e transtornos psiquiátricos. Mesmo não havendo significância estatística entre os resultados, observa-se que as pacientes com Transtorno do Humor, Transtorno de Ansiedade e Risco de Suicídio apresentaram uma maior tendência ao genótipo G/G.

Tabela 1 – Distribuição genotípica do polimorfismo da IL-6 promotor -174 G/C em pacientes com LES e transtornos psiquiátricos.

Transtornos Psiquiátricos	G/G % (n=57)	G/C e C/C % (n=23)	$\chi^2$ (P)	OR (IC95%)
Transtorno do Humor	47,3 (27)	60,8 (14)	1.196 (0.274)	0.63 (0.26-1.56)
Transtorno de Ansiedade	54,3 (31)	60,8 (14)	0.280 (0.597)	0.80 (0.32-1.98)
Risco de Suicídio	31,5 (18)	43,4 (10)	1.020 (0.313)	0.66 (0.27-1.61)

Na tabela 2 estão as freqüências dos genótipos da IL-6 nos grupos, LES e controle.

No grupo LES: 71,25% (57/80) pacientes apresentaram o genótipo G/G, 28,75% (23/80) pacientes tinham o genótipo C/G e em nenhuma paciente foi encontrado o genótipo C/C.

No grupo controle: 60,0% (36/60) tinham o genótipo G/G, 30,0% (18/60) apresentaram C/G e 10,0% (6/60), o genótipo C/C.

As análises estatísticas mostraram diferenças significativas na distribuição do polimorfismo C/C no gene da IL-6 entre os grupos LES e controle ( $\chi^2 = 8.668$ ;  $P = 0.0032$ ).

Portanto, quando foi analisada a relação entre os dois grupos na freqüência alélica (tabela 2), também havia associação significativa na relação do alelo C ( $P = 0.0247$ ; OR = 0.5036) entre os grupos LES e controle.

Sujeitos com a variante alélica G apresentaram um risco maior para a doença LES: 1,98 (95% IC: 1.0844-3.6353).

Tabela 2 – Distribuição genotípica e frequência alélica do polimorfismo da IL-6 promotor -174 G/C em pacientes com LES e controles.

Promotor IL 6	Pacientes (LES) % (n= 80)	Controles %(n=60)	$\chi^2$ (P)	OR (95% IC)
Genótipo				
GG	71,25 (57)	60,0 (36)	Referência	
GC	28,75 (23)	30,0 (18)	0.319 (0.5723)	0.8070 (0.3832-1.6994)
CC	0 (0)	10,0 (6)	<b>8.668 (0.0032)</b>	-
Alelo				
G	85,62 (137)	75,0 (90)		1.9855 (1.0844 -3.6353)
C	14,38 (23)	25,0 (30)	<b>5.044 (0.0247)</b>	0.5036 (0.2751-0.9221)

$\chi^2$  – Qui-quadrado; Valor do P do  $\chi^2$ ; OR – odds ratio; IC – Intervalo de confiança

Quando foram analisadas a distribuição genotípica e frequências alélicas entre diferentes populações, os resultados estatísticos mostraram-se contraditórios. Comparando pacientes brasileiros com LES e controle iraniano não foi observado diferença estatística significativa (P= 0.2443). Entretanto, analisando pacientes brasileiros com LES e caucasianos portugueses houve diferença estatística significativa (P= 0.0001) (tabela 3).

Tabela 3 – Polimorfismo da IL-6 promotor -174 G/C: distribuição genotípica e frequência alélica em pacientes brasileiros, controles iranianos e controles caucasianos portugueses.

	GG % (n)	GC % (n)	CC % (n)	$\chi^2$	P	Frequência alélica G	$\chi^2$	P
LES	71,2 (57)	28,7 (23)	0 (0)	8.672 <sup>a</sup>	0.0131 <sup>a</sup>	0.8562	0.003 <sup>a</sup>	0.954 <sup>a</sup>
Iranianos	67,1 (224)	29,6 (99)	3,3 (11)	2.819 <sup>b</sup>	0.2443 <sup>b</sup>	0.8190	49.695 <sup>b</sup>	0.0001 <sup>b</sup>
Portugueses Caucasianos	33,6 (51)	54,6 (83)	11,8 (18)	33.143 <sup>c</sup>	0.0001 <sup>c</sup>	0.6080	30.284 <sup>c</sup>	0.0001 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> LES Pacientes brasileiros vs Controles brasileiros

<sup>b</sup> LES Pacientes brasileiros vs Controles iranianos (Godarzi *et al.*, 2011)

<sup>c</sup> LES Pacientes brasileiros vs Caucasianos portugueses (Santos *et al.*, 2011)

Na tabela 4 estão descritos a distribuição genotípica do polimorfismo (-174 G/C) nas pacientes com LES e as características clínicas e laboratoriais. Em relação às manifestações clínicas não houve nenhuma associação significativa, apenas um efeito “borderline” ( $\chi^2= 3.587$ ; P = 0.0582) entre LES e artrite.

Tabela 4 – Distribuição genotípica do polimorfismo da IL-6 promotor -174 G/C em pacientes com LES e características clínicas e laboratoriais

Características clínicas	Pacientes LES genótipo G/G % (n=57)	Pacientes LES com genótipos (G/C e C/C) % (n=23)	$\chi^2$ (P)	OR (95%IC)
Rash malar	61,4 (35)	31,5 (18)	2.083 (0.1490)	0.312 (0.174-1.426)
Rash discóide	36,7 (21)	39,1 (09)	0.037 (0.8483)	0.372(0.372-2.283)
Fotossensibilidade	71,9 (41)	82,6 (19)	0.997 (0.3181)	1.853(0.188-1.853)
Úlceras orais	38,6 (22)	56,5 (13)	2.140 (0.1435)	0.548(0.224-1.336)
Artrite	85,9 (49)	100 (23)	<b>3.587 (0.0582)</b>	-
Serosite	29,8 (17)	26,1 (06)	0.112 (0.7382)	1.168(0.429-3.179)
Alterações renais	49,1 (28)	47,8 (11)	0.011 (0.9164)	3.179(0.431-2.527)
Alterações hematológicas	57,8 (33)	60,8 (14)	0.060 (0.8067)	2.527(0.365-2.227)
Auto-anticorpos	91,2 (52)	86,9 (20)	0.332 (0.5643)	2.227(0.374-5.471)

$\chi^2$  – Qui-quadrado; Valor do P do  $\chi^2$ ; OR – odds ratio; IC – Intervalo de confiança

## 6.4 DISCUSSÃO

A etiologia do LES ainda é desconhecida, porém fatores ambientais e genéticos podem contribuir para o início da doença. Tem sido postulado a existência de polimorfismo genético afetando a transcrição de citocinas em regiões responsáveis pela regulação dos genes de citocinas pró-inflamatórias e este polimorfismo pode controlar o nível de inflamação.

Níveis de IL-6 encontram-se mais elevados em pacientes com LES do que em indivíduos saudáveis, especialmente em períodos de doença ativa (RIPLEY *et al.*, 2005).

Acredita-se que a super produção de IL-6 em pacientes com LES contribui para a patogênese da doença (LINKER- ISRAELI *et al.*, 1999). Estudos demonstraram que o polimorfismo no promotor -174 G/C da IL-6 poderiam contribuir para a susceptibilidade ao LES e a prevalência aumentada do alelo -174 G representaria papel patogênico importante no LES (CHUA *et al.*, 2009; HAMDY *et al.*, 2011).

Quantidades significativas de IL-6 foram descritas na urina de pacientes com nefrite lúpica (HORII *et al.*, 1993 ; PETERSON *et al.*, 1996) e no líquido cefalorraquidiano de pacientes com LES e envolvimento ativo do SNC (HIROHATA *et al.*, 1990; ALCOCER-VARELA *et al.*, 1992; JARA *et al.*, 1998).

Os estudos de SCHOTTE *et al.*(2001) não encontraram associação entre polimorfismo no promotor -174 G/C da IL-6 e lúpus neuropsiquiátrico, nefrite lúpica ou com sua severidade. O que poderia ser explicado por outros elementos regulatórios genéticos mais potentes ou produção não específica da IL-6.

Portanto o gene polimórfico pode ser um importante biomarcador para a predisposição ao LES. O estudo então desenvolvido é um estudo de caso-controle em pacientes com LES, brasileiras, especificamente de uma população do nordeste do Brasil, com a hipótese de que este polimorfismo genético poderia contribuir para a susceptibilidade ao LES ou a suas diversas manifestações clínicas e imunológicas.

Ressalta-se ainda no presente estudo que as pacientes com Transtornos do Humor e de Ansiedade e risco de suicídio apresentaram uma maior tendência ao genótipo G/C.

TERRY *et al.* (2000) demonstraram que variações adicionais junto a região do polimorfismo do promotor -174 G/C define diferentes haplotipos, que por sua vez revelaram diferentes níveis de expressão do gene.

FISHMAN *et al.*(1998) observaram que a presença do genótipo G/G e G/C resultaram no aumento do nível de IL-6 no plasma e na atividade de transcrição deste gene, quando comparados com o genótipo C/C, em pacientes com artrite crônica juvenil sistêmica. Segundo estes autores, o

alelo C seria responsável pela supressão da atividade de transcrição da IL-6. O genótipo C, homocigótico, reduzindo os níveis de IL-6 no plasma impediria o desenvolvimento da doença.

De modo semelhante, no presente estudo verificou-se a presença do genótipo C/C e alelo C mais frequentemente no grupo controle do que nas pacientes com LES, com uma diferença estatisticamente significativa, ( $P=0.0032$  e  $P=0.0247$ , respectivamente).

Estes resultados indicam que altos níveis de IL-6 no plasma poderiam ser devido à presença do genótipo G/G ou G/C, o que poderia conferir susceptibilidade para o desenvolvimento do LES.

CHUA *et al.* (2009) quando estudaram pacientes com LES e grupo controle saudável, na Malásia, observaram frequência maior do genótipo G/G nos pacientes com LES, enquanto que a presença do genótipo G/C, heterocigoto, foi significativamente mais associado ao grupo controle. Nos pacientes com LES, o alelo G foi três vezes mais frequente do que o alelo C (OR = 2.5094 IC = 1.6503-3.8158), sugerindo efeito protetor do alelo C ou talvez da interação de ambos os alelos G e C em indivíduos heterocigóticos.

Achados similares em relação ao alelo G (OR = 1.9855; IC = 1.0844 - 3.6353) foram observados, conforme demonstrados na tabela 2. Contrariamente em relação aos estudos de CHUA *et al.* (2009), os resultados divergiram em relação as frequências do genótipo C/C e alelo C. Para estes autores nenhuma associação significativa foi encontrada, enquanto que no presente trabalho as análises estatísticas mostraram diferenças significativas na distribuição do polimorfismo C/C entre os grupos LES e controle.

Semelhante a este estudo, HAMDY *et al.* (2011), acompanhando pacientes egípcios com LES e indivíduos saudáveis, observaram que a presença do genótipo G/G e alelo G foram significantes nos pacientes com LES. Contudo apesar da frequência do alelo C ter sido mais alta no grupo controle, comparado ao grupo com LES, a diferença foi insignificante.

Resultados controversos deste estudo foram encontrados quando comparados com indivíduos iranianos e caucasianos portugueses saudáveis, como se pode verificar na tabela 3, talvez devido a frequências alélicas e genotípicas diferentes em cada população.

Por outro lado, outros estudos em diferentes populações não encontraram diferenças estatísticas significativas comparando frequência alélica e genotípica entre pacientes e controles (SCHOTTE *et al.*, 2001; HUANG *et al.*, 2006; GODARZI *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2011).

A associação das características clínicas do LES com genótipo G/G vs G/C + C/C, não mostraram diferença estatística. Observou-se um efeito “borderline” com a manifestação clínica, artrite ( $\chi^2 = 3.587$ ;  $P = 0.0582$ ), característica descrita em 90,0% das pacientes. Contudo, em pacientes egípcios com LES, estudados por HAMDY *et al.* (2011), artrite (54,77%,  $P=0.04$ ) e nefrite (76,19%,  $P=0.04$ ) foram observados, semelhante aos estudos de SANTOS *et al.* (2011),

que demonstraram significância estatística para o desenvolvimento de nefrite ( $P = 0.04$ ) em caucasianos portugueses.

## 6.5 CONCLUSÕES

Este estudo apresenta evidências preliminares da associação entre polimorfismo no promotor -174 G/C da IL-6 e sua influência na susceptibilidade ao LES ou no desenvolvimento de suas diversas manifestações clínicas e imunológicas, numa população do nordeste do Brasil.

Pacientes com Transtorno do Humor, Transtorno de Ansiedade e Risco de Suicídio apresentaram uma maior tendência ao genótipo *G/G*.

Achados clínicos comparados com o genótipo *G/G* vs *G/C* + *C/C*, não revelaram diferença estatística. Há um efeito “borderline” com a presença de artrite.

Estudos clínicos adicionais em diferentes populações serão essenciais para esclarecer melhor a relação desta citocina e o risco da doença (LES).

## **AGRADECIMENTOS**

Este estudo teve suporte pela FACEPE (Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco), CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento e Tecnológico).

## **CAPÍTULO III**

TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E  
QUALIDADE DE VIDA

---

### CAPÍTULO III

## 7. TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E QUALIDADE DE VIDA

### 7.1 INTRODUÇÃO

Tradicionalmente, o conceito de qualidade de vida era delegado a filósofos e poetas. Na visão aristotélica, a essência da felicidade está na prática das virtudes e em outros bens (riqueza, beleza, inteligência e honra) (OSTENFELD, 1994).

Atualmente existe crescente interesse de médicos e pesquisadores em transformar o conceito de qualidade de vida numa medida quantitativa que possa ser usada em ensaios clínicos e modelos econômicos e que os resultados possam ser comparados entre diversas populações e até mesmo entre diferentes patologias (FADEN *et al.*, 1992; FITZPATRICK *et al.*, 1992; BOWLING *et al.*, 1995).

O termo “qualidade de vida” (QV) começou a ser empregado nos Estados Unidos após Segunda Guerra Mundial, com o objetivo de descrever o efeito gerado pela aquisição de bens materiais (tecnologia) na vida das pessoas.

Há uma variedade de termos empregados na literatura médico-social com o intuito de valorizar este parâmetro, como satisfação com a vida, autoestima, bem-estar, felicidade, saúde, valor e significado da vida, estado funcional e ajustamento (CARR *et al.*, 1996).

A OMS define o conceito de saúde como a percepção do indivíduo sobre seu bem-estar físico, mental e social, e não meramente como ausência de doença (GUYATT *et al.*, 1993). Este conceito é muito amplo e não se presta para as medidas de qualidade de vida relacionada à saúde, onde a avaliação necessita ser mais limitada, referindo-se às dimensões mais específicas e diretamente relacionadas ao estado de saúde e estado funcional (WILSON *et al.*, 1995).

Por ser o LES uma doença crônica inflamatória, alternando com fases de remissão e exacerbação pode envolver potencialmente todos os órgãos e tecidos, algumas vezes de forma irreversível. E por estas razões pode afetar diferentes aspectos da vida do paciente, levando a uma redução na qualidade de vida (DORIA *et al.*, 2004).

Nos últimos 50 anos a sobrevida dos pacientes com LES tem aumentado, porém a qualidade de vida continua a apresentar baixos índices. A avaliação da QV mostra-se então como um importante parâmetro para medirmos o impacto desta doença, pois as medidas de avaliação de

danos e de atividade da doença não consideram a perspectiva do paciente em relação à doença e à sua qualidade de vida (TOLOZA *et al.*, 2010).

Para BELASCO (2002), determinados sintomas são, para alguns pacientes, mais importantes que outros. Avaliar o que o impacto físico e psicossocial pode acarretar contribui para uma melhor compreensão e conhecimento do paciente e de suas condições de vida e de adaptação como portador de doença de evolução crônica.

As escalas de QV relacionadas à saúde medem não apenas alterações relacionadas à função física, aspectos psicológicos, sociais e funcionais, mas também refletem a percepção pelo paciente de seu estado de saúde (TESTA, 1996). A literatura descreve diferentes instrumentos de mensuração de QV (DANTAS *et al.*, 2003), que podem ser genéricos ou específicos para determinada doença.

A maioria dos instrumentos para a avaliação de QV é formada por um número de itens ou questões. Esses itens são agrupados em domínios ou dimensões. Domínios podem incluir questões sobre funções físicas, emocionais e sociais (FREIRE *et al.*, 2011).

Os instrumentos genéricos de avaliação de qualidade de vida possibilitam a avaliação simultânea de várias áreas e domínios em qualquer população e têm sido utilizados na prática clínica e em pesquisas. Dentre os muitos disponíveis, citamos o Medical Outcomes Study Short Form (SF-36) Health Survey, de fácil administração e compreensão (CICONELLI *et al.*, 1999) e que foi utilizado neste estudo.

Este instrumento foi escolhido devido ao fato de ser um instrumento confiável, testado e validado, mostrando-se útil para monitorar populações gerais e específicas, comparar o impacto de diferentes doenças e avaliar individualmente os pacientes (HAYES *et al.*, 1995).

Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a qualidade de vida das pacientes portadoras de LES, com e sem transtornos psiquiátricos através do questionário SF-36.

## 7.2 METODOLOGIA

### População de estudo

Os sujeitos de nossa pesquisa foram 113 pacientes do sexo feminino com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico, recrutadas do ambulatório de Colagenoses do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, no período de janeiro de 2009 a janeiro de 2010.

### Coleta de dados

Os instrumentos utilizados para a coleta de dados foram:

- a) Critérios diagnósticos de LES pelo ACR (TAN *et al.*, 1982). (ANEXO B)
- b) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. (APÊNDICE A)
- c) Avaliação psiquiátrica. (ANEXO E)

A avaliação psiquiátrica foi realizada utilizando o Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), versão Plus (AMORIM P, 2000).

- d) Avaliação reumatológica. (APÊNDICE B)

A avaliação reumatológica consistiu de: anamnese, exame físico e avaliação dos exames complementares das pacientes. Esta avaliação foi realizada pela autora.

- e) Aplicação do questionário de vida SF-36 (CICONELLI, *et al.*, 1999) (ANEXO D)

## **Recrutamento e Procedimentos:**

A realização da coleta de dados foi realizada conforme o procedimento a seguir:

1- Pacientes com diagnóstico de LES foram recrutadas de forma consecutiva do ambulatório do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFPE.

2- Após assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A), as pacientes foram agendadas para avaliação psiquiátrica e aplicação do M.I.N.I. Plus (ANEXO E), avaliação reumatológica (APÊNDICE B) e aplicação do SF-36 (ANEXO D).

3- No dia agendado, os instrumentos de avaliação do item anterior foram aplicados. A realização do questionário SF-36 foi feita pela assistente social (MFOF).

O SF-36 (*Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey*) é um instrumento genérico de avaliação da qualidade de vida. Trata-se de um questionário multidimensional formado por 35 itens, englobados em oito domínios: a) capacidade funcional (CF), que é avaliada a partir do desempenho de atividades diárias como, aptidão para cuidar de si, vestir-se, tomar banho, subir escadas; b) limitações por aspectos físicos (AF), indicada pelo impacto da saúde física no desempenho de atividades diárias e/ou profissionais; c) dor (DF), de acordo com o nível de dor e o impacto no desempenho das atividades diárias e/ou profissionais; d) estado geral de saúde (SG), assinalado pela percepção subjetiva do estado geral de saúde; e) vitalidade (VIT), disposição dos pacientes em realizar tarefas do cotidiano; f) aspectos sociais (AS), pelo reflexo da condição de saúde nas atividades sociais; g) aspectos emocionais (AE), pelos reflexos das condições emocionais no desempenho das atividades diárias e/ou profissionais; h) saúde mental (SM), pela escala de humor e bem-estar. Apresenta um escore final de 0 a 100, em que 0 corresponde ao pior estado geral e 100 ao melhor (CICONELLI, 1999).(ANEXO D)

## **Análise estatística**

Os dados foram compilados em média, desvio padrão e frequência do evento entre as pacientes.

A análise estatística envolveu a ANOVA não-paramétrica de Kruskall-Wallis e o teste *post hoc de Dunn*.

### 7.3 RESULTADOS

A tabela 1 apresenta a média e desvio-padrão dos escores gerais da qualidade de vida, avaliada pelo SF-36, em pacientes portadoras de LES, com e sem transtornos psiquiátricos. Verifica-se que a presença de transtornos psiquiátricos afeta de modo significativo a qualidade de vida das pacientes ( $P < 0.05$ ).

Tabela 1 – Qualidade de Vida (avaliada pelo SF-36) em pacientes com LES, com e sem Transtornos Psiquiátricos (avaliados pelo M.I.N.I.). Média (Desvio-Padrão) dos Escores Gerais

Sem Transtornos Psiquiátricos	Transtornos do Humor	Transtornos de Ansiedade	Outros Transtornos Psiquiátricos	Risco de Suicídio
N=38	N=47	N=52	N=14	N=36
57 (16)	32 (13) *	36 (11) *	39 (13) *	30 (13) *

\*  $P < 0.05$ , ANOVA Kruskal-Wallis, *post-hoc* DUNN. Todas as comparações são em relação ao grupo “Sem Transtornos Psiquiátricos”.

A figura 1 mostra a média dos escores no questionário de avaliação da qualidade de vida (SF-36) em pacientes com LES, comparando com e sem transtornos psiquiátricos.

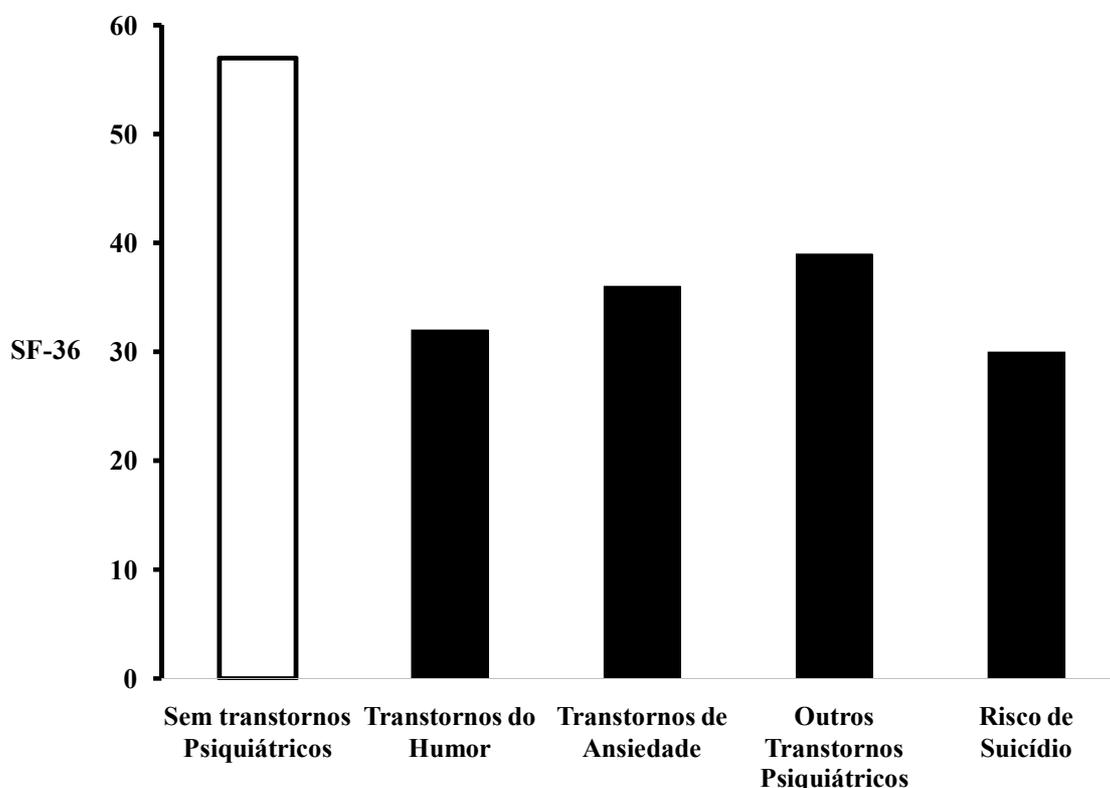


Figura 1 – Qualidade de Vida (avaliada pelo SF-36) em pacientes com LES, com e sem Transtornos Psiquiátricos (avaliados pelo M.I.N.I.). Média dos Escores no SF-36

A tabela 2 representa a média e desvio - padrão dos escores dos domínios do questionário SF-36, em pacientes portadoras de LES, com e sem transtornos psiquiátricos.

Observa-se que pacientes com LES e transtornos psiquiátricos tiveram comprometimento estatisticamente significativo em todos os transtornos, nos seguintes domínios: **Capacidade Funcional, Vitalidade e Saúde Mental** ( $p < 0.05$ ).

Os seguintes domínios: **Aspectos, Sociais e Emocionais, Estado Geral de Saúde** mostraram significância estatística nas pacientes com Transtornos do Humor e de Ansiedade e Risco de Suicídio.

Em relação ao domínio, **Aspectos Físicos** houve significância estatística nas pacientes com Transtornos do Humor e Risco de Suicídio.

Verifica-se na tabela 2 que o domínio **Dor** encontra-se bastante comprometido em todas as pacientes avaliadas, com e sem transtornos psiquiátricos.

Tabela 2 – Qualidade de Vida (avaliada pelo SF-36) em pacientes com LES, com e sem Transtornos Psiquiátricos (avaliados pelo M.I.N.I.). Média (Desvio-Padrão) dos escores dos domínios.

SF-36: Domínio	Sem Transtornos Psiquiátricos n=38	Transtornos do Humor n=47	Transtornos de Ansiedade n=52	Outros Transtornos Psiquiátricos n=14	Risco de Suicídio n=36
Capacidade Funcional	72 (29)	47 (34) *	44 (31) *	40 (25) *	42 (31) *
Aspectos Físicos	48 (48)	20 (39) *	32 (45)	25 (42)	18 (38) *
Dor	22 (18)	17 (20)	17 (19)	16 (13)	14 (16)
Estado Geral de Saúde	53 (26)	39 (28) *	38 (26) *	44 (31)	37 (27) *
Vitalidade	64 (25)	38 (22) *	41 (26) *	48 (23) *	37 (23) *
Aspectos Sociais	70 (34)	40 (30) *	45 (34) *	51 (31)	39 (31) *
Aspectos Emocionais	58 (46)	16 (33) *	22 (39) *	36 (44)	14 (31) *
Saúde Mental	69 (22)	41 (19) *	47 (21) *	49 (22) *	41 (17) *

\*  $P < 0.05$ , ANOVA Kruskal-Wallis, post-hoc DUNN. Todas as comparações são em relação ao grupo "Sem Transtornos Psiquiátricos".

## 7.4 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstra que diversas alterações no SF-36 estão associadas com transtornos psiquiátricos em pacientes com LES. Alterações no SF-36, particularmente no que se refere à saúde mental também foram observadas nos estudos de HANLY *et al.*(2011).

Vários estudos revelaram que, em pessoas com LES, a QV é prejudicada em diferentes domínios, em comparação com a população em geral (ARCHENHOLTZ *et al.*, 1999; McELHONE *et al.*, 2006; THUMBOO *et al.*, 2007).

E como tão bem afirmaram os estudos de REIS *et al.*( 2010), o prejuízo da QV se deve às alterações físicas e emocionais ocasionadas pelo processo patológico, onde os domínios estão inter-relacionados, uma vez que o ser humano é um todo indivisível e holístico. As próprias participantes relataram que as limitações mais significativas comprometendo o relacionamento com seus companheiros e familiares incluíam dor, fadiga, estresse, diminuição da autoestima, alteração da autoimagem, diminuição da libido, incapacidade física, uso de medicamentos, necessidade de apoio de outras pessoas e dificuldades financeiras.

Essas mulheres descrevem sua QV familiar e sua QV conjugal como afetadas. São mulheres jovens, em idade reprodutiva que apresentam oscilações em suas relações afetivas junto aos seus pares nas diferentes fases da doença (REIS *et al.*, 2010). Nesta mesma linha de investigação, destacam-se os estudos de GIKOVATE (1999) que aponta as dificuldades das pessoas que convivem com pessoas com LES (companheiro, filhos e outros familiares).

Quando as mulheres recebem o diagnóstico de LES, este sempre é um motivo de aflição, especialmente entre as mais jovens, por ocorrer em uma fase produtiva e crucial de sua vida, momento de estabilizarem seus relacionamentos, constituir família ou escolherem uma carreira (PANOPALIS *et al.*, 2006).

Os resultados deste estudo destacam a importância de uma assistência multiprofissional e interdisciplinar para o acompanhamento desta doença. Os diversos domínios comparados com pacientes portadoras de LES sem transtornos psiquiátricos revelaram escores baixos de qualidade de vida. Isto pode ser justificado por se tratar então de uma doença crônica, com limitações decorrentes do tratamento, do desgaste e do sofrimento desta doença. Na realidade, os domínios parecem inter-relacionados afetando a qualidade de vida em seus diversos aspectos.

CRUZ (2003) observou que as mulheres com LES reconheciam a doença como de evolução crônica e acentuavam a difícil rotina de exames, consultas, medicamentos e internações. Porém o que as deixavam mais ansiosas eram os momentos de novas adaptações decorrentes da doença e quando se conscientizavam da vulnerabilidade frente às fases ativas desta. As

dificuldades para o enfrentamento de situações difíceis, geralmente estariam associadas ao aumento do sofrimento psicológico e, conseqüentemente, uma pior QV.

No presente estudo não foram analisadas as fases de atividade da doença (LES) em relação à qualidade de vida (SF-36), até porque o propósito deste estudo foi avaliar a qualidade de vida das pacientes com LES, com e sem transtornos psiquiátricos.

Para DORIA *et al.*(2004), a piora na qualidade de vida não pareceu depender diretamente da severidade da doença ou dano permanente. O comprometimento físico e/ou dor articular crônica poderia levar ao desenvolvimento de ansiedade e/ou sintomas depressivos, prejudicando a QV.

Em contrapartida, os resultados dos estudos de REIS *et al.*(2010) revelam que percepção de QV de mulheres adultas com LES em atividade intensa é pior do que a QV daquelas que apresentam doença sem atividade, além de mostrarem significância estatística nos domínios físico, psicológico e ambiental.

RINALDI *et al.*(2004) ao examinarem a QV de mulheres italianas em uma coorte de 126 pacientes com a doença e 96 controles saudáveis, encontraram que os componentes mental e físico revelaram-se reduzidos apenas nas pacientes com doença ativa. Assim também, nos estudos de BENITHA *et al.*(2007) todos os domínios de QV mostraram-se significativamente piores no grupo com LES e quando a doença estava em atividade.

Enquanto que os resultados de McELHONE *et al.*(2006) apresentaram resultados divergentes dos estudos anteriores, onde constataram pior QV em pacientes com LES, mesmo sem associação com atividade da doença ou dano.

No que diz respeito ao domínio **Dor**, mesmo não havendo significância estatística nos resultados apresentados, pode-se observar o “efeito piso”. As pacientes com e sem transtornos psiquiátricos apresentaram pontuação muito baixa neste domínio, ou seja, a presença da dor, independente de ter ou não transtorno psiquiátrico já sinalizou uma má qualidade de vida.

## 7.5 CONCLUSÕES

A percepção de QV pelas mulheres adultas com LES avaliada neste estudo, em todos os domínios do SF-36, mostrou-se afetada quando em associação com os diversos transtornos psiquiátricos.

Os domínios: **Capacidade Funcional, Vitalidade e Saúde Mental** foram afetadas de forma significativa em mulheres portadoras de LES, que apresentavam os diversos transtornos psiquiátricos analisados.

A **Dor** compromete a QV das mulheres portadoras de LES com ou sem transtornos psiquiátricos.

No acompanhamento das pacientes que vivenciam o LES, a avaliação da qualidade de vida pode ser tão importante quanto às medidas de avaliação de morbidade e mortalidade na prática clínica.

A promoção da saúde dessas pacientes não pode estar na responsabilidade de um único profissional, mas exige a inclusão de outros profissionais da saúde para atender as necessidades dentro e fora do ambiente hospitalar.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados da literatura através de uma revisão sistemática confirmaram que comorbidades psiquiátricas são muito frequentes no LES, principalmente Transtornos do Humor e de Ansiedade.

Os achados deste estudo reforçam a hipótese de que mais de uma forma de transtorno psiquiátrico frequentemente poderá ocorrer em um mesmo paciente.

Para a avaliação psiquiátrica das pacientes com LES é indispensável à participação do psiquiatra, que deverá utilizar entrevista estruturada para o diagnóstico psiquiátrico, de acordo com o DSM-IV.

Pacientes com LES apresentam maior risco de suicídio e este transtorno em geral não se manifesta isoladamente, significando que a vigilância para identificar e tratar sintomas e sinais de outros transtornos psiquiátricos, especialmente depressão é de fundamental importância.

O envolvimento do SNC acrescenta um risco adicional importante, que não pode ser subestimado diante de uma doença imprevisível e ameaçadora a vida.

Estressores psicológicos associados ao LES podem aumentar o risco de desenvolver depressão e ansiedade.

Não há ainda um consenso uniforme entre a atividade da doença e os diversos problemas mentais na literatura. Entretanto o presente estudo mostrou que a relação entre tempo de doença (LES), atividade da doença e risco de suicídio foram considerados aspectos relevantes. Associação entre atividade da doença e os Transtornos do Humor e de Ansiedade apresentaram resultados significativos.

Como pacientes com LES frequentemente visitam seu médico-reumatologista, este representa papel primordial para identificar e facilitar o tratamento de problemas psiquiátricos.

Comorbidades psiquiátricas são mais frequentes em pacientes com LES, quando as relações familiares são problemáticas.

A ideação suicida está relacionada a ambos, vulnerabilidade biológica e o estresse psicossocial, fato que deveria revestir-se de total atenção pelo reumatologista diante de pacientes com LES.

Em pacientes com LES, psicose é uma manifestação psiquiátrica rara. O acompanhamento na fase de atividade da doença (LES) parece diminuir as chances de alguma recidiva deste transtorno.

O polimorfismo no promotor -174 *G/C* do gene da IL-6 parece influenciar diretamente na susceptibilidade ou desenvolvimento de características clínicas no LES e presença de Transtornos Psiquiátricos.

Os estudos da qualidade de vida das pacientes com LES, o impacto de sua doença e de seu tratamento estão sendo cada vez mais reconhecidos como tópicos de pesquisa tanto em estudos clínicos e epidemiológicos.

## 9. PERSPECTIVAS FUTURAS

Estudos futuros são necessários para analisar se a depressão está associada com atividade do lúpus ou se é uma reação psicológica ao estresse de uma doença crônica.

Há necessidade de estudos futuros sobre o impacto dos diversos Transtornos do Humor e de Ansiedade em pacientes com LES.

Outros métodos de avaliação como questionários de autopreenchimento são necessários para ajudar a identificar pacientes com Transtornos de Humor e/ou Ansiedade que não conseguem relatar seus sintomas e iniciar tratamento adequado para aliviar o sofrimento psicológico.

Estudos futuros são necessários para acrescentar avaliações do curso clínico de sintomas obsessivos / compulsivos em pacientes com LES e averiguar o possível impacto de depressão nos sintomas relacionados ao TOC.

Avaliar a associação entre qualidade de vida pelo questionário SF-36 e atividade da doença (LES).

Estudos futuros são importantes para avaliar a possível associação entre a presença do polimorfismo do promotor -174 G/C do gene da IL-6 e a susceptibilidade ao LES no que diz respeito às características clínicas, principalmente: artrite, nefrite e transtornos psiquiátricos.

Finalmente, é imprescindível a proposta de um programa de interdisciplinaridade (terapêutico interdisciplinar) – Psiquiatria/ Reumatologia.

## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACR Ad Hoc committee on neuropsychiatric lupus nomenclature case definitions for neuropsychiatric syndrome in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 42: p. 599-608, 1999.

ADAMS, S.G.; DAMMERS, P.M.; SAIA, T.L. *et al.* Stress, depression, and anxiety predict average symptom severity and daily symptom fluctuation in systemic lupus erythematosus. **J Behav Med**. 17: 459-77, 1994.

AFELTRA, A; GARZIA, P; MITTERHOFER, A.P. *et al.* Neuropsychiatric lupus syndromes: relationship with antiphospholipid antibodies. **Neurology**. v. 61, p. 108-10, 2003.

AINIALA, H.; LOUKKOLA, J.; PELTOLA, J. *et al.* The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. **Neurology** v. 57, p. 496-500, 2001.

ALARCON-SEGOVIA, D. *et al.* Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases in 1.177 lupus patients from the GLADEL cohort. **Arthritis Rheum** 52: 1138-1147, 2005.

ALCOCER-VARELA, J.; ALEMAN-HOEY, D.; ALARCON-SEGOVIA, D. Interleukin-1 and interleukin-6 activities are increased in the cerebrospinal fluid of patients with CNS lupus erythematosus and correlate with local late T-cell activation markers. **Lupus**. 1: 111-7, 1992.

AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Rev Bras Psiquiatria**. v. 22 (3): 106-15, 2000.

APPENZELLER, S.; COSTALLAT, L.T.L. Comprometimento primário do sistema nervoso central no lúpus eritematoso sistêmico. **Rev Bras Reumatol**. v. 43, p. 20-5, 2003.

APPENZELLER, S.; CENDES, F.; COSTALLAT, L.T.L. Acute psychosis in systemic lupus erythematosus. **Rheumatol Int**. 28: 237-243, 2008.

ARAÚJO, G.R.B. De “lupus” et homine; contribuições a um espaço de atuação do psiquiatra em Hospital Geral. Rio de Janeiro. [Dissertação de Mestrado] – Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1989.

ARCHENHOLTZ, B.; BURCKHARDT, C.S.; SEGESTEN, K. Quality of life of women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis: domains of importance and dissatisfaction. **Qual Life Res**. 8(5): 406-11, 1999.

AYACHE, D.C.G.; COSTA, I.P. Alterações da Personalidade no LES. **Rev Bras Reumatol.** 45: 313–318, 2005.

BACHEN, E.A.; CHESNEY, M.A.; CRISWELL, L.A. Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.** 61 (6): 822-829, 2009.

BELASCO, A.G.S. Qualidade de vida dos cuidadores de pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise. 2002. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 2002.

BENITHA, R.; TIKLY, M. Functional disability and health - related quality of life in South Africans with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. **Clin Rheumatol.** 26(1): 24-9, 2007.

BLAESE, R.M.; GRAYSON, J.; STEINBERG, A.D. Increased lupus globulin secreting cells in the blood of patients with active systemic lupus erythematosus. **Am J Med.** 69: 345-50, 1980.

BOMBARDIER, C.; GLADMAN, D.D.; UROWITZ, M.B. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. **Arthritis Rheum.** 35: 630–40, 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.** Editora Roca, São Paulo, p.: 25-33, 2000.

BOWCOCK, A.M.; KIDD, J.R.; LATHROP, G.M. *et al.* The human “interferon beta 2/ hepatocyte stimulating factor/ interleukin 6” gene: DNA polymorphism studies and localization to chromosome 7p21. **Genomics,** 3:8-16, 1988.

BOWLING, A.; BRAZIER, J. Quality of life in social science and medicine. **Soc Sci Med.** 41: 1337-1338; 1995.

BREY, R.L.; HOLLIDAY, S.L.; SAKLAD, A.R. *et al.* Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. **Neurology.** 58 (8): 1214 -20, 2002.

CARR, A.J. A patient-centred approach to evaluation and treatment in rheumatoid arthritis: the development of a clinical tool to measure patient-perceived handicap. **Br J Rheumatol.** 35(10): 921-32, 1996.

CARUSO, C.; BALISTRERI, C.R.; CRIVELLO, A. *et al.* The genetics of innate immunity and inflammation in ageing, age-related diseases and longevity. **In: PAWELEC, G.** Immunosenescence, Landes Bioscience and Springer Science, Austin, TX 78701, United States, 154–173, 2007.

CASTRO AA, CLARK OAC, ATALLAH AN. Optimal search strategy for clinical trials in the Latin American and Caribbean Health Science Literature Database (LILACS database): Update. **Med J/Rev Paul Med.** 117:3:138-9, 1992.

CHIN, C.N.; CHEONG, I.; KONG, N. Psychiatric disorder in Malaysians with systemic lupus erythematosus. **Lupus.** 2: 329-32, 1993.

CHUA, K.H.; KEE, B.P.; TAN, S.Y. *et al.* Interleukin-6 promoter polymorphisms (-174 G/C) in Malaysian patients with systemic lupus erythematosus. **Braz J Med Biol Res.** 42: 551-555, 2009.

CHUN, H.Y.; CHUNG, J.W.; KIM, H.A. *et al.* Cytokine IL-6 and IL-10 as biomarkers in systemic lupus erythematosus. **J Clin Immunol** 27:461-466, 2007.

CHUNG, H.W.; SEO, J.S.; HUR, S.E. *et al.* Association of interleukin-6 promoter variant with bone mineral density in pre-menopausal women. **J Hum Genet.** 48:243-8, 2003.

CICONELLI, R.M.; FERRAZ, M.B.; SANTOS, W. *et al.* Tradução para língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Rev Bras Reumatol.** 39(3): 143-50, 1999.

CRUZ BP. Estrutura do vivido: análise do relato de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico [dissertação]. São Paulo: Departamento de Nefrologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo; 2003.

Da COSTA, D.D. *et al.* The role of stress in functional disability among women with systemic lupus erythematosus: A prospective study. **Arthritis Care Res** 12: 112-9, 1999.

DANTAS, R.A.S.; SAWADA, N.O.; MALERBO, M.B. Pesquisas sobre qualidade de vida: uma revisão da produção científica das Universidades Públicas do Estado de São Paulo. **Rev. Latino-am. Enfermagem**, v.11, n. 4, p. 532-538, jul./ago. 2003.

DSM-IV-TR: MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS. 4a. Ed. American Psychiatric Association; Washington D.C. 2003.

DICKERSIN, K.; SCHERER, R.; LEFEBVRE, C. Identifying relevant studies for systematic reviews - Systematic Reviews **BMJ.** 309: 1286-91, 1994.

DOBKIN, P.L.; FORTIN, P.R.; JOSEPH, L. *et al.* Psychosocial contributors to mental and physical health in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Care Res.** 11(1): 23-31, 1998.

DOBKIN, P.L.; COSTA, D.; FORTIN, P.R. *et al.* Living with lupus: a prospective pan – Canadian study. **J Rheumatol.** 28(11): 2442 – 8, 2001.

DORIA, A.; RINALDI, S.; ERMANI, M. *et al.* Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. II. Role of clinical, immunological and psychological determinants. **Rheumatology**. 43: 1580-1586; 2004.

DUNLOP, R.J.; CAMPBELL, C.W. Cytokines and Advanced Cancer. **J of P. and Symp. Manag.** 20:214-232, 2000.

ERSHLER, W.B.; KELLER, E.T. Age-associated increased interleukin -6 gene expression, late-life diseases, and frailty. **Annu. Rev. Med.** 51, 245–270, 2000.

FADEN, R.; LEPLÉGE, A. Assessing quality of life. Moral implications for clinical practice. **Med Care.** 30 (Suppl): MS 166-175, 1992.

FISHMAN, D.; FAULDS, G.; JEFFERY, R. *et al.* The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL- 6 levels, and ver association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. **J Clin Invest** 102:1369–1376, 1998.

FITZPATRICK, R.; FLETCHER, A.; GORE, B. *et al.* Quality of life measures in health care. I. Applications and issues in assessment. **Br Med J.** 305: 1074-1077, 1992.

FREIRE, E.A.M.; SOUTO, L.M., CICONELLI, R.M. Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. **Rev Bras Reumatol.** 51(1): 70-80, 2011.

FUNDAÇÃO IBGE. Censo demográfico: 1979. Rio de Janeiro, 1972 (8º Recenseamento Geral do Brasil, 1990)

GIKOVATE F. Reflexões sobre o feminino. Entendendo a mulher ... além da paciente. São Paulo: Lemos Editorial, 1999.

GINZLER, E.M.; DIAMOND, H.S.; WEINER, M.; SCHLESINGER, M.; *et al.* A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. I. Entry variables as predictors of prognosis. **Arthritis and Rheum.** v. 25, p. 601-11, 1982.

GLADMAN, D.; IBAÑEZ, D.; UROWITZ, M. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. **J Rheum.** 29: 288-291, 2002.

GODARZI, E.M.; SARVESTANI, E.K.; AFLAKI, E. *et al.* Interleukin - 6 gene polymorphism in Iranian patients with systemic lupus erythematosus. **Clin Rheumatol.** 30: 179-184, 2011.

GOODWIN, J.M.; GOODWIN, J.S.; KELLNER, R. Psychiatric symptoms in disliked medical patients. **JAMA.** 241: 1117-20, 1979.

GUARNIZO-ZUCCARDI, P.; LOPEZ, Y.; GIRALDO, M. *et al.* Cytokine gene polymorphisms in Colombian patients with systemic lupus erythematosus. **Tissue Antigens.** 70: 376–382, 2007.

GUYATT, G.H.; FEENY, D.H.; PATRICK, D.L. Measuring health-related quality of life. **Ann Intern Med.** 118 (8): 622-9, 1993.

HAMDY, E.; AFIFY, R.A.A.; KAMAL, A. *et al.* IL-6 promoter polymorphism (-174G/C) and systemic lupus erythematosus. **Comp Clin Pathol.** 20:1-8, 2011.

HANLY, J.G. Neuropsychiatric lupus. **Curr Rheumatol Rep.** v. 3, p. 205-12, 2001

HANLY, J.G.; McCURDY, G.; FOUGERE, L.; DOUGLAS, J.A.; THOMPSON, K. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. **J Rheumatol.** v. 31, p. 2156-62, 2004.

HANLY, J.G.; KUTZNETSOVA, A.; FISK, J.D. Psychopathology of Lupus and Neuroimaging. **In:** Wallace DJ, Hanh BH (eds). **Dubois' Lupus Erythematosus.** Vol I, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins p. 747-774, 2007.

HANLY, J.G.; UROWITZ, M.B.; SU, L. Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis** 69:529-535, 2010.

HANLY, J.G.; UROWITZ, M.B.; JACKSON, D. *et al.* SF-36 summary and subscale scores are reliable outcomes of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis.** 70(6): 961-7, 2011.

HARRIS, E.C.; BARRACLOUGH, B.M. Suicide as an outcome for medical disorders. **Medicine.** 73: 281-96, 1994.

HAY, E.M.; BLACK, D.; HUDDY, A. *et al.* Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.** 35: 776-782, 1992.

HAYES, V.; MORRIS, J.; WOLFE, C. *et al.* The SF-36 Health Survey Questionnaire: Is it suitable for use with older adults? **Age and Ageing** 24: 120-125, 1995.

HEBRA F, KAPOS M. On diseases of the skin, including the exanthemata, vol 4. Tay W, trans, Fraggé CH, ed. London: New Sydenham Society 1866-1880, 1874.

HERZOG, D.B.; KELLER, M.D.; SACKS, N.R. *et al.* Psychiatric comorbidity in treatment-seeking anorexics and bulimics. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.** 31(5): 810-8, 1992.

HIROHATA, S.; MIYAMOTO, T. Elevated levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid from patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. **Arthritis Rheum.** 33: 644-9, 1990.

HIROHATA, S.; TANIMOTO, K.; ITO, K. Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-6 activity in patients with vasculitides and central nervous system involvement. **Clin Immunol Immunopathol.** 66: 225-9, 1993.

HOCHBERG, M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.** v. 40, n. 9, p. 17-25, 1997.

HOPKINS, S.J. The pathophysiological role of cytokines. **Legal Medicine.** 5: S45-S57, 2003.

HORII, Y.; IWANO, M.; HIRATA, E *et al.* Role of interleukin-6 in the progression of mesangial proliferative glomerulonephritis. **Kidney Int** 39(Suppl.): S71-S75, 1993.

HRYCEK, A.; SIEKIERA, U.; CIESLIK, P. *et al.* HLA- DRB1 and –DQB1 alleles and gene polymorphisms of selected cytokines in systemic lupus erythematosus. **Rheumatol Int.** 26: 1 – 6, 2005.

HUANG, C.M.; HUO, A.P.; TSAI, C.H. *et al.* Lack of association of interleukin-6 and interleukin-8 gene polymorphisms in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. **J Clin Lab Anal.** 20: 255–259,2006.

IBGE. Indicadores sociais mínimos. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/indicadoresminimos> Acessado 10/07/2009.

ILLEI, G.G.; SHIROTA, Y.; YARBORO, C.H., *et al.* Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. **Arthritis Rheum** 62:542–552, 2010.

ISHIKURA, R.; MORIMOTO, N.; TANAKA K. Factors associated with anxiety, depression and suicide ideation in female outpatients with SLE in Japan. **Clin Rheumatol.** 20: 394–400, 2001.

IVERSON, G.L.; ANDERSON, K.W.; McCracken, L.M. Research methods for investigating causal relations between SLE disease variables and psychiatric symptomatology. **Lupus.** v. 4: 249-54, 1995.

IVERSON, G.L.; SAWYER, D.C.; McCracken, L.M.; KOZORA, E. Assessing depression in systemic lupus erythematosus: determining reliable change. **Lupus.** 10:266-71, 2001.

IVERSON G. Screening for depression in systemic lupus erythematosus with the British Columbia Major Depression. **Psychol Rec.** 90: 1091 – 1096, 2002.

JADAD AR. *Control Clin Trials* 17(1):1-12, 1996.

JARA, L.J.; IRIGOYEN, L.; ORTIZ, M.J. *et al.* Prolactin and interleukin-6 in neuropsychiatric lupus erythematosus. **Clin Rheumatol** 17: 110-4, 1998.

JARPA, E.; BABUL, M.; CALDERÓN, J. *et al.* Common mental disorders and psychological distress in systemic lupus erythematosus are not associated with disease activity. **Lupus**. 20, 58 - 66, 2011.

JOYCE, K.; BERKEBILE, C.; HASTINGS, C. *et al.* Health status and disease activity in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Care Res.** 2: 65-9, 1989.

KARASSA, F.B.; MAGLIANO, M.; ISENBERG, D.A. Suicide attempts in patients with systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis.** 62: 58-60, 2003.

KARASZ, A.; OUELLETTE, S.C. Role strain and psychological well-being in women with systemic lupus erythematosus. **Women Health.** 23: 41-57, 1995.

KLINEFELTER, H.F.; WINKENWERDER, W.L.; BLEDSOE, T. Single daily dose prednisone therapy. **JAMA** 241: 2.721-3, 1979.

KOZORA, E.; ARCINIEGAS, D.B.; ZHANG, L. *et al.* Neuropsychological patterns in systemic lupus erythematosus patients with depression. **Arthritis Research & Therapy** v. 9, n. 3: 1-10, 2007.

LAHITA, R.G. Gender and LES. **In:** LAHITA, R.G. (Ed.). Systemic lupus erythematosus. 4 Ed. New York: Academic Press. p. 205-208, 2004.

LAM, G.K.; PETRI, M. Assessment of systemic lupus erythematosus. **Clin. Exp. Rheumatol.**, v. 23, n. 5, suppl. 39, p. S120-132, Sep./Oct. 2005.

LERITZ, E.; BRANDT, J.; MINOR, M. *et al.* Neuropsychological functioning and its relationship to antiphospholipid antibodies in patients with Systemic Lupus Erythematosus. **J Clin Exp Neurops.** v. 24, p. 527-33, 2002.

LEWIS, D.A.; SMITH, R.E. Steroid-induced psychiatric syndromes: a report of 14 cases and a review of the literature. **J Affect Disord.** 5: 319-32, 1983.

LIM, L. *et al.* Psychiatric and neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. **Q J Med** 66: 27-38, 1988.

LIM, L.C.; LEE, T.E.; BOEY, M.L. Psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus in Singapore. A cross-cultural comparison. **Br J Psychiatry.** 159: 520-3, 1991.

LIN, W.W.; KARIN, M. A cytokine - mediated link between innate immunity, inflammation and cancer. **J. Clin. Invest.** 117, 1175–1183, 2007.

LINKER-ISRAELI, M.; WALLACE, D.J.; PREHN, J. *et al.* Association of IL-6 gene alleles with systemic lupus erythematosus (SLE) and with elevated IL-6 expression. **Genes Immun.** 1:45–52, 1999.

LOPEZ-LONGO, F.J.; CARO, N.; ALMOGUERA, M.I. *et al.* Cerebral hypoperfusion detected by SPECT in patients with systemic lupus erythematosus is related to clinical activity and cumulative tissue damage. **Lupus** 12: 813-9, 2003.

MACGOWAN, J.R.; ELLIS, S.; GRIFFITHS, M.; ISENBERG, D.A. Retrospective analysis of outcome in a cohort of patients with lupus nephritis treated between 1977 and 1999. **Rheumatology (Oxford)**. 41(9):981-7, 2002.

MACNEIL, A.; GRENNAN, D.M.; WARD, D. *et al.* Psychiatric problems in systemic lupus erythematosus. **Br J Psychiatry**. 128: 442-5, 1976.

MAES, M.B.E.; BONACCORSO, S.; HUNSEL, F.V. *et al.* 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 Psych Scand**. v. 98, p. 328-35, 1998.

MARCHI, M.; COHEN, P. Early childhood eating behaviors and adolescent eating disorders. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**. 29:112-7, 1990.

MASSARDO, L.; MARTINEZ, M.E.; JACOBELLI, S. *et al.* Survival of Chilean patients with systemic lupus erythematosus. **Semin Arthritis Rheum** 24: 1-11, 1994.

MATSUKAWA, Y.; SAWADA, S.; HAYAMA, T. *et al.* Suicide in patients with systemic lupus erythematosus: a clinical analysis of seven suicidal patients. **Lupus**. 3: 31-35, 1994.

MATUS, S.; BURGOS, P.V.; BRAVO-ZEHNDER, M. *et al.* Antiribosomal-P autoantibodies from psychiatric lupus target a novel neuronal surface protein causing calcium influx and apoptosis. **J Exp Med**. 204: 3221-3234, 2007.

McELHONE, K.; ABBOTT, J.; THE, L.S. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. **Lupus**. 15(10): 633-43, 2006.

McKINLEY, P.S.; OUELLETTE, S.C.; WINKEL, G.H. The contributions of disease activity, sleep patterns, and depression to fatigue in systemic lupus erythematosus: a proposed model. **Arthritis Rheum** 826-34, 1995.

MELLOR-PITA, S.; CITORES, M.J.; CASTEJON, R. *et al.* Monocytes and T lymphocytes contribute to a predominance of interleukin 6 and interleukin 10 in systemic lupus erythematosus. **Cytometry B Clin Cytom**. 76B:261–270, 2009.

MIGUEL FILHO, E.C. Alterações Psicopatológicas no Lúpus Eritematoso Sistêmico. São Paulo, 1992. [Tese de Doutorado] – Universidade de São Paulo.

MIGUEL, E.C.; PEREIRA, R.M.; PEREIRA, C.A. *et al.* Psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: Clinical features, symptoms, and signs of central nervous system activity in 43 patients. **Medicine**. 73: 224-32, 1994.

MIKDASHI, J.; HANDWERGER, B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. **Rheumatology (Oxford)**. v. 43, p. 1555-60, 2004.

MITSIKOSTAS, D.D.; SFIKAKIS, P.P.; GOADSBY, P.J. A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth. **Brain**. v. 127, p. 1200-9, 2004.

MORAN, M.; DUBESTER, S. Connective Tissue diseases. **In: STOUDEMIRE, A.; FOGEL, B.S. Psychiatric Care of the Medical Patient**. New York, Oxford University Press, p.: 739-45, 1993.

MOREIRA, M.D.; MELLO FILHO, J. Psicoimunologia hoje. **In: MELLO FILHO, J. Psicossomática hoje**. Porto Alegre, Artmed, p.: 119-5, 1992.

MOSES, N. *et al.* Prevalence and correlates of perceived unmet needs of people with systemic lupus erythematosus. **Patient Educ. Couns** v. 57, n.1, p. 30 – 8, 2005.

NERY, F.G.; BORBA, E.F.; LOTUFO NETO, F. Influência do estresse psicossocial no lúpus eritematoso sistêmico. **Rev. Bras. Reumatol.** v. 44, n. 5, p. 355-361, set./out. 2004.

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. **Compr Psychiatry** 48:14-9, 2007.

NERY, F.G.; BORBA, E.F.; VIANA, V.S.T. *et al.* Prevalence of depressive and anxiety disorders in systemic lupus erythematosus and their association with anti-ribosomal P antibodies. **Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**. 32: 695–700, 2008.

NIVED, O.; STURFED, G.; LIANG, M.H.; DE PABLO, P. The ACR nomenclature for CNS lupus revisited. **Lupus**. v. 12, p. 872-6, 2003.

NÜRNBERG, W.; HAAS, N.; SCHADENDORF, D. *et al.* Interleukin - 6 expression in the skin of patients with lupus erythematosus. **Exp Dermatol**. 4: 52–57, 1995.

OKAMOTO, H.; KATSUMATA, Y.; NISHIMURA, K.; KAMATANI, N. Interferon-inducible protein 10/CXCL10 is increased in the cerebrospinal fluid of patients with central nervous system lupus. **Arthritis Rheum**. 50: 3731–2, 2004.

OLIVIERI, F.; BONAFE, M.; CAVALLONE, L. *et al.* The -174 C/G locus affects in vitro/in vivo IL-6 production during aging. **Exp Gerontol.** 37(2-3):309, 2002.

OMDAL, R.; HUSBY, G.; MELLGREN, S.I. Mental health status in systemic lupus erythematosus. **Scand J Rheumatol** 24:142-5, 1995.

OSLER W. The visceral lesions of the erythema group. **Br J Dermatol** 12: 227-245, 1900.

OSTENFELD, E. Aristotle on the good life and quality of life. **In:** Nordenfelt, L. editor. Concepts and measurement of quality of life in health care. Dordrecht: Kluwer 19 – 34, 1994.

PANOPALIS, P.; CLARKE, A.E. Quality of life in systemic lupus erythematosus. **Clin Dev Immunol.** 13(2-4): 321-4, 2006.

PAYKEL, E.S. The evolution of life events research in psychiatry. **J Affect Disord.** 62: 141-9, 2001.

PEGO-REIGOSA, J.M.; ISENBERG, D.A. Psychosis due to systemic lupus erythematosus: characteristics and long-term, outcome of this rare manifestation of the disease. **Rheumatology.** 47: 1498-1502, 2008.

PETRI, M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. **Best Pract Rev Clin Rheumatol.** 16: 847-58, 2002.

PHILIP EJ, LINDNER H, LEDERMAN L. Relationship of illness perceptions with depression among individuals diagnosed with lupus. **Depression and Anxiety** 26: 575 – 582, 2009.

PIGOTT, T.A.; L'HEUREUX, F.; DUBBERT, B. *et al.* Obsessive-Compulsive disorder : comorbid conditions. **J Clin Psychiatry.** 55 (suppl 10) : 15-32, 1994.

PISTINER, M.; WALLACE, D.J.; NESSIM, S. *et al.* Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. **Semin Arthritis Rheum** 21(1):55-64, 1991.

PONS-ESTEL, B.A.; CATOGGIO, L.J.; CARDIEL, M.H.; *et al.* The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1.214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among “Hispanics”. **Medicine (Baltimore).** 83: 1-17, 2004.

PURANDARE, K.N.; WAGLE, A.C.; PARKER, S.R.; Psychiatric morbidity in patients with systemic lupus erythematosus. **Q J Med.** 92: 283-6,1999.

RASMUSSEN, S.A.; EISEN, J.L. The epidemiology and differential diagnosis of Obsessive-Compulsive Disorder. **J Clin Psychiatry**. 55(suppl 10): 5-14, 1994.

RAUCH SL. Neuroimaging in OCD: clinical implications CNS. **Spectrums** 3: 26-29, 1998.

RAVINDRAN, A.V.; MATHESON, K.; GRIFFITHS, J. *et al.* Stress, coping, uplifts and quality of life in subtypes of depression: a conceptual frame and emerging data. **J Affect Disord**. 71: 121-30, 2002.

REIS, M.G.; COSTA, I.P. Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no Centro-Oeste do Brasil. **Rev Bras Reumatol**. 50(4): 408-22, 2010.

RICHTER, M.A.; COX, B.J.; DIRENFELD, D.M. A comparison of three assessment instruments for Obsessive-Compulsive symptoms. **J Behav Ther Exp. Psychiatry**. 25: 143-147, 1994.

RINALDI, S.; DORIA, A.; SALAFFI, M. *et al.* Health - related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. I. Relationship between physical and mental dimension and impact of age. **Rheumatology**. 3(12): 1574-9, 2004.

RIPLEY, B.J.; GONÇALVES, B.; ISENBERG, D.A. *et al.* Raised levels of interleukin 6 in systemic lupus erythematosus correlate with anaemia. **Ann Rheum Dis**. 64(6): 849-53, 2005.

ROJAS-SERRANO, J.; CARDIEL, M.H. Lupus patients in an emergency unit. Causes of consultation, hospitalization and outcome. A cohort study. **Lupus**, v.9, n.8, p. 601-602, 2000.

ROMANO, M.; SIRONI, M.; TONIATTI, C. *et al.* Role of IL - 6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leucocyte recruitment. **Immunity** 6:315-325, 1997.

ROY, A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and suicidal behavior in depression. **Biol Psychiatry** 32: 812-16, 1992.

SABBADINI, M.G.; MANFREDI, A.A.; BOZZOLO, E. *et al.* Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus patients without overt neuropsychiatric manifestations. **Lupus**. 8: 11- 9, 1999.

SANTOS, C.T.; SEBASTIANI, R.W. Acompanhamento psicológico à pessoa portadora de doenças crônicas. In: ANGERAMI-CAMON, V.A. (Org.). E a psicologia entrou no hospital... 3. Ed. São Paulo: Pioneira. 3: 147-176, 2001.

SANTOS, M.J.; FERNANDES, D.; CAPELA, S. *et al.* Interleukin-6 promoter polymorphism -174 G/C is associated with nephritis in Portuguese Caucasian systemic lupus erythematosus patients. **Clin Rheumatol**. 30: 409-413, 2011.

SATO, E.L.; BONFÁ ED.; COSTALLAT, L.T.L. *et al.* Consenso Brasileiro para o tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Rev Bras Reumatol** v. 42, p. 362-36, 2002.

SAXENA S, BRODY L, SCHWARTZ JM. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. **Br J Psychiatry Suppl** 35: 26-37, 1998.

SCHATTNER, E. *et al.* Depression in Systemic Lupus Erythematosus: The Key Role of Illness Intrusiveness and Concealment of Symptoms. **Psychiatry** 73(4): 329-340, 2010.

SCHLESSER, M.A.; WINOKUR, G.; SHERMAN, B.M. Genetic subtypes of unipolar primary depressive illness distinguished by hypothalamicpituitaryadrenal axis activity. **Lancet** 1: 739-41, 1979.

SCHOTTE H, *et al.* Interleukin-6 promoter polymorphism (-174 G/C) in Caucasian German patients with systemic lupus erythematosus. **Rheumatology (Oxford)**, 40: 393-400, 2001.

SEGUI, J. *et al.* Psychiatric and psychosocial disorders in patients with Systemic Lupus Erythematosus: a longitudinal study of active and inactive stages of the disease. **Lupus** 9(8): 584-8, 2000.

SERGENT, J.S.; LOCKSHIN, M.D.; KLEMPNER, M.S.; LIPSKY, B.A. Central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. Therapy and prognosis. **Am J Med.** v. 58, p. 644-54, 1975.

SHAPIRO, H.S. Psychopathology in the patient with lupus. **In:** Wallace, D.J. e Hahn, B.H. Dubois' Lupus erythematosus. Philadelphia: Linpicott Williams & Wilkins. 739 -774, 2002.

SHELINE, Y.I. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. **Biol Psychiatry.** 54:338-52, 2003.

SHORTALL, E.; ISENBERG, D.; NEWMAN, S.P. Factors associated with mood and mood disorders in SLE. **Lupus** 4: 272-9, 1995.

SIBLEY, J.T.; OLSZYNSKI, W.P.; DECOTEAU, W.E.; *et al.* The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol.** 19: 47-52, 1992.

SLATTERY, M.J.; DUBBERT, B.K.; ALLEN, A.J. *et al.* Prevalence of Obsessive-Compulsive Disorder in patients with Systemic Lupus Erythematosus. **J Clin Psychiatry.** 65: 301-306, 2004.

SMITH, C.; STEINER, H. Psychopathology in anorexia nervosa and depression. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.** 31(5): 841-6, 1992.

SNICK,J. Interleukin 6: an overview. **Annu Rev Immunol**, 8:253-278, 1990.

SOARES, J.C.; MANN, J.J. The anatomy of mood disorders: review of structural neuroimaging studies. **Biol Psychiatry**. 41: 86-106, 1997.

STOLL, T.; GORDON, C.; SEIFERT, B. *et al.* Consistency and validity of patient administered assessment of quality of life by the MOS SF-36; its association with disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol**. 24: 1608-14, 1997.

STOLL, T.; KAUER, Y.; BUCHI, S. *et al.* Prediction of depression in Systemic Lupus Erythematosus patients using SF-36 Mental Health scores. **Rheumatology (Oxford)**. 40: 695-698, 2001.

SUTCLIFFE, N. *et al.* The association of socio-economic status, race, psychosocial factors and outcome in patients with systemic lupus erythematosus. **Rheumatology (OXFORD)**. v. 38, n. 11, p. 1130 – 7, 1999.

SWEDO, S.E.; RAPOPORT, J.L. Phenomenology and differential diagnosis. **In:** Rapoport J L. ed. Obsessive- Compulsive Disorder in Children and Adolescents, Washington, DC: American Psychiatric Press. 13-22, 1989.

TAN P.L.; PANG G.T.; CULLINANE G.; WILSON J.D. Immunoglobulin- secreting cells in SLE: correlation with disease activity. **J Rheumatol**. 7: 807-13, 1980.

TAN, E. M.; COHEN A.S.; FRIES J.F. *et al.* The 1982 Revised Criteria for the Classification of SLE. **Arthritis and Rheumatism**. 25: 1271-1277, 1982.

TERRY, C.F; LOUKACI, V.; GREEN, F.R. Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin-6 transcriptional regulation. **J Biol Chem**. 275: 18138-44, 2000.

TESTA, M.A. The medical outcomes study. **JAMA**. 275(14): 1083; [author reply] 1084-5, 1996.

The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. **Arthritis Rheum** 599- 608, 1992.

THUMBOO, J.; STRAND, V. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: an update. **Ann Acad Med Singapore**. 36(2):115-22, 2007.

TOLOZA, S.M.; JOLLY, M.; ALARCÓN, G.S. Quality-of-Life Measurements in Multiethnic Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Cross-Cultural Issues. **Curr Rheumatol Rep**. 12(4): 237 - 49, 2010.

TRYSBERG, E.; CARLSTEN, H.; TARKOWSKI, A. Intrathecal cytokines in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. **Lupus**. 9: 498-503, 2000.

URIBE AG, VILA LM, MCGWIN G, SANCHEZ ML. *et al.* The systemic lupus activity measure-revised, the Mexican systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol** . 31(10):1934-40, 2004.

UROWITZ, M.B.; BOOKMAN, A.A.M.; KOEHLER, B.E. *et al.* The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. **Am J Med**. 60: 221–225, 1976.

VADACCA, M.; BUZZULINI, F.; RIGON, A. *et al.* Neuropsychiatric lupus erythematosus. **Reumatismo**. v. 58, p. 177-86, 2006.

VERLI, F.D.; CHERUBINI, C.K.; SOUZA, M.A.L. Lupus Eritematoso: uma abordagem estomatológica. **Rev. Bras. Patol. Oral**. v.3, n.1, p. 26 – 31, 2004.

WALLACE, D.J. The role of stress and trauma in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. **Semin Arthritis Rheum**. 16: 153-7, 1987.

WARD, M.M. *et al.* Psychosocial correlates of morbidity in women with systemic lúpus erythematosus. **J Rheumatol** 26: 2153-8, 1999.

WARD, M.M.; MARX, A.S.; BARRY, N.N. Psychological distress and changes in the activity of systemic lupus erythematosus. **Rheumatology**. 41: 184 – 188, 2002.

WATERLOO, K.; OMDAL, R.; HUSBY, G.; MELLGREN, S.I. Emotional status in systemic lupus erythematosus. Scandanavian **J Rheumatol**. 27: 410-14, 1998.

WEKKING, E.M.; VINGERHOETS, A.J.; van DAM, A.P. *et al.* Daily stressors and systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis--first findings. **Psychother Psychosom**. 55(2-4):108-13, 1991.

WILSON, I.B.; KAPLAN, S. Clinical practice and patients health status: how are the two related? **Med Care**. 33 (4 Suppl): AS209-14; 1995.

YAGER, J.; ANDERSEN, A.; DEVLIN, M. *et al.* Pratices guideline for the treatment of patients with eating disorders. Second edition. **In:** American Psychiatric Association pratices guidelines for treatment of psychiatric disorders: compendium 2000. 1<sup>st</sup> edition. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2000.

ZANDMAN-GODDARD, G.; CHAPMAN, J.; SHOENFELD, Y. Autantibodies involved in neuropsychiatric SLE and antiphospholipid syndrome. **Semin Arthritis Rheum**. 36: 297-315, 2007.

ZORILLA, E.P.; LUBORSKY, L.; McKAY, J.R. *et al.* The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. **Brain Behav Immun.** 15: 199-226, 2001.

## **ANEXOS E APÊNDICES**

---

# ANEXOS

---

**Anexo A** - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde/Universidade Federal de Pernambuco (CCS/UFPE).

**Anexo B** - Critérios de Classificação do LES (ACR, 1997)

**Anexo C** - SLEDAI-2K Modificado

**Anexo D** – Questionário de qualidade de vida SF- 36

**Anexo E** – Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)

**Anexo F**- Comprovante de envio do artigo original para a Revista Brasileira de Reumatologia

**ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde/Universidade Federal de Pernambuco (CCS/UFPE)**

2ª VIA



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
Comitê de Ética em Pesquisa**

Of. Nº. 011/2011 - CEP/CCS

Recife, 03 de maio de 2011

Registro do SISNEP FR – 224519

CAAE – 0290.0.172.000-08

Registro CEP/CCS/UFPE Nº 299/08

**Título: “Lúpus eritematoso sistêmico e comorbidade psiquiátrica”**

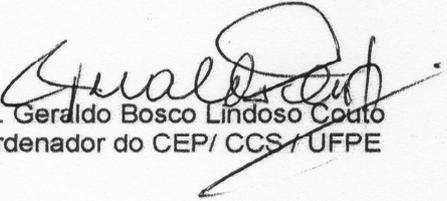
Pesquisador Responsável: Nadja Maria Jorge Asano

Senhora Pesquisadora:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 10 de dezembro de 2008.

Ressaltamos que o pesquisador responsável deverá apresentar relatório anual da pesquisa.

Atenciosamente

  
Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto  
Coordenador do CEP/CCS/UFPE

A

Doutoranda Nadja Maria Jorge Asano

Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento – CCS/UFPE

## ANEXO B - Critérios de Classificação do LES (ACR, 1997)

## CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DO LES (ACR, 1997)

	SIM NÃO	
1. Rash malar		
2. Lesão cutânea crônica (discóide)		
3. Fotossensibilidade		
4. Úlceras orais/nasofaríngeas		
5. Artrite não erosiva		
6. Pleurite/pericardite		
7. Acometimento renal – proteinúria > 0,5g ou cilindros celulares		
8. Convulsão/psicose		
9. Alterações hematológicas – anemia hemolítica com reticulocitose e/ou leucopenia < 4.000 e/ou linfopenia < 1.500 e/ou plaquetopenia <100.000 em 2 ou mais ocasiões		
10. Alterações imunológicas – anti-DNA e/ou anti-Sm e/ou anticorpo antifosfolípídios (anticardiolipina, anticoagulante lúpico ou falsa sorologia VDRL)		
11. AAN positivo, na ausência de uso de drogas indutoras		
<b>Escore total</b>		

## ANEXO C - SLEDAI-2K Modificado

## SLEDAI-2K Modificado

PESO	DESCRIÇÃO	DEFINIÇÃO
8	Convulsão	Início recente. Excluindo causas metabólicas, infecciosas ou por drogas.
8	Psicose	Habilidade alterada de realizar atividades normais devido à grave distúrbio na percepção da realidade. Inclui alucinações, incoerência, perda significativa de associações, conteúdo inadequado do pensamento, pensamento ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Exclui uremia e drogas.
8	S. cerebral orgânica	Função mental alterada com prejuízo da orientação, memória ou outra função intelectual, com início e flutuações súbitas. Inclui alteração do nível de consciência com diminuição da capacidade de concentração e incapacidade de sustentar atenção no meio-ambiente associado a 2 dos seguintes: distúrbios persecutórios, discurso incoerente, insônia ou sonolência diurna, atividade psicomotora aumentada ou diminuída. Excluir causas infecciosas, metabólicas ou drogas.
8	Distúrbio visual	Alterações retinianas do LES. Inclui corpos citóides, hemorragia retiniana, exsudato seroso ou hemorragia na coróide, neurite ótica. Excluir hipertensão, infecção e drogas.
8	Alteração de par craniano	Início de neuropatia sensorial ou motora
8	Cefaléia lúpica	Cefaléia intensa e persistente podendo ser tipo enxaqueca, mas tem que ser resistente ao uso de narcóticos.
8	AVC	AVC novo. Exclui aterosclerose.
8	Vasculite	Ulceração, gangrena, nódulos em dedos, infartos periungueais, hemorragias pontuais, biópsia ou arteriografia comprovando vasculite.
4	Artrite	Mais de 2 articulações com dor e flogose.
4	Miosite	Fraqueza/ dor muscular proximal associado a aumento de CK-T/ aldolase ou ENMG ou biópsia muscular.
4	Cilindrúria	Granular hemático ou celular de hemácias
4	Hematúria	> 5 hemácias/ cp. Excluir infecção, nefrolitíase ou outra causa.
4	Piúria	> 5 leucócitos/ cp. Excluir infecção.
4	Proteinúria	> 0.5 mg/ 24 hs (independente de início recente ou recorrência).
2	Nova erupção cutânea	Erupção cutânea nova ou recorrente com sinais de inflamação.
2	Alopécia	Início recente ou recorrência de queda de cabelo anormal difusa ou localizada.
2	Úlcera mucosa	Início recente ou recorrência de úlceras orais ou nasais.
2	Pleurite	Dor torácica pleurítica com atrito ou derrame pleural ou espessamento pleural.
2	Pericardite	Dor pericárdica com mais um dos seguintes: derrame, atrito ou ECG, ou ECO.
1	Febre	> 38° C. Excluir infecção.
1	Trombocitopenia	< 100.000 plaquetas/ mm <sup>3</sup>
1	Leucopenia	< 3.000 leucócitos/ mm <sup>3</sup> . Excluir drogas.

Score Total: \_\_\_\_\_ / 101

ANEXO D - Questionário de qualidade de vida SF- 36

versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36 - CDOF http://www.cdof.com.br/testes13.htm



[Página Principal](#)

## Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

### QUESTÕES

1- Em geral você diria que sua saúde é:  
Excelente(5.0); Muito Boa(4.4) ;Boa(3.4) ; Ruim(2.0) ;Muito Ruim(1.0)

2- Comparada há um ano, como você classificaria sua saúde em geral, agora?  
Muito Melhor(1); Um Pouco Melhor(2); Quase a Mesma(3); Um Pouco Pior(4); Muito Pior(5)

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. De acordo com a sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, muita dificuldade	Sim, um pouco de dificuldade	Sem dificuldade
a) Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes intensos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 Km	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas no seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades?	1	2

### RESPOSTAS

Colocar abaixo os valores correspondentes a cada questão. No final peça para calcular. (ex: valor 4.4 significa 4,6)

Pontos \_\_\_\_\_

Pontos \_\_\_\_\_

a)Pontos \_\_\_\_\_

b)Pontos \_\_\_\_\_

c)Pontos \_\_\_\_\_

d)Pontos \_\_\_\_\_

e)Pontos \_\_\_\_\_

f)Pontos \_\_\_\_\_

g)Pontos \_\_\_\_\_

h)Pontos \_\_\_\_\_

i)Pontos \_\_\_\_\_

j)Pontos \_\_\_\_\_

a)Pontos \_\_\_\_\_

b)Pontos \_\_\_\_\_

c)Pontos \_\_\_\_\_

d)Pontos \_\_\_\_\_

de 4
17/2/2009 19:27

d) Teve dificuldade de executar seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra)?	1	2
--	---	---

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que dedicava-se ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma(5); Ligeiramente(4); Moderadamente(3); Bastante(2); Extremamente (1)

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas? Nenhuma(6.0); Muito Leve(5.4); Leve(4.2); Moderada(3.1); Grave(2.0); Muito Grave(1.0)

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma(1); Um pouco(2); Moderadamente(3); Bastante(4); Extremamente(5)

::: Interpretação para pontuar:

A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7 Se 7 = 1 e se 8 = 1, o valor da questão é (6)

Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 1, o valor da questão é (5)

Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 2, o valor da questão é (4)

Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (3)

Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 4, o valor da questão é (2)

Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (1) Se a questão 7 não for respondida, o escore da questão 8 passa a ser o seguinte: Se a resposta for (1), a pontuação será (6)

Se a resposta for (2), a pontuação será (4.75)

Se a resposta for (3), a pontuação será (3.5)

Se a resposta for (4), a pontuação será (2.25)

Se a resposta for (5), a pontuação será (1.0)

9- Para cada questão abaixo, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Sempre	A maior parte do tempo	Boa parte do tempo	As vezes	Poucas vezes	Nunca
a) Por quanto tempo você se sente cheio de vigor, força, e animado?	6	5	4	4	2	1
b) Por quanto tempo se sente nervosa(o)?	1	2	3	4	5	6
c) Por quanto tempo se sente tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Por quanto tempo se sente calmo ou tranquilo?	6	5	4	4	2	1
e) Por quanto tempo se sente com muita energia?	6	5	4	4	2	1
f) Por quanto tempo se sente desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Por quanto tempo se sente esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Por quanto tempo se sente uma pessoa feliz?	6	5	4	4	2	1
i) Por quanto tempo se sente cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, por quanto tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Sempre(1); A maior parte do tempo (2); Boa parte do tempo (3); Poucas vezes(4); Nunca(5)

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5

b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheça	5	4	3	2	1
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	5	4	3	2	1

**PONTUAÇÃO DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA**  
Fase 1: Ponderação dos dados

::: Valor total obtido nas questões correspondentes :::

CALCULE

::: Após calcular passe para a fase 2 abaixo:::

**Fase 2: Cálculo do Raw Scale**

Nesta fase você irá transformar o valor das questões anteriores em notas de 8 domínios que variam de 0 (zero) a 100 (cem), onde 0 = pior e 100 = melhor para cada domínio. É chamado de raw scale porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida.

Domínio:

- Capacidade funcional
  - Limitação por aspectos físicos
  - Dor
  - Estado geral de saúde
  - Vitalidade
  - Aspectos sociais
  - Aspectos emocionais
  - Saúde mental

Para isso você deverá aplicar a seguinte fórmula para o cálculo de cada domínio:

Domínio:

$\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{Limite inferior} \times 100$   
Variação (Score Range)

Na fórmula, os valores de limite inferior e variação (Score Range) são fixos e estão estipulados na tabela abaixo.

Domínio	Pontuação das questões correspondidas	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07 + 08	2	10
Estado geral de saúde	01 + 11	5	20
Vitalidade	09 (somente os itens a + e + g + i)	4	20
Aspectos sociais	06 + 10	2	8
Limitação por aspectos emocionais	05	3	3
Saúde mental	09 (somente os itens b + c + d + f + h)	5	25

Exemplos de cálculos:

- Capacidade funcional: (ver tabela)

Domínio:  $\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100$

Variação (Score Range)

Capacidade funcional:  $\frac{21 - 10 \times 100}{20} = 55$

O valor para o domínio capacidade funcional é 55, em uma escala que varia de 0 a 100, onde o zero é o pior estado e cem é o melhor.

- Dor (ver tabela) - Verificar a pontuação obtida nas questões 07 e 08; por exemplo: 5,4 e 4, portanto somando-se as duas, teremos: 9,4

- Aplicar fórmula: Domínio:  $\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$

Dor:  $\frac{9,4 - 2 \times 100}{10} = 74$

O valor obtido para o domínio dor é 74, numa escala que varia de 0 a 100, onde zero é o pior estado e cem é o melhor.

Assim, você deverá fazer o cálculo para os outros domínios, obtendo oito notas no final, que serão mantidas separadamente, não se podendo soma-las e fazer uma média.

Obs.: A questão número 02 não faz parte do cálculo de nenhum domínio, sendo utilizada somente para se avaliar o quanto o indivíduo está melhor ou pior comparado a um ano atrás. Se algum item não for respondido, você poderá considerar a questão se esta tiver sido respondida em 50% dos seus itens.

Adaptado de:

<http://listas.cev.org.br>

## ANEXO E - Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)

### MINI 5.0.0/ Versão Brasileira/ DSM – IV /Atual

Nome do (a) entrevistado(a):  
 Data de nascimento:  
 Nome do (a) entrevistador(a):  
 Data da entrevista:

Número do protocolo:  
 Hora de início da entrevista:  
 Hora do fim da entrevista:  
 Duração total da entrevista:

	MÓDULOS	PERÍODO EXPLORADO	CRITÉRIOS PREENCHIDOS
A	EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (EDM)	Atual (2 semanas)	<input type="checkbox"/>
		Recorrente	<input type="checkbox"/>
	EDM COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS (opcional)	Atual (2 semanas)	<input type="checkbox"/>
B	TRANSTORNO DISTÍMICO	Atual (Últimos 2 anos)	<input type="checkbox"/>
		Passado	<input type="checkbox"/>
C	RISCO DE SUICÍDIO	Atual (Último mês)	<input type="checkbox"/>
D	EPISÓDIO MANÍACO	Atual	<input type="checkbox"/>
		Passado	<input type="checkbox"/>
	EPISÓDIO HIPOMANÍACO	Atual	<input type="checkbox"/>
E	TRANSTORNO DE PÂNICO	Passado	<input type="checkbox"/>
		Vida inteira	<input type="checkbox"/>
F	AGORAFOBIA	Atual	<input type="checkbox"/>
G	FOBIA SOCIAL	Atual (Último mês)	<input type="checkbox"/>
H	TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO (TOC)	Atual (Último mês)	<input type="checkbox"/>
I	TRANSTORNO DE ESTRESSE POS-TRAUMÁTICO	Atual (Último mês)	<input type="checkbox"/>
J	DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL	(Últimos 12 meses)	<input type="checkbox"/>
	ABUSO DE ÁLCOOL	(Últimos 12 meses)	<input type="checkbox"/>
K	DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIA (Não álcool)	(Últimos 12 meses)	<input type="checkbox"/>
	ABUSO DE SUBSTÂNCIA (Não álcool)	(Últimos 12 meses)	<input type="checkbox"/>
L	SÍNDROME PSICÓTICA	Vida inteira	<input type="checkbox"/>
		Atual	<input type="checkbox"/>
	TRANSTORNO DO HUMOR COM CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS	Vida inteira	<input type="checkbox"/>
M	ANOREXIA NERVOSA	Atual (Últimos 3 meses)	<input type="checkbox"/>
N	BULIMIA NERVOSA	Atual (Últimos 3 meses)	<input type="checkbox"/>
	ANOREXIA NERVOSA, TIPO COMPULSÃO, PERIÓDICA PURGATIVO	Atual	<input type="checkbox"/>
O	TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA	Atual (Últimos 6 meses)	<input type="checkbox"/>
P	TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTI-SOCIAL	Vida inteira	<input type="checkbox"/>

**ANEXO F - Comprovante de envio do artigo original para a Revista Brasileira de Reumatologia**

São Paulo, quinta-feira, 29 de setembro de 2011

Ilmo(a) Sr.(a)  
Prof(a), Dr(a) NADJA MARIA JORGE ASANO

Referente ao código de fluxo: 530  
Classificação: Artigo de Revisão

Informamos que recebemos o manuscrito COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DOS ÚLTIMOS DEZ ANOS será enviado para apreciação dos revisores para possível publicação na Revista Brasileira de Reumatologia. Por favor, para qualquer comunicação futura sobre o referido manuscrito cite o número de referência apresentado acima.

Obrigado por submeter seu trabalho a(o) Revista Brasileira de Reumatologia.

Atenciosamente,

Paulo Louzada Jr e Max Victor Carioca  
Editores(Publishers)

# APÊNDICES

---

**Apêndice A** – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

**Apêndice B** – Ficha de registro de dados

**Apêndice C** – Artigo:

**COMORBIDADES PSQUIÁTRICAS EM PACIENTES COM LÚPUS  
ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DOS  
ÚLTIMOS DEZ ANOS**

**Apêndice D** – Artigo:

**INTERLEUKIN-6 PROMOTER POLYMORPHISMS -174 G/C IN  
BRAZILIAN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS**

## APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

*Título da Pesquisa: “LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E COMORBIDADE PSQUIÁTRICA”*

*Pesquisadora Responsável: Nadja Maria Jorge Asano*

*Telefones: (81) 2126-3575 / (81) 87662698*

*Local do Estudo: Ambulatório de Reumatologia e de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da UFPE*

*Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, s/n Cidade Universitária  
Universidade Federal de Pernambuco - Hospital das Clínicas  
1º andar - CEP 50.670-901 - Recife-PE*

Prezada Senhora,

Gostaríamos de convidá-la a participar como voluntária desta pesquisa realizada no ambulatório de reumatologia e de psiquiatria do Hospital das Clínicas, através de fichas, escalas de avaliação e exames laboratoriais, para estudar a doença: LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO e as manifestações psiquiátricas relacionadas à esta doença .

As manifestações psiquiátricas podem estar presentes no Lúpus Eritematoso Sistêmico em qualquer fase da doença e necessita de acompanhamento e tratamento especializado.

*Descrição do estudo:* Neste estudo, nós vamos preencher uma ficha para cada paciente contendo identificação do paciente, perguntas sobre início e duração da doença, quais foram os exames que levaram ao diagnóstico, quais são as medicações usadas e se há outras doenças associadas. A paciente será agendada pela pesquisadora em dia fora da consulta programada no ambulatório de Reumatologia para participar de uma entrevista no ambulatório de Reumatologia, uma avaliação no ambulatório de Psiquiatria (neste mesmo dia) e coleta de exames de sangue e de urina. A avaliação em reumatologia durará em torno de 40 minutos e a avaliação psiquiatria durará em torno de 40 minutos.

*Riscos:* Os possíveis riscos que este tipo de estudo pode trazer são: constrangimento (durante as respostas das questões da entrevista) e desconforto (devido à duração das perguntas e coleta de sangue). Porém, as perguntas poderão ser interrompidas no momento em que a senhora desejar.

*Benefícios:* Este estudo proporcionará grandes benefícios aos seus participantes, pois através das fichas de avaliação, a paciente poderá ser beneficiada com um diagnóstico mais inicial das manifestações psiquiátricas decorrentes do Lúpus Eritematoso Sistêmico recebendo as devidas orientações e futuros encaminhamentos para a avaliação e tratamento específico no ambulatório de psiquiatria do Hospital das Clínicas caso seja necessário.

*Sigilo:* Esclarecemos que será garantido o sigilo do nome do participante. Apenas os pesquisadores terão acesso aos termos de consentimento e resultados.

*Participação Voluntária:* A participação é voluntária, ou seja, a senhora não receberá nenhum tipo de pagamento para participar desta pesquisa. O dinheiro gasto com o transporte, para ir à universidade e participar dos testes, será ressarcido em espécie, imediatamente a sua despesa.

A sra. tem o direito de ser mantida atualizada sobre os resultados parciais da pesquisa, e caso seja solicitado, daremos todas as informações que solicitar.

Nós nos comprometemos a utilizar os dados coletados somente para pesquisa e os resultados serão veiculados através de artigos científicos em revistas especializadas e/ou em encontros científicos e congressos, sem nunca tornar possível sua identificação. As fotos do procedimento serão tratadas de forma a garantir o sigilo da sua identidade, utilizando para isso uma tarja preta no rosto.

Se a senhora concordar em colaborar voluntariamente com a pesquisa e se não tiver nenhuma dúvida, gostaríamos que assinasse este termo. Mesmo assinando, a senhora poderá recusar e/ou retirar o consentimento de participar da pesquisa a qualquer momento *sem prejuízo para ambas as partes*.

**PARA OBTER INFORMAÇÕES ADICIONAIS**

Você receberá uma cópia deste termo no qual consta o telefone da pesquisadora responsável, podendo tirar suas dúvidas a respeito do projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento. Pesquisadora responsável: Nadja Maria Jorge Asano (NOME COMPLETO) Telefone (81) 3441-2698/ (81) 8766-2698 (INCLUSIVE PARA LIGAÇÕES A COBRAR).

**DECLARAÇÃO DO VOLUNTÁRIO**

Acredito ter sido suficientemente informada a respeito do que li ou do que foi lido para mim, descrevendo o estudo: **LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E COMORBIDADE PSIQUIÁTRICA**

Ficaram claros quais são os propósitos, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos, benefícios e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Autorizo a utilização de minhas fotos para análise dos dados. Estou ciente de que minha identificação, que ficará reservada e caso seja necessária a divulgação da fotografia, esta apresentará uma tarja preta em meu rosto, evitando desta forma a minha identificação.

Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso aos resultados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo. Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Assinaturas:

Voluntário: \_\_\_\_\_

Testemunhas: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Pesquisador: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_



**APÊNDICE B - Ficha de registro de dados****FICHA DO PROTOCOLO****LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E COMORBIDADE PSIQUIÁTRICA****IDENTIFICAÇÃO**

Nome: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_\_

Idade atual: \_\_\_\_\_

Naturalidade: \_\_\_\_\_ Procedência: \_\_\_\_\_

Nível de instrução:     Analfabeto  
                                Ensino fundamental I     Completo     Incompleto  
                                Ensino fundamental II  
                                Ensino médio  
                                Superior  
                                Pós-Graduação  
                                Mestrado  
                                Doutorado

Estado civil:         Casado  
                                Solteiro  
                                Viúvo  
                                Separado

Religião : \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_

Qual a renda média da família? \_\_\_\_\_ salários mínimos

Idade de início da doença: \_\_\_\_\_

Tempo de doença: \_\_\_\_\_

Comorbidades:

- Diabetes mellitus
- Hipertensão arterial sistêmica
- Tabagismo
- Cardiopatia
- Distúrbios pulmonares
- Alcoolismo
- Outros

Medicações:

- Corticóide            Qual: \_\_\_\_\_            Dose: \_\_\_\_\_
- Cloroquina/Hidroxicloroquina            Dose: \_\_\_\_\_
- Imunossupressor    Qual: \_\_\_\_\_            Dose: \_\_\_\_\_
- Pulsoterapia        Qual o esquema: \_\_\_\_\_

## Avaliação clínica-laboratorial

## A- Diagnóstico de LES (critérios do ACR)

- |   |                                     |                                     |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 1. Rash malar<br>(eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares poupando as pregas nasolabiais)   | <input type="checkbox"/> <b>Sim</b> | <input type="checkbox"/> <b>Não</b> |
| 2. Rash discóide<br>(placas eritematosas elevadas c/ escamas ceratóticas aderentes e cicatrizes atróficas podem ocorrer nas lesões antigas)   | <input type="checkbox"/> <b>Sim</b> | <input type="checkbox"/> <b>Não</b> |
| 3. Fotossensibilidade   | <input type="checkbox"/> <b>Sim</b> | <input type="checkbox"/> <b>Não</b> |
| 4. Úlceras orais<br>(úlceras oral ou nasofaríngea, geralmente indolor)  | <input type="checkbox"/> <b>Sim</b> | <input type="checkbox"/> <b>Não</b> |
| 5. Artrite não-erosiva<br>(sinais de inflamação envolvendo duas ou mais articulações periféricas)   | <input type="checkbox"/> <b>Sim</b> | <input type="checkbox"/> <b>Não</b> |
| 6. Doença renal<br>Proteinúria persistente > de 500mg/ dia ou proteinúria ou cilindrúria<br>(de hemácias, hemoglobina, granulares, tubulares ou mistas)   | <input type="checkbox"/> <b>Sim</b> | <input type="checkbox"/> <b>Não</b> |
| 7. Convulsões ou Psicose  | <input type="checkbox"/> <b>Sim</b> | <input type="checkbox"/> <b>Não</b> |
| 8. Pleurite ou Pericardite  | <input type="checkbox"/> <b>Sim</b> | <input type="checkbox"/> <b>Não</b> |
| 9. Anemia hemolítica, leucopenia<br>( $< 4.000/mm^3$ em duas ocasiões), linfopenia ( $< 1.500/mm^3$ em duas ocasiões) ou trombocitopenia<br>( $< 100.000/mm^3$ na ausência de drogas)   | <input type="checkbox"/> <b>Sim</b> | <input type="checkbox"/> <b>Não</b> |
| 10. Anticorpo Anti-DNA ou<br>Anticorpo Anti-Sm ou Sorologia falso positiva para sífilis por no mínimo 6 meses ou Anticorpo<br>Anti-fosfolípídio positivo (uma concentração sérica anormal de anticorpos anti-cardiolipina Ig G<br>ou Ig M ou anticoagulante lúpico com método-padrão) | <input type="checkbox"/> <b>Sim</b> | <input type="checkbox"/> <b>Não</b> |
| 11. Teste de Anticorpo Antinuclear com fluorescência positiva (FAN positivo) em<br>qualquer momento na ausência de drogas   | <input type="checkbox"/> <b>Sim</b> | <input type="checkbox"/> <b>Não</b> |

**SOMA DO NÚMERO DE CRITÉRIOS:** \_\_\_\_\_

**APÊNDICE C - Artigo de revisão sistemática da literatura****Título:****COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS EM PACIENTES COM LÚPUS  
ERITEMATOSO SISTÊMICO:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DOS ÚLTIMOS DEZ ANOS****Title:****PSYCHIATRIC COMORBITIES AMONG PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS  
ERYTHEMATOSUS: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LAST TEN YEARS****Título curto:****COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS EM PACIENTES COM LES: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA****Autores:**

Nadja Maria Jorge Asano – ASANO NMJ<sup>(1)</sup>, Maria das Graças Wanderley de Sales Coriolano – CORIOLANO MGWS<sup>(2)</sup>, Breno Jorge Asano – ASANO BJ<sup>(3)</sup>, Otávio Gomes Lins – LINS OG<sup>(4)</sup>

**Informações complementares:**

- \* Profª Doutoranda do Curso de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal de Pernambuco – Recife – Brasil<sup>1</sup>.
- Profª Doutora do Departamento de Anatomia da Universidade Federal de Pernambuco – Recife – Brasil<sup>2</sup>.
- Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco<sup>3</sup>.
- Prof. Dr. Neurofisiologista Clínico do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Prof. Dr. Departamento de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal de Pernambuco – Recife – Brasil<sup>4</sup>.

\* Correspondência para o autor: Rua Silveira de Carvalho – 252 Tamarineira - Recife/PE Brasil.  
CEP: 52110-060 e-mail: [nadjaasano@gmail.com](mailto:nadjaasano@gmail.com) , [nadjaasano@hotmail.com](mailto:nadjaasano@hotmail.com)

**COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS EM PACIENTES COM LÚPUS  
ERITEMATOSO SISTÊMICO:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DOS ÚLTIMOS DEZ ANOS**

**Introdução:** Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo, de caráter autoimune e etiologia multifatorial podendo acometer diversos órgãos e sistemas com as mais variadas manifestações clínicas. A frequência de transtornos psiquiátricos no LES relatada na literatura é variável podendo se manifestar em qualquer momento da evolução da doença com diferentes formas clínicas. **Objetivo:** Verificar a frequência de comorbidades psiquiátricas entre pacientes portadores de LES, a partir do método da revisão sistemática. **Material e Métodos:** Uma busca sistemática na literatura foi realizada no período entre abril e julho de 2011, nos portais: BIREME, PUBMED e banco de teses da CAPES. Esta busca priorizou estudos publicados nos últimos 10 anos (2001-2011), que envolvessem a presença de comorbidades psiquiátricas em pacientes portadores de LES. **Resultados:** De 314 artigos publicados em periódicos científicos (PUBMED) e 29 artigos (BIREME), previamente identificados e selecionados, foram incluídos 13 artigos sobre Transtornos Psiquiátricos e LES para submissão à abordagem metodológica de uma revisão sistemática. Os artigos indicaram alta frequência de comorbidades psiquiátricas, principalmente Transtornos do Humor e de Ansiedade. Não há um consenso entre a atividade da doença e os transtornos psiquiátricos. Pacientes com atividade da doença (LES) apresentaram um risco maior de desenvolver Transtorno do Humor do que pacientes com doença inativa. Pacientes com LES apresentaram mais risco de suicídio do que a população em geral. **Conclusão:** Estudos mais detalhados para avaliar o papel psicológico, genético, mecanismos autoimunes específicos e não específicos inflamatórios nos Transtornos do Humor e de Ansiedade são necessários.

**Palavras-chave:** Lúpus eritematoso sistêmico, Psiquiatria, Transtornos mentais.

## ABSTRACT

**Introduction:** Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory self-immune disease of the connective tissue, of multifactorial etiology which may affect many organs and systems in a wide variety of clinical manifestations. The frequency of psychiatric disorders associated with SLE reported in literature is variable, appearing at any moment along the development of the disease in different clinical ways. **Objective:** Analyze the frequency of psychiatric comorbidities among patients with SLE through a systematic review method. **Materials and Methods:** A systematic literature search was done between April and July 2011 in the following portal sites: BIREME, PUBMED and CAPES thesis database. This search prioritized studies published over the last ten years (2001-2011), involving the presence of psychiatric comorbidities in patients with SLE. **Results:** Out of 314 articles published in scientific periodicals (PUBMED) and 29 (BIREME), previously identified, 13 articles on psychiatric disorders and SLE were included so they could be submitted to a systematic review methodological approach. The articles indicated high frequency of psychiatric comorbidities, especially humor and anxiety disorders. There is no consensus between the disease activity and psychiatric disorders. Patients with active SLE showed a higher risk of developing humor disorder than patients with inactive SLE. **Conclusion:** Patients with SLE presented a higher suicide risk than the general population. More thorough studies to evaluate the psychologic, genetic role, self-immune specific and non-specific inflammatory mechanisms in the humor and anxiety disorders are needed.

**Keywords:** Lupus Erythematosus, Systemic, Psychiatry, Mental disorders.

## INTRODUÇÃO:

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo, de caráter autoimune e etiologia multifatorial, podendo acometer diversos órgãos e sistemas, com as mais variadas manifestações clínicas e períodos de exacerbação e remissão<sup>1</sup>. Os estudos revelam uma predominância no sexo feminino (cerca de 90% dos casos), principalmente durante a idade fértil, ou seja, entre 15 e 45 anos de idade; mais freqüente em mulheres negras do que em brancas, numa proporção 3:1, contudo podendo ocorrer em todas as etnias e regiões geográficas<sup>2</sup>.

A etiologia do LES é ainda obscura. Atualmente há consenso quanto à origem multifatorial da doença, envolvendo fatores hormonais (estrogênio), genéticos (maior prevalência em parentes de primeiro e segundo graus), ambientais (radiação ultravioleta), medicamentos, infecções (virais) e estresse psicológico<sup>1, 2, 3</sup>. Este último fator é considerado, por muitos estudiosos, como de particular importância no desencadeamento da doença e de suas agudizações<sup>4,5</sup>.

O Sistema Nervoso Central é atingido freqüentemente por esta doença acarretando sintomas neurológicos e/ou psiquiátricos<sup>1, 2, 6</sup>. A prevalência de transtornos psiquiátricos do LES relatada na literatura é variável, de 14% a 75%, refletindo a variação dos critérios diagnósticos e a seleção da população estudada, podendo se manifestar em qualquer momento da evolução da doença com diferentes formas clínicas, desde quadros leves ou até graves<sup>7</sup>.

Dessa forma, no tratamento clínico dos pacientes, além da necessidade de se considerar a condição lúpica, seria oportuna observar as manifestações psiquiátricas especificamente, e determinar o quanto essas comorbidades implicam em limitações nas atividades diárias, comprometendo a qualidade de vida do indivíduo<sup>8</sup>.

O objetivo desta revisão é verificar a freqüência de comorbidades psiquiátricas entre pacientes portadores de LES.

## MATERIAIS E MÉTODOS:

Uma busca sistemática na literatura foi realizada no período entre abril e julho de 2011, nos portais: BIREME, PUBMED e banco de teses da CAPES. Esta busca priorizou estudos publicados nos últimos 10 anos (2001-2011), que envolvessem a presença de comorbidades psiquiátricas em pacientes portadores de LES.

A finalidade deste estudo foi reunir e sintetizar resultados de pesquisas de forma sistemática. Para isso a nossa pergunta condutora foi: Qual é a frequência de comorbidades psiquiátricas em pacientes com LES? Com isso, o desfecho primário esperado é que as comorbidades psiquiátricas sejam freqüentes e identificadas em algum nível de atividade do LES. Como desfecho secundário é provável que dentre os quadros de comorbidades psiquiátricas observadas, a depressão seja a mais freqüente entre os pacientes.

Com o objetivo de definir claramente a adequação da literatura encontrada para esse estudo de revisão, foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: a) artigos com seres humanos; b) artigos publicados nos últimos 10 anos; c) pacientes de ambos os sexos; d) idade a partir dos 19 anos; e) artigos publicados em inglês, português e espanhol; f) estudos prospectivos.

Os critérios de exclusão foram desenvolvidos para eliminar artigos que não utilizassem em sua metodologia os parâmetros acima listados: a) estudos de revisão; b) short communication; c) estudos qualitativos; d) publicações nos demais idiomas, mesmo com resumos em língua inglesa; e) estudos de intervenção; f) relato de casos.

A pesquisa foi realizada por três pesquisadores. Dois pesquisadores (NMJA e MGWS) foram responsáveis, inicialmente, pelas buscas que ocorreram de forma independente e cega. Um terceiro pesquisador (OGL), revisor, foi consultado nos casos de discordância para estabelecer um consenso. Os formulários de coleta de dados foram padronizados e elaborados antes do início da busca.

Os descritores foram escolhidos de acordo com a lista do DeCS/MeSH. Pela lista do DeCS os descritores foram os seguintes: Lúpus eritematoso sistêmico e Psiquiatria. Pela lista do MeSH os descritores foram os seguintes: Lupus Erythematosus, Systemic e Psychiatry (Tabela 1). As referências dos artigos selecionados também foram revisadas para identificar outros estudos relevantes que pudessem ter sido omitidos na busca eletrônica.

A pesquisa foi feita em mais de um portal e várias bases de dados incluindo as bases de dados de teses e dissertações. A estratégia de busca utilizada seguiu recomendações de Castro, *et al.*<sup>9</sup>, Dickersin, *et al.*<sup>10</sup> e a Cochrane Collaboration.

Tabela 1 – Expressões usadas para a busca (Mesh).

<b>Expressões</b>	<b>Nº Artigos (Portal)</b>
1: lupus erythematosus, systemic	49.637 (PUBMED)
2: psychiatry OR psychiatric OR mental disorders OR depression OR emotional disorders OR anxiety disorders OR mood disorders	1.148.148 (PUBMED)
3: #1 AND #2	1.504 (PUBMED)
Limites: humanos, inglês, português ou espanhol, masculino, feminino, idade maior que 19 anos, publicados nos últimos 10 anos	314 (PUBMED)
Mantidos após critérios de exclusão	11 (PUBMED)
Adicionados após consulta das referências	01 (PUBMED)
Adicionado após consulta (BIREME)	01
Incluídos nesta revisão	13

Todos os artigos obtidos na busca foram organizados em tabelas e avaliados quanto à condição de incluído ou excluído com base nos critérios de elegibilidade. Para avaliação dos artigos incluídos, aplicou-se a Escala de Jadad<sup>11</sup>, na qual cada resposta positiva gera 1 ponto na escala, que resulta na avaliação de 0 - 5 pontos:

- 1 a. O estudo foi descrito como randomizado?
- 1 b. O método foi adequado?
- 2 a. O estudo foi descrito como duplo-cego?
- 2 b. O método foi adequado?
3. Houve descrição das perdas e exclusões?

## RESULTADOS:

Nós identificamos na primeira busca, com o uso da expressão do item 3 (Tabela 1), sem os critérios de inclusão, 1.504 artigos no portal PUBMED e 5.179 artigos no portal BIREME.

Dentre os 1.504 artigos no portal PUBMED foram eliminados imediatamente 266 artigos por se tratarem de artigos de revisão, permanecendo 1.238 para estudo. Após uma análise mais criteriosa, seguindo os critérios de inclusão, dentre os 1.238 artigos, 314 foram selecionados.

Dentre os 314 artigos analisados no portal PUBMED, 290 artigos foram excluídos pelos seguintes motivos: a-relato de casos (18); b- estudo de neuroimagem (33); c- pesquisa de auto-anticorpos (26); d- estudo qualitativo (32); e- estudo experimental (13); f- avaliação de tratamento medicamentoso (32); g- estudo com crianças e adolescentes (7); h- análise de déficit cognitivo (32); i- estudos com outras doenças autoimunes (97). Permanecendo na análise sistemática 11 artigos.

No portal BIREME, dentre os 5.179 artigos foram selecionados 29 artigos, sendo que 04 artigos foram idênticos aos encontrados no portal PUBMED, permanecendo 25 artigos, onde apenas 01 artigo foi incluído nesta revisão por preencher os critérios de inclusão.

No banco de teses da CAPES foram encontradas duas teses, porém apenas uma tese foi selecionada, contudo não foi possível a obtenção na íntegra. A outra tese foi excluída pela leitura do título.

As referências bibliográficas dos 11 artigos (PUBMED) e de 01 artigo (BIREME) incluídos foram analisadas e apenas um artigo preencheu os critérios de inclusão, sendo selecionado.

Portanto para o estudo desta análise sistemática foram incluídos 13 artigos: **Ainiala *et al*<sup>12</sup>**; **Ishikura *et al*<sup>13</sup>**; **Brey *et al*<sup>14</sup>**; **Iverson<sup>15</sup>**; **Appenzeller *et al*<sup>16</sup>**; **Doria *et al*<sup>17</sup>**; **Slattery *et al*<sup>18</sup>**; **Nery *et al*<sup>19</sup>**; **Nery *et al*<sup>20</sup>**; **Bachen *et al*<sup>21</sup>**; **Philip *et al*<sup>22</sup>**; **Hanly *et al*<sup>23</sup>**; **Jarpa *et al*<sup>24</sup>** (Figura 1).

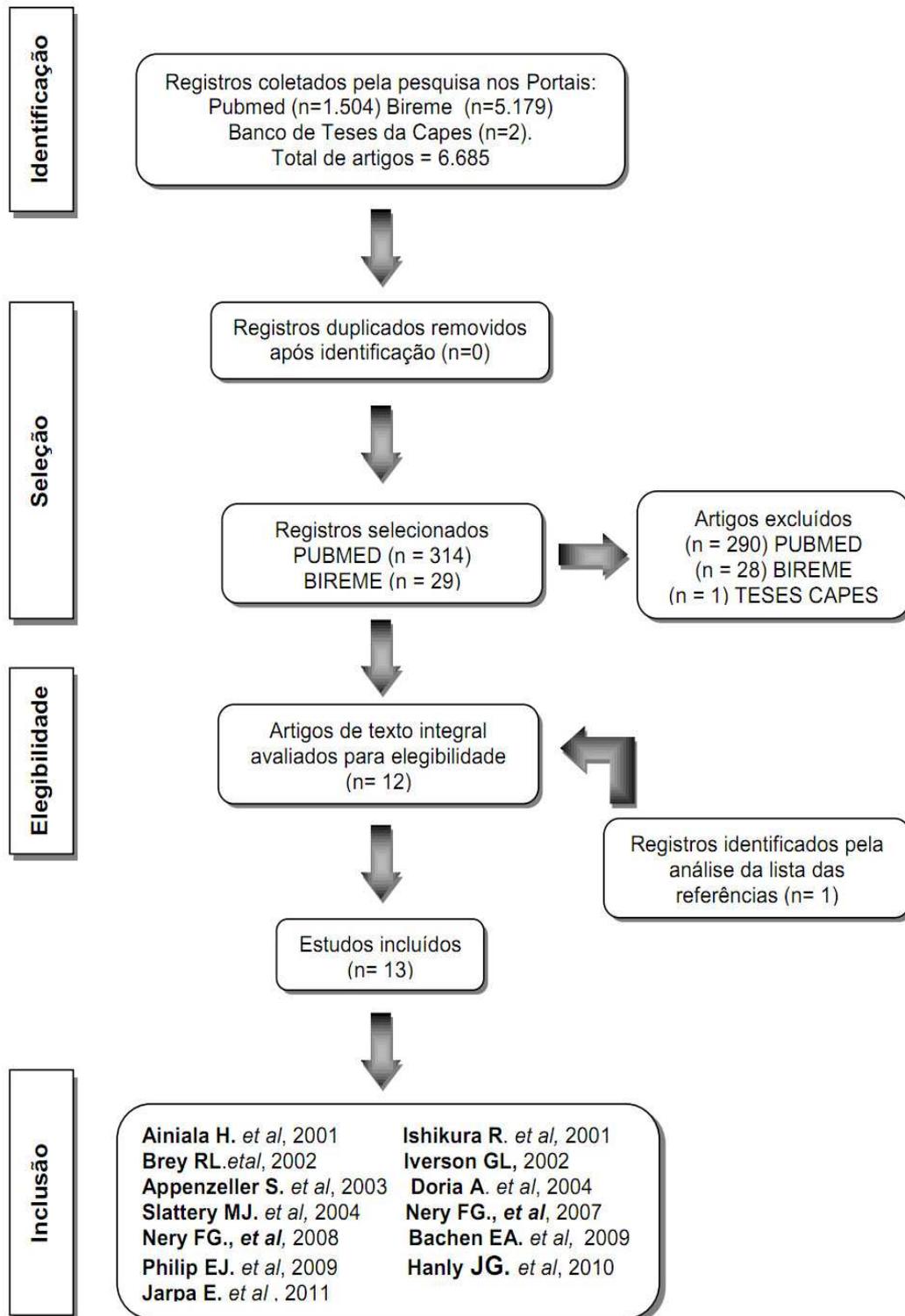


Figura 1: Busca e seleção de estudos para a revisão sistemática segundo Cochrane Collaboration.

Nesta revisão sistemática, 11 artigos preencheram a pontuação máxima (5) na escala de Jadad<sup>11</sup>. O número de sujeitos variou de 46 a 1206. A idade estudada apresentou uma ampla variedade (16 a 83 anos). As médias das idades situaram-se entre 32 a 48 anos. A grande maioria dos sujeitos nos diversos estudos (87% - 100%) era do sexo feminino (Tabela 2). Apenas três estudos avaliaram a idade do diagnóstico que foi em torno de 30 anos. A duração da doença variou entre alguns meses no estudo de **Hanly et al**<sup>23</sup> até 47 anos, **Bachen et al**<sup>21</sup>. As médias da duração de doença variaram em torno de 09 anos.

A maioria dos artigos utilizou o instrumento SLEDAI<sup>25</sup> para avaliação da atividade da doença (LES), enquanto para a avaliação psiquiátrica, muitos instrumentos foram indicados considerando os termos do DSM-IV<sup>26</sup>.

Tabela 2 – Características clínicas e demográficas dos 13 artigos da revisão sistemática em pacientes com LES nos últimos 10 anos.

Autor	N	Idade (anos)	Sexo	Idade no diagnóstico (anos)	Duração (anos)	IAD
<b>Ainiala</b>	46	45±13 (20-64)	39♀, 7♂	-	14±8 (2-37)	ECLAN
<b>Ishikura</b>	84	41± 12 (20-68)	84♀	31± 10 (14-60)	11±7 (1-29)	LACC
<b>Brey</b>	128	43 (21-71)	120♀, 8♂	-	8 ( 0.2-37)	SLEDAI SLICC
<b>Iverson</b>	103	48± 13	102♀, 1♂	-	-	-
<b>Appenzeller</b>	40	32	37♀, 3♂	-	-	SLEDAI
<b>Doria</b>	126	39±12 (18-65)	110♀, 16♂	-	10±6 (1-32)	ECLAN SLICC
<b>Slattery</b>	50	42.1±11.1 (20-71)	45♀, 5♂	26.8±10.3(7-60)	15.3±9.1(1-34)	-
<b>Nery</b>	71	35± 10 (19-65)	71♀	-	10±7 (0-29)	SLEDAI SLICC
<b>Nery</b>	71	35±10 (19-65)	71♀	-	10± 7 (0-29)	SLEDAI SLICC
<b>Bachen</b>	326	48±11 (18-83)	326♀	33±12 (1-73)	15±10 (1-47)	SLAC
<b>Philip</b>	154	52± 15	140♀, 14♂	-	15± 10	-
<b>Hanly</b>	1206	35±13	1080♀, 126♂	-	5(4) meses	SLEDAI SLICC
<b>Jarpa</b>	83	39 (16-72)	76♀, 7♂	-	5 (0.1-40)	SLEDAI -2K

IAD: Instrumento de atividade da doença; ECLAN – European Consensus Lupus Activity Measure; LACC – Lupus Activity Criteria Count; SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLICC- Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index; SLAC – Systemic Lupus Activity Questionnaire.

As comorbidades psiquiátricas mais frequentes foram Transtorno do Humor e Transtorno de Ansiedade. Episódio Depressivo Maior (EDM) foi o Transtorno de Humor mais frequente que variou de (18.3% a 75%), enquanto o Transtorno de Ansiedade Sem Outra Especificação (TASOE) destacou-se entre os Transtornos de Ansiedade, variando de (3.6% a 74.6%). Em seguida, os Transtornos de Ansiedade mais encontrados foram: Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) **Nery et al.**<sup>20</sup> (9.9%), **Bachen et al.**<sup>21</sup> (4.3%) e **Jarpa et al.**<sup>24</sup> (2.4%), Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) **Bachen et al.**<sup>21</sup> (8.9%), **Slattery et al.**<sup>18</sup> (42%) e **Jarpa**

*et al.*<sup>24</sup> (3,6%), Fobias social e específica (FS e FE) **Nery et al.**<sup>20</sup> (12.7% e 25.4%), **Bachen et al.**<sup>21</sup> (15.6% e 23.9%) e **Jarpa et al.**<sup>24</sup> (1.2% e 1.2%).

Entre outras comorbidades psiquiátricas encontradas, Risco de Suicídio (RS) foi observado por **Ishikura et al.**<sup>13</sup> (8.3%) e **Jarpa et al.**<sup>24</sup> (9.6%), Síndrome Psicótica (SP) por **Hanly et al.**<sup>23</sup> (5.0%) e **Jarpa et al.**<sup>24</sup> (1.2%), Transtorno de Adaptação (TAD) por **Nery et al.**<sup>20</sup> (8.4%) e **Jarpa et al.**<sup>24</sup> (2.4%). A Tabela 3 resume a frequência das comorbidades psiquiátricas e avalia os artigos segundo os critérios de Jadad<sup>11</sup>.

Tabela 3 – Frequência de comorbidades psiquiátricas em pacientes com LES dos 13 artigos da revisão sistemática dos últimos 10 anos.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>IAP</b>	<b>Transtornos do Humor</b>	<b>Transtornos de Ansiedade</b>	<b>Outros</b>	<b>Jadad</b>
<b>Ainiala</b>	2001	BDI	39.6% EDM 4.4% TBSOE	13% TASOE		5
<b>Ishikura</b>	2001	SDS STAI CMI	40.5% TDSOE	51.2% TASOE	8.3% RS	5
<b>Brey</b>	2002	SCID	28% EDM 19% TDSOE 4% TBSOE	24% TASOE	5% TPSOE	5
<b>Iverson</b>	2002	BCMDI BDI	39% EDM			4
<b>Appenzeller</b>	2003	BPRS HAD BECK	75% EDM	70% TASOE		3
<b>Doria</b>	2004	HAS HAM-D	40.5% EDM	74.6% TASOE		5
<b>Slattery</b>	2004	Y-BOCS		42% TOC		5
<b>Nery</b>	2007	SCID	22.5% EDM 4.2% TDSOE			5
<b>Nery</b>	2008	SCID	22.5% DM 18.3% EDM 4.2% THCMG 4.2% TDSOE	1.4% AG 12.7% FS 25.4% FE 9.9% TAG 12.7% TASOE	1.4% TS 1.4% AA 8.4% TAD	5
<b>Bachen</b>	2009	CIDI	47% EDM 6% TB I 3.3% TD	1.2% AG 4.3% TAG 8.9% TOC 15.6% FS 23.9% FE 15.6% TP		5
<b>Philip</b>	2009	CDS	27% EDM			5
<b>Hanly</b>	2010	ACR	18.2% THOSE		5.0% SP	5
<b>Jarpa</b>	2011	MINI- plus	21.7% EDM 4.8% TD 2.4% EM	3.6% TASOE 3.6% AG 3.6% TOC 2.4% TAG 2.4% TEPT 1.2% FS 1.2% FE	11.7% TDP 3.6% MAD 1.2% SP 9.6% RS 6.0% TDC 2.4% TAD	5

IAP – Instrumento de avaliação psiquiátrica; AA – Abuso de Alcool; AG – Agorafobia; BCMDI- British Columbia Major Depression Inventory; BDI – Beck Depression Inventory; CDS – Cardiac Depression Scale; CIDI – Composite International Diagnostic Interview; CMI – Cornell Medical Index; DM – Depressão Maior; DSM-IV – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV; EDM – Episódio Depressivo Maior; EM – Episódio Maníaco; FE – Fobia Específica; FS – Fobia Social; Y-BOCS – Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale; MAD – Misto de Ansiedade e Depressão; MINI-plus – Mini International Neuropsychiatric Interview; RS – Risco de Suicídio; SCID – Structured Clinical Interview for Psychiatric Diagnosis; SD – Síndrome Psicótica; SDS – Self-rating Depression Scale; SP – Síndrome Psicótica; STAI – State-Trait Anxiety Inventory; TAD – Transtorno de Adaptação; TAG- Transtorno de Ansiedade Generalizada; TASOE – Transtorno de Ansiedade Sem Outra Especificação; TB I – Transtorno Bipolar I; TBSOE – Transtorno Bipolar Sem Outra Especificação; TD – Transtorno Distímico; TDC – Transtorno Dismórfico Corpóreo; TDP – Transtorno Disfórico Premenstrual; TDSOE – Transtorno Depressivo Sem Outra Especificação; TEPT – Transtorno de Estresse Pós-Traumático; THSOE – Transtorno do Humor Sem Outra Especificação; TOC – Transtorno Obsessivo-Compulsivo; TP – Transtorno do Pânico; TPSOE – Transtorno Psicótico Sem Outra Especificação; TS – Transtorno Somatoforme.

## DISCUSSÃO:

Sintomas psiquiátricos são comumente relatados em pacientes com LES, contribuindo para a morbidade física e funcional. É o que podemos constatar nos artigos analisados nesta revisão sistemática<sup>12-24</sup>.

Embora o desenho do estudo não representasse um critério de exclusão, apenas **Jarpa et al**<sup>24</sup> e **Hanly et al**<sup>23</sup> descreveram seu estudo como prospectivo. Porém nos demais, pela descrição dos procedimentos, poderíamos afirmar que o desenho também seria de natureza prospectiva, transversal ou longitudinal.

Em todos os artigos os critérios de elegibilidade foram descritos detalhadamente fornecendo subsídios para pesquisas futuras. Critérios de inclusão mais rígidos, reduzindo substancialmente o número de artigos, permitiram maior consistência, homogeneidade e confiabilidade dos achados analisados.

O tamanho das amostras estudadas nos treze artigos foi amplamente variável dependendo principalmente do objetivo do estudo e da metodologia empregada. Enquanto, **Ainiala et al**<sup>12</sup> descreveram a prevalência de síndromes neuropsiquiátricas numa determinada população da Finlândia representada por 46 sujeitos, **Hanly et al**<sup>23</sup> realizaram um estudo multicêntrico para determinar a frequência, o acompanhamento de eventos neuropsiquiátricos e o impacto na qualidade de vida nos primeiros três anos da doença (LES), obtendo uma amostra bem maior de 1.206 sujeitos.

As médias de duração de doença foram similares entre os artigos com duração de aproximadamente 10 anos. As amostras de sujeitos com LES foram predominantemente femininas em todos os artigos (87% - 100%). Sujeitos do sexo masculino foram analisados em 9 artigos, contudo não houve características deste grupo registradas separadamente entre os resultados<sup>12,14,15,16,17,18,22,23,24</sup>. Alguns artigos apresentaram em comum uma avaliação quanto à contribuição de fatores sociais, principalmente relacionados à etnia em sujeitos com LES<sup>14,23,13,17,24</sup>. **Jarpa et al**<sup>24</sup> descreveram pela primeira vez a prevalência de doenças psiquiátricas comuns em pacientes chilenos portadores de LES, apresentando frequências consideravelmente mais altas do que na população geral, sugerindo que a severidade da doença parece ser maior em “mestiços” da América Latina. Enquanto **Brey et al**<sup>14</sup> estudaram uma população predominantemente mexicana - americana, compreendendo grande parte da região de San Antonio (Texas), onde transtornos psiquiátricos em LES foram muito frequentes.

**Ainiala et al**<sup>12</sup>, corroborando com esta idéia, analisaram sujeitos nativos da Finlândia portadores de LES, **Iverson**<sup>15</sup> e **Hanly et al**<sup>23</sup> verificaram predomínio de caucasianos, entre as diversas etnias estudadas. **Bachen et al**<sup>21</sup> descreveram a existência de prevalência de Transtornos de Humor e de Ansiedade em mulheres caucasianas. **Slattery et al**<sup>18</sup> analisando a prevalência de

Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) em pacientes com LES, observaram que 71% dos pacientes pertenciam a raça branca. A severidade do lúpus parece ser maior em populações não-caucasianas<sup>24</sup>, o que reforça a influência étnica na severidade e prevalência de comorbidades psiquiátricas.

O instrumento mais utilizado para avaliação de atividade da doença (LES) foi SLEDAI<sup>25</sup>, que tem sido utilizado para a avaliação da atividade de doença em vários centros, com bons resultados quanto à validade e à reprodutibilidade. Em alguns estudos este instrumento não contribuiu para a associação entre a presença de transtornos psiquiátricos e atividade da doença, talvez pela diversidade de transtornos presentes nesta amostra, incluindo diferentes formas de ansiedade e alcoolismo ou provavelmente porque mecanismos intrínsecos ao LES possam participar da patogênese de cada transtorno psiquiátrico<sup>20,24</sup>. Por outro lado, o estudo de **Nery et al.**<sup>19</sup> relataram uma tendência de associação entre Episódio Depressivo Maior com atividade de doença.

Nesta revisão, os estudos de **Iverson**<sup>15</sup>, **Slattery et al**<sup>18</sup>, **Philip et al**<sup>22</sup> não aplicaram qualquer instrumento para avaliar atividade de doença (LES), pois em seus objetivos não havia necessidade de analisar tal atividade.

Os artigos tentando definir a prevalência de transtornos psiquiátricos demonstraram variações quanto à seleção do paciente, tipo de estudo e definições clínicas das comorbidades psiquiátricas contribuindo para diferentes resultados<sup>12-24</sup>.

Durante o curso da doença (LES), depressão e ansiedade são sintomas frequentemente observados por diversos autores<sup>16,17,20,21,24</sup>.

A comorbidade psiquiátrica mais frequente nesta revisão foi o Episódio Depressivo Maior, variando entre 18,3% a 75% nos diferentes estudos<sup>12,14,15,16,17,19,20,21,22,24</sup>. A percepção negativa da doença estaria associada com níveis diferentes de depressão nestes pacientes<sup>22</sup>. Diversos artigos verificaram também prevalência significativa de Transtorno Depressivo Sem Outra Especificação<sup>13,14,19,20</sup>.

Transtornos de Ansiedade também foram descritos como de alta prevalência no LES entre os diversos artigos<sup>12,13,14,16,17,18,20,21,24</sup>, destacando-se Transtorno de Ansiedade Sem Outra Especificação, Fobias, Transtorno Obsessivo – Compulsivo e Transtorno de Ansiedade Generalizada. Segundo estes autores, o motivo para a alta prevalência dos Transtornos de Ansiedade ser considerada desconhecida, tem como justificativa o fato de que a ansiedade não vem sendo muito estudada em pacientes com LES. Pacientes com Transtorno de Ansiedade frequentemente sentem dificuldade para revelar seus sintomas necessitando então de outros métodos de avaliação como questionários de autopreenchimento para identificação desta comorbidade<sup>21</sup>.

Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) apresenta-se como uma comorbidade frequente em pacientes com LES, segundo os artigos de **Jarpa et al**<sup>24</sup>, **Bachen et al**<sup>21</sup> e principalmente **Slattery et al**<sup>18</sup>. A proposta deste último estudo seria identificar entre os sintomas psiquiátricos nos sujeitos com LES, qual a prevalência específica deste transtorno que poderia ser mais alta do que em estudos baseados em comunidade. Além do que estudos de neuroimagem revelam alterações da gânglia basal em pacientes com TOC<sup>27,28</sup>. Anormalidades nesta região também são descritas em pacientes com LES e evidências sugerem uma associação entre estas anormalidades e sintomas psiquiátricos nesta população<sup>29</sup>.

Outras comorbidades psiquiátricas foram relatadas como: Risco de Suicídio, Transtorno Psicótico, Transtorno de Adaptação, Transtorno Dismórfico Corpóreo<sup>13,14,20,23,24</sup>. Risco de Suicídio não é avaliado pelos critérios do American College of Rheumatology (ACR)<sup>30</sup> e parece negligenciado nos estudos desta população (LES). **Jarpa et al**<sup>24</sup> encontraram uma alta prevalência (9.6%) comparando com a população geral. Ideação suicida foi observada em 8.3% no estudo de **Ishikura et al**<sup>13</sup> e foi correlacionado com relacionamentos problemáticos com os familiares, enfatizando-se a importância da família no suporte destes pacientes.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta revisão sistemática os artigos indicaram alta frequência de comorbidades psiquiátricas em sujeitos com LES, principalmente Transtornos de Humor e de Ansiedade.

Não há um consenso ainda para a correlação entre a atividade da doença e os diversos problemas mentais, embora os artigos revelem algumas diferenças metodológicas, principalmente relacionadas à descrição do desenho do estudo, à caracterização da amostra, aos diferentes instrumentos e questionários de avaliação. Pacientes com atividade da doença (LES) apresentaram um risco maior de desenvolver Transtorno do Humor do que pacientes com doença inativa, independente da ocorrência de eventos estressores ou de susceptibilidade a recorrência de Transtorno Depressivo Maior.

O reconhecimento destas associações pode fornecer mais manuseios apropriados para estes pacientes e pode também trazer novos conhecimentos para a compreensão dos mecanismos envolvidos nesta importante apresentação clínica do LES.

Neste estudo de revisão ficaram evidentes as observações prévias da alta frequência de transtornos depressivos e de ansiedade no LES sem manifestações neurológicas concomitantes.

A associação entre LES e depressão merece uma atenção especial, principalmente em relação ao risco de suicídio, verificando-se que pacientes com LES apresentam mais risco de suicídio do que a população em geral. Nesta revisão, o Transtorno de Ansiedade que mais se destacou foi o Transtorno de Ansiedade Sem Outra Especificação.

Estudos mais detalhados para avaliar o papel psicológico, genético, mecanismos autoimunes específicos e não específicos inflamatórios nos Transtornos do Humor e de Ansiedade são necessários.

Apesar dos avanços técnicos e científicos, o LES continua sendo uma patologia ameaçadora e de evolução crônica, provocando intenso sofrimento físico, psíquico e social.

Constata-se a necessidade de mais estudos com o número maior de sujeitos com e sem LES utilizando escalas e instrumentos padronizados.

Mesmo médicos não psiquiatras devem ser capazes de reconhecer sintomas suspeitos de transtornos mentais, especialmente nos ambulatórios de LES e fazer o encaminhamento para tratamento especializado, com o objetivo de diminuir o sofrimento desta doença.

## REFERÊNCIAS

1. Sato EL, Bonfá ED, Costallat LTL, Silva NA, Brenol JCT. Consenso Brasileiro para o tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 2002; v. 42, p. 362-36.
2. Bonfá ESDO Borba Neto, EFB. Lupus Eritematoso Sistêmico. *In: Bonfá ESDO; Ioshinari NH. Reumatologia para o clínico. Editora Roca, São Paulo p.: 25-33, 2000.*
3. Iverson GL, Anderson KW, McCracken LM. Research methods for investigating causal relations between SLE disease variables and psychiatric symptomatology. *Lupus* 1995; v. 4, p. 249-54.
4. Moreira MD, Mello Filho J. Psicoimunologia hoje. *In: Mello Filho J. Psicossomática hoje. Porto Alegre, Artmed. 1992; p: 119-51.*
5. Araújo GRB. De “lupus” et homine; contribuições a um espaço de atuação do psiquiatra em Hospital Geral. Rio de Janeiro. [Dissertação de Mestrado] – Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1989.
6. Miguel Filho EC. Alterações Psicopatológicas no Lupus Eritematoso Sistêmico. São Paulo. [Tese de Doutorado] - Universidade de São Paulo, 1992.
7. Afeltra A, Garzia P, Mitterhofer AP. Neuropsychiatric lupus syndromes: relationship with antiphospholipid antibodies. *Neurology* 2003; v. 61, p. 108-10.
8. Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA, Thompson K. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *J Rheumatol* 2004; v. 31, p. 2156-62.
9. Castro AA, Clark OAC, Atallah AN. Optimal search strategy for clinical trials in the Latin American and Caribbean Health Science Literature Database (LILACS database): Update. *Med J/Rev Paul Med* 1992; 117:3:138-9.
10. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews - Systematic Reviews *BMJ* 1994; 309:1286-91.
11. Jadad AR. *Control Clin Trials* 1996; 17(1):1-12.
12. Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2001; v. 57, p. 496-500.
13. Ishikura R, Morimoto N, Tanaka K. Factors associated with anxiety, depression and suicide ideation in female outpatients with SLE in Japan. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 394 – 400.
14. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002; 58 (8): 1214 -20.
15. Iverson G. Screening for depression in systemic lupus erythematosus with the British Columbia Major Depression. *Psychol Rec* 2002; 90: 1091 – 1096.

16. Appenzeller S, Costallat LTL. Comprometimento primário do sistema nervoso central no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 2003; 43(1): 20 – 25.
17. Doria A, Rinaldi S, Ermani M, Salaffi F, Iaccarino L, Ghirardello A *et al.* Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. II. Role of clinical, immunological and psychological determinants. *Rheumatology* 2004; 43: 1580 – 1586.
18. Slattery MJ, Dubbert BK, Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE, Gourley MF. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 301-6.
19. Nery FG, Borba EF, Hatch JP, Soares JC, Bonfá E, Neto FL. Major depressive disorder and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Compr Psychiatry* 2007; 48: 14-9.
20. Nery FG, Borba EF, Viana VST, Hatch JP, Soares JC, Bonfá E *et al.* Prevalence of depressive and anxiety disorders in systemic lupus erythematosus and their association with anti-ribosomal P antibodies. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2008; 32: 695 – 700.
21. Bachen EA, Chesney MA, Criswell LA. Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61 (16): 822 – 829.
22. Philip EJ, Lindner H, Lederman L. Relationship of illness perceptions with depression among individuals diagnosed with lupus. *Depression and Anxiety* 2009; 26: 575 – 582.
23. Hanly JG, Urowitz MB, Su L. Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:529-535.
24. Jarpa E, Babul M, Calderón J, González M, Martínez ME, Zehnder-Bravo M *et al.* Common mental disorders and psychological distress in systemic lupus erythematosus are not associated with disease activity. *Lupus* 2011; 20, 58 - 66.
25. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630 – 40.
26. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. American Psychiatric Association; Washington D.C.: 1994.
27. Saxena S, Brody L, Schwartz JM. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl* 1998; 35: 26-37.
28. Rauch SL. Neuroimaging in OCD: clinical implications CNS. *Spectrums* 1998; 3: 26-29.
29. Miguel EC, Pereira RM, Pereira CA. Psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: clinical features, symptoms, and signs of central nervous system activity in 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 224-232.
30. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 599- 608.

**APÊNDICE D** - Interleukin-6 promoter polymorphisms -174 G/C in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus

(Para ser submetido a revista RHEUMATOLOGY)

## **Interleukin-6 promoter polymorphisms -174 G/C in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus**

Nadja Maria Jorge Asano<sup>1</sup>

Hildson Dornelas Angelo da Silva<sup>2</sup>

Erick Gonçalves<sup>3</sup>

Helker Albuquerque da Silva<sup>4</sup>

Maria de Mascena Diniz Maia<sup>5</sup>

Otavio Gomes Lins<sup>6</sup>

Paulo Roberto Eleutério de Souza<sup>7</sup>

### **Institutions:**

<sup>1</sup> Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE);

<sup>2</sup> Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Pernambuco – (ICB/UPE);

<sup>3</sup> Programa de Pós-graduação em Genética do Universidade Federal de Pernambuco (UFPE);

<sup>4</sup> Programa de Pós-graduação em Genética do Universidade Federal de Pernambuco (UFPE);

<sup>5</sup> Departamento de Genética da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE).

Laboratório de Genética-Bioquímica e Sequenciamento de DNA Prof<sup>a</sup> Tânia Falcão da Universidade

<sup>6</sup> Departamento de Neuropsiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE);

<sup>7</sup> Departamento de Genética da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE).

Laboratório de Genética-Bioquímica e Sequenciamento de DNA Prof<sup>a</sup> Tânia Falcão da Universidade Federal Rural de Pernambuco – (GENOMA/UFRPE);

Correspondence to: Prof. Paulo Roberto Eleutério de Souza

Rua Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos – ZIP CODE: 52171-900 - Recife/PE-Brasil

e-mail: prsouza30@gmail.com

## ABSTRACT

**Background.** SLE is an autoimmune multifactorial disease correlated with both genetic predisposition and environmental influences. Polymorphisms in cytokines may play an important role in the development and clinical manifestation, due of this. There is a great interest in the identification of biomarkers that can quantify the susceptibility of SLE, the risk of future organ involvement, and association of their changes with disease activity. **Procedure.** A case–control study of 80 lupus cases and 60 lupus-free adults controls, was performed to investigate whether the polymorphisms of the IL-6 gene promoter polymorphisms at positions -174 G/C altered the risk for SLE and clinical manifestation. Genotyping was carried out by polymerase chain reaction and PCR product was digested by HSP92II restriction enzyme, being after visualized in polyacrylamide gel. **Results.** There were significant differences in the distribution of the IL-6 gene C/C polymorphism between the SLE and control groups ( $\chi^2=8.668$ ;  $P = 0.0032$ ). Individual carriers of the variant allele G had a 1.98 (95% CI: 1.0844-3.6353)-fold increased risk for SLE. Besides, association was observed in frequency of C allele ( $P = 0.0247$ ; OR = 0.5036) between SLE patients and control groups. **Conclusions.** This study presents preliminary evidence for association between IL6 polymorphism and SLE susceptibility in a Northeast population from Brazil.

Key words: Systemic Lupus Erythematosus; Cytokines; Interleukin 6; Polymorphisms.

## INTRODUCTION

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that affects multiple tissues and systems and is characterized by significant variability in clinical manifestations and organ involvement [1]. This disease primarily affects young women and occurs with variable frequency in racial and ethnic groups. Furthermore, although SLE has a strong genetic component, its occurrence is sporadic in families and concordance is incomplete, even among identical twins. Together, these observations have suggested that the etiology of SLE has genetic and environmental components, with female sex strongly influencing pathogenesis [2].

Consistent with the systemic nature of SLE, the clinical manifestations of this disease are diverse, with the skin, joints, kidneys, nervous system, serosal surfaces, and blood elements prominently involved. These manifestations occur to a variable extent in the individual patient and their activity can change over time [3]. Currently, disease activity in SLE can be assessed using disease activity indices, such as the SLE activity index (SLEDAI), systemic lupus activity measure (SLAM), and British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) [4]. The manifestations of SLE are diverse, ranging from subtle symptoms to severe multi-organ involvement. Because of its heterogeneous presentation and unpredictable course, cytokines are known to be involved in the immunopathology of SLE. It has been shown that alternation in cytokine production and cytokine networks contribute to tolerance defects and impaired cellular immunity in SLE [5].

Interleukin-6 (IL-6) is a multifunctional cytokine regulating humoral and cellular responses and playing a central role in inflammation and tissue injury. The IL-6 gene has been mapped to the short arm of chromosome 7 (21p15p), being the entire IL-6 gene organized into five exons and four introns [5]. The translation of IL-6 RNA and post-translational processing results in the formation of a 21- to 28-kDa protein with 128 amino acids [7, 8].

Many polymorphisms in the promoter region of IL-6 gene have been described, between them, the single nucleotide change from *G* to *C* at position -174. This change has demonstrated to affect IL-6 levels [9]. Thus, the -174*G/C* IL6 promoter polymorphism has been associated with numerous diseases, including systemic onset juvenile arthritis [8], Sjögren's syndrome [10], Alzheimer disease [11], type II diabetes mellitus [12], cardiovascular disease [13] and Systemic Lupus Erythematosus [14,15]. However, no previous studies have explored the relation between -174*G/C* genotype and the presence of SLE among Brazilian patients. Wherefore, the aim of the present study was to investigate the association of the IL-6 -174 *G/C* polymorphism with SLE susceptibility and disease features in Brazilian patients.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **SLE patients and healthy controls**

Blood samples were collected from 80 female SLE patients and 60 healthy volunteers, from at the Rheumatology Clinic of the Hospital das Clínicas de Pernambuco, Universidade Federal de Pernambuco, after taking their consent. The patients satisfied the 1982 revised criteria of the American Rheumatism Association for the classification of SLE. The protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Hospital das Clínicas de Pernambuco.

### **Genotyping**

Genotyping of the single nucleotide polymorphisms in the promoter region of the IL-6 gene (-174 G/C) was carried out by polymerase chain reaction. Primer sequences (forward primer 5'-TTGTCAAGACATGCCAAAGTG-3'; and reverse primer: 5'-CTGATTGGAAACCTTATTAGG-3') were used. Each PCR contained 200 ng genomic DNA in a final volume of 15.0µl reaction which included 1.0 pmol of each primer, 1x Gotaq® ColorLess Master Mix (PROMEGA). PCR was performed on an automated DNA thermal cycle (Mastercycler personal, Eppendorf) with procedure as follows: initial denaturation at 94°C for 3 min, 35 cycles of amplification consisting of denaturation at 94°C for 30 s, annealing at 58°C for 30 s, extension at 72°C for 35 s and in the last cycle, extension was prolonged to 3 min. The PCR products were digested with restriction endonucleases obtained from PROMEGA to determine the genotype of each subject. HSP92II was used for digestion of PCR products containing position -174. For the -174 G/C, the PCR product size was 300 pb. After digestion, the PCR product with G and C allele was digested to 4 fragments of 244, 113, 111 and 56 bp. The PCR product with C allele was digested to 3 fragments of 113, 111 and 56 bp. The PCR product with G allele was digested to 2 fragments of 244 and 56 pb. The digested products were then visualized by 12% polyacrylamide gel electrophoresis and visualized on an ultraviolet transilluminator to detect the genotype distribution and allelic frequencies of the polymorphisms.

### Statistical Analysis

The genotype distributions, allelic frequencies, and carriage rates for the IL-6 gene polymorphisms for SLE patients and controls were compared using the chi-squared test. Results were considered statistically significant when the probability of findings occurring by chance was less than 5% ( $P < 0.05$ ). The odds ratios (OR) were calculated from genotypic frequency and allelic frequency with a 95% confidence interval (CI) for the IL-6 gene polymorphisms.

### RESULTS

The frequencies of the genotypes of IL-6 in the SLE and control groups are shown in Table 1. In the SLE group, 71.25% (57/80) patients had the *G/G* genotype, 28.75% (23/80) patients had the *C/G* genotype, and none patients had the *C/C* IL-6 genotype. In the control group, 60.0% (36/60) had the *G/G* IL-6 genotype, 30.0% (18/60) had the *C/G* IL-6 genotype, and 10.0% (6/60) had the *C/C* IL-6 genotype. The statistical analyses showed significant differences in the distribution of the IL-6 gene *C/C* polymorphism between the SLE and control groups ( $\chi^2 = 8.668$ ;  $P = 0.0032$ ). Therefore, when were analyzed the relationship between the two groups in allelic frequencies (Table 1), also had significant association in relation of *C* allele ( $P = 0.0247$ ; OR = 0.5036) between SLE patients and control groups.

When analyzed the genotype distribution and allelic frequencies between different populations, these statistical results showed contradictory. Comparing Brazilian SLE patients and Iranian controls [9] did not observed difference statistical significant ( $P = 0.2443$ ). However, analyzing Brazilian SLE patients and Portuguese Caucasian there was difference statistical significant Caucasian ( $P = 0.0001$ ) (Data show in table 2).

Clinical characteristics of SLE patients were analyzed, being Arthritis and Fan the features more commons 90.0% (72/80), followed by 75.0% (60/80) with Photosensitivity, 66.25% (53/80)

with Malar Rash, 58.75% (47/80) with Hematological disorders, 56.25% (45/80) with Anxiety disorder, 51.25% (41/80) with Mood disorder, 48.75% (39/80) with Renal disorder, 43.75% (35/80) with Oral ulcers, 37.5% (30/80) with Discoid rash, 35.0% (28/80) with Suicide risk, 28.75% (23/80) with Serositis and Convulsion. In table 3 are described genotypic distribution polymorphism (-174 G/C) in SLE patients and clinical features. With respect to clinical manifestations we did not find any significant associations, only an effect of borderline ( $\chi^2=3.587$ ;  $P = 0.0582$ ) between SLE and arthritis.

Table 1. Genotypic distribution and allelic frequencies of the IL-6 promoter polymorphism (-174 G/C) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and controls.

IL6 Promoter	SLE patients % (n= 80)	Controls %(n=60)	$\chi^2$ (P value )	OR (95% CI)
Genotype				
GG	71,25 (57)	60,0 (36)	Reference	
GC	28,75 (23)	30,0 (18)	0.319 (0.5723)	0.8070 (0.3832-1.6994)
CC	0 (0)	10,0 (6)	<b>8.668 (0.0032)</b>	-
Allele				
G	85,62 (137)	75,0 (90)		1.9855 (1.0844 -3.6353)
C	14,38 (23)	25,0 (30)	<b>5.044 (0.0247)</b>	0.5036 (0.2751-0.9221)

$\chi^2$  - Chi-square test; P value of  $\chi^2$ ; OR – odds ratio; CI – confidence interval

Table 2. IL-6 promoter polymorphism -174G/C: genotype distribution and allele frequency in Brazilian patients, Iranian controls and Portuguese Caucasian controls.

	GG % (n)	GC % (n)	CC % (n)	$\chi^2$	P	Allele frequency G	$\chi^2$	P
SLE	71,2 (57)	28,7 (23)	0 (0)	8.672 <sup>a</sup>	0.0131 <sup>a</sup>	0.8562	0.003 <sup>a</sup>	0.954 <sup>a</sup>
Iranian	67.1 (224)	29.6 (99)	3.3 (11)	2.819 <sup>b</sup>	0.2443 <sup>b</sup>	0.8190	49.695 <sup>b</sup>	0.0001 <sup>b</sup>
Portuguese Caucasian	33.6 (51)	54.6 (83)	11.8 (18)	33.143 <sup>c</sup>	0.0001 <sup>c</sup>	0.6080	30.284 <sup>c</sup>	0.0001 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>SLE Brazilian patients vs Brazilian controls

<sup>b</sup>SLE Brazilian patients vs Iranian controls (data are from Godarzi *et al.*, 2011)

<sup>c</sup>SLE Brazilian patients vs Portuguese Caucasian (data are from Santos *et al.*, 2011)

Table 3. Genotypic distribution of the IL-6 promoter polymorphism (-174 G/C) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and clinical features

Clinical features	SLE patients with G/G genotype % (n=57)	SLE patients with (G/C and C/C) genotypes % (n=23)	$\chi^2$ (P Value)	OR (95% CI)
Malar Rash	61,4 (35)	31,5 (18)	2.083 (0.1490)	0.312 (0.174-1.426)
Discoid rash	36,7 (21)	39,1 (09)	0.037 (0.8483)	0.372(0.372-2.283)
Photosensitivity	71,9 (41)	82,6 (19)	0.997 (0.3181)	1.853(0.188-1.853)
Oral ulcers	38,6 (22)	56,5 (13)	2.140 (0.1435)	0.548(0.224-1.336)
Arthritis	85,9 (49)	100 (23)	<b>3.587 (0.0582)</b>	-
Serositis	29,8 (17)	26,1 (06)	0.112 (0.7382)	1.168(0.429-3.179)
Renal disorder	49,1 (28)	47,8 (11)	0.011 (0.9164)	3.179(0.431-2.527)
Hematological disorders	57,8 (33)	60,8 (14)	0.060 (0.8067)	2.527(0.365-2.227)
Auto-antibodies	91,2 (52)	86,9 (20)	0.332 (0.5643)	2.227(0.374-5.471)
Neurologic disorders:				
Convulsion	24,5 (14)	39,4 (09)	1.698 (0.1925)	5.471(0.229-1.441)
Mood disorder	47,3 (27)	60,8 (14)	1.196 (0.2742)	0.633(0.257-1.561)
Anxiety disorder	54,3 (31)	60,8 (14)	0.280 (0.5967)	0.800(0.324-1.975)
Suicide risk	31,5 (18)	43,4 (10)	1.020 (0.3125)	0.657(0.267-1.612)

$\chi^2$  - Chi-square test; *P value* of  $\chi^2$ ; OR – odds ratio; CI – confidence interval

## DISCUSSION

The etiology of SLE is not very well known, but both environmental and genetic factors are influence in the onset of the disease. It has been postulated that genetic polymorphisms affecting cytokine transcription exist in the regulatory regions of proinflammatory cytokine genes, and that such polymorphisms may control the level of inflammation. IL-6 is an important cytokine produced in response to inflammatory stimuli to regulate the human immune response. IL-6 levels are high levels in patients with SLE than healthy individuals, especially in period active disease [17].

It was believed that the over-production of IL-6 in SLE patients led to the pathogenesis of the disease [18]. Data demonstrated that the IL-6 promoter polymorphism -174G/C could contribute to susceptibility to SLE. The increased prevalence of the high-response allele, -174G, suggest that a genetically determined high IL-6 response may have a pathogenic role under these conditions [14, 15]. Thus, the polymorphic gene can be an important biomarker for predisposition to SLE. We performed our case-control study in Brazilian SLE patients, hypothesizing that this

genetic polymorphism may contribute to the susceptibility to SLE or its diverse clinical immunological manifestation.

Fishman *et al.*[8] observed that the genotype *G/G* and *G/C* resulted in higher plasma IL-6 level, gene transcriptional activity and inducible IL-6 responses when compared with *C/C* homozygous in systemic-onset juvenile chronic arthritis. Moreover, the minor frequency of the genotype *C/C* in patients indicates a potential protective effect. Similarly, in the present work we found the genotype *C/C* and *C* allele more frequent in control group than patients, observing a difference statistical significant  $P = 0.0032$  and  $P = 0.0247$ , respectively. These results indicate that high levels of IL-6 plasma, that may be due genotype *G/G* or *G/C* [12], could confer susceptibility to the development of SLE.

Chua *et al.*[15] when studied SLE patients and matched healthy control from Malaysia observed that the *G/G* genotype was more frequent in patients and the heterozygous *G/C* genotype was significantly associated with the healthy control group. Furthermore, in SLE patients, the *G* allele was up to three times more frequent than the *C* allele (OR = 2.5094 CI = 1.6503–3.8158), indicating the protect effector of *C* allele. Data similar were found in the present work (OR = 1.9855; CI = 1.0844-3.6353), as showed in table 1. Nevertheless, contrarily to our study, the *C/C* genotype and *C* allelic frequencies, did not present any significant association.

Outcomes observed by Hamdy *et al.*[14], in Egyptian SLE patients and healthy individuals is in concordance with ours, in which the *G/G* genotype and *G* allele was more significantly in patients than controls. But, did not observed difference significant in frequencies allelic.

When compared our patients with Iranian and Portuguese Cacaasian healthy individuals, we found controversial results (Table 2), this observation may be due genotypic and allelic frequency differences in each population. On the other hand, other studies in different population did not find differences statistical significant comparing genotypic and allelic frequency between patients and controls [9, 19-21].

Clinical features compared with genotype *G/G* vs *G/C+C/C*, did not showed difference statistical (Table 3), we observed an effect borderline with arthritis ( $\chi^2 = 3.587$ ;  $P = 0.0582$ ), characteristic found in 90,0% of patients. However, in Egyptian SLE patients studied by Hamdy *et al.*[14] was observed arthritis in 54.77% ( $P = 0.04$ ) and nephritis in 76.19% ( $P = 0.04$ ), similar with Santos *et al.*[20] studying Portuguese Caucasian that demonstrated significance to the development of nephritis ( $P = 0.04$ ). Other clinical features were find statistical differences, as Discoid rash and FAN, by Schotte *et al.*[19] using a German Caucasian population or Photosensitivity and Hematological disorders, by Abbas *et al.*[21]. Nevertheless, another studies not find any difference statistical significant in the development of characteristic clinical in SLE patients [15, 16, 20]. These controversial results about clinical features could be due to the genetic heterogeneity of SLE in different ethnicities, genotypic distribution and allelic frequencies between different populations.

In the present work, genotypic and allelic distributions of IL-6 promoter region (-174 *G/C*) polymorphism showed significant difference between SLE patients and controls. This finding is explained either by that fact this polymorphism plays role in genic expression resulting in high level of IL-6 plasma [14] e could influencing directly in susceptibility or development of features clinical in SLE.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

We thank the patients and their families, whose collaboration and understanding have made this work possible. This study was supported by FACEPE (Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco), CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível superior) and CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico).

## REFERENCES

1. Wong M, La Cava A. Lupus, the current therapeutic approaches. *Drugs of today* (Barcelona, Spain: 1998) 2011;47(4): 289-302.
2. 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*. Editora Roca, São Paulo, 2000; 25-33.
3. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P *et al*. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine* 2003; 82: 299-308.
4. Hay EM, Bacon PA, Gordon C, Isenberg DA, Maddison P, Snaith ML *et al*. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *QJ Med* 1993; 86(7): 447-58.
5. Illei G.G, Shirota Y, Yarboro CH *et al*. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 542–552.
6. Bowcock AM, Kidd JR, Lathrop GM *et al*. The human “interferon beta 2/ hepatocyte stimulating factor/ interleukin 6” gene: DNA polymorphism studies and localization to chromosome 7p21. *Genomics* 1988; 3:8-16.
7. Caruso C, Balistreri CR, Crivello A *et al*. The genetics of innate immunity and inflammation in ageing, age-related diseases and longevity. In: PAWELEC, G. *Immunosenescence*, Landes Bioscience and Springer Science, Austin, TX 78701, United States 2007; 154–173.
8. Fishman D, Faulds G, Jeffery R *et al*. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL- 6 levels, and ver association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 1998; 102:1369–1376.
9. Godarzi EM, Sarvestani EK, Aflaki E *et al*. Interleukin - 6 gene polymorphism in Iranian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2011; 30: 179-184.
10. Hulkkonen J, Pertovaara M, Antonen J, Pasternack A, Hurme M. Elevated interleukin-6 plasma levels are regulated by the promoter region polymorphism of the IL6 gene in primary Sjögren's syndrome and correlate with the clinical manifestations of the disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40(6): 656-61.
11. Papassotiropoulos A, Hock C, Nitsch RM. Genetics of interleukin-6: implications for Alzheimer's *Neurobiol Aging*. 2001; 22(6): 863-71.
12. Libra M, Signorelli SS, Bevelacqua Y, Navolanic PM, Bevelacqua V, Polesel J, Talamini R, Stivala F, Mazzarino MC, Malaponte G. Analysis of G(-174)C IL-6 polymorphism and plasma concentrations of inflammatory markers in patients with type 2 diabetes and peripheral arterial disease. *J Clin Pathol*. 2006; 59(2):211-5.
13. Georges JL, Loukaci V, Poirier O, Evans A, Luc G, Arveiler D, Ruidavets JB, Cambien F, Tiret L. Interleukin-6 gene polymorphisms and susceptibility to myocardial infarction: the ECTIM study. *Etude Cas-Témoin de l'Infarctus du Myocarde*. *Jmol Med (Berl)*. 2001; 79 (5-6) : 300-5.
14. Hamdy E, Afify RAA, Kamal, A. *et al*. IL-6 promoter polymorphism (-174G/C) and systemic lupus erythematosus. *Comp Clin Pathol*. 2011; 20:1-8.

15. Chua, K.H.; Kee, B.P.; Tan, S.Y. *et al.* Interleukin-6 promoter polymorphisms (-174 G/C) in Malaysian patients with systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res.* 2009;42: 551–555.
16. Ripley, B.J.; Gonçalves, B.; Isenberg, D.A. *et al.* Raised levels of interleukin 6 in systemic lupus erythematosus correlate with anaemia. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(6): 849-53.
17. Linker-Israeli, M.; Wallace, D.J.; Prehn, J. *et al.* Association of IL-6 gene alleles with systemic lupus erythematosus (SLE) and with elevated IL-6 expression. *Genes Immun.* 1999; 1:45–52.
18. Schotte H, *et al.* Interleukin-6 promoter polymorphism (-174 G/C) in Caucasian German patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 393–400.
19. Huang, C.M.; Huo, A.P.; Tsai, C.H. *et al.* Lack of association of interleukin-6 and interleukin-8 gene polymorphisms in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Lab Anal.*2006; 20: 255–259.
20. Santos, M.J.; Fernandes, D.; Capela, S. *et al.* Interleukin-6 promoter polymorphism -174 G/C is associated with nephritis in Portuguese Caucasian systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol.* 2011;30: 409–413.
21. Abbas D, Hamdy E, Helal MM. Promoter region polymorphism (-174 G/C) of interleukin-6 gene and SLE; are they associated? *The Egyptian Rheumatologist* 2011; 33, 69–75.