



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CÁTIA MARIA GERALDA DOS SANTOS NASCIMENTO

AVALIAÇÃO LONGITUDINAL DA QUALIDADE DE VIDA E FUNÇÃO COGNITIVA EM
PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

CAMPINAS

2018

CÁTIA MARIA GERALDA DOS SANTOS NASCIMENTO

AValiação LONGITUDINAL DA QUALIDADE DE VIDA E FUNÇÃO COGNITIVA EM
PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos para obtenção do título de doutora em Ciências, na Área de Clínica Médica.

ORIENTADORA: PROF^a. Dr^a. SIMONE APPENZELLER

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA ALUNA CÁTIA MARIA GERALDA DOS SANTOS NASCIMENTO E ORIENTADA PELA PROF^a. Dr^a. SIMONE APPENZELLER

CAMPINAS

2018

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): CAPES, 33003017

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

N17a Nascimento, Cátia Maria Geralda dos Santos, 1971-
Avaliação longitudinal da qualidade de vida e função cognitiva em
pacientes com lúpus eritematoso sistêmico / Cátia Maria Geralda dos Santos
Nascimento. – Campinas, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: Simone Appenzeller.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Lúpus eritematoso sistêmico. 2. Disfunção cognitiva. 3. Qualidade de
vida. I. Appenzeller, Simone, 1974-. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Longitudinal evaluation of quality of life and cognitive function in patients with systemic lupus erythematosus

Palavras-chave em inglês:

Systemic lupus erythematosus

Cognitive dysfunction

Quality of life

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Simone Appenzeller [Orientador]

Eduardo Ferreira Borba Neto

Luiz Carlos Latorre

Renata Ferreira Magalhães

Tiago Nardi Amaral

Data de defesa: 20-08-2018

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO
CÁTIA MARIA GERALDA DOS SANTOS NASCIEMNTO

Orientador (a): PROF (A). DR (A): SIMONE APPENZELLER

MEMBROS:

1. PROF (A). DR (A). SIMONE APPENZELLER
 2. PROF. DR. EDUARDO FERREIRA BORBA NETO
 3. PROF. DR. LUIZ CARLOS LATORRE
 4. PROF (A). DR (A). RENATA FERREIRA MAGALHÃES
 5. PROF. DR. TIAGO NARDI AMARAL
-

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 20 de agosto de 2018

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dr^a. Simone Appenzeller pela orientação, auxílio e apoio na realização deste trabalho.

Aos médicos e enfermeiras do Ambulatório de Reumatologia e Reumatologia Pediátrica do HC, pela ajuda e disponibilidade.

Aos pacientes e indivíduos saudáveis que aceitaram participar desta pesquisa.

Aos colegas e funcionários do Laboratório de Reumatologia da FCM, pela ajuda e pelos bons momentos.

À DEUS, pois sem ELE, eu nada seria.

Ao meu marido, Francisco, pelo amor, carinho, apoio e paciência desde sempre.

Aos meus familiares, pelo apoio e torcida na realização deste trabalho.

Agradeço à banca examinadora pela disposição em participar e contribuir neste trabalho.

À CAPES, pelo suporte e apoio financeiro.

RESUMO

Introdução: O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença auto-imune crônica e multissistêmica. A etiologia do LES é multifatorial e sua prevalência é observada principalmente em mulheres na fase reprodutiva. MNP parecem influenciar a qualidade de vida (QV), sendo que mudanças na evolução das MNP refletem diretamente na QV. **Objetivos:** Avaliar longitudinalmente a QV e função cognitiva no LES e determinar fatores associados à piora da QV nesses pacientes. Avaliação cognitiva, avaliação de distúrbios de ansiedade e de humor, questões sobre QV e avaliação da presença de fadiga, foram realizadas através de testes e de questionários: Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Inventário de Ansiedade de Beck (BAI), Inventário de Depressão de Beck (BDI), Short-Form Health Survey (SF-36) e Escala de Severidade de Fadiga (FSS), respectivamente. **Resultados:** Baixos escores de disfunção cognitiva foram prevalentes nos pacientes em relação ao grupo controle ($p=0,0121$) mas, não houve variação significativa ao longo do tempo ($p=0,4398$). Altos escores de sintomas de ansiedade e de fadiga foram prevalentes nos pacientes em relação ao grupo controle: ($p=0,0065$) e ($p<0,0001$), respectivamente. No entanto, ao longo do estudo, não houve variação desses escores: ($p=0,1259$) e ($p=0,0717$), respectivamente. Não houve prevalência de sintomas de depressão nos pacientes em relação ao grupo controle ($p=0,0579$) e nem mesmo ao longo do tempo ($p=0,1237$). QV foi significativamente mais baixa nos pacientes do que no grupo controle: capacidade funcional ($p<0,0001$), limitação por aspectos físicos ($p=0,01$), estado geral de saúde ($p=0,0006$), vitalidade ($p=0,0399$). Pacientes apresentaram decréscimo na QV de vida ao longo do tempo: capacidade funcional ($p<0,0088$), vitalidade ($p=0,0293$) e nas medidas sumárias: físico ($p=0,0255$) e mental ($p=0,0337$). Baixos escores de disfunção cognitiva foram associados com piora da QV nos pacientes: estado geral de saúde ($p=0,026$) e no componente sumário físico ($p=0,0342$). Altos escores de sintomas de ansiedade, de depressão e fadiga foram associados com baixa QV dos pacientes em todos os domínios do SF-36 ($p<0,0001$). Altos escores de atividade estavam associados a baixa QV nos pacientes, em todos os domínios, exceto, no domínio saúde mental ($p=0,2696$). Presença de dano cumulativo foi associada a piora da QV nos pacientes, em todos os domínios, exceto nos domínios: estado geral de saúde e vitalidade ($p=0,2843$), saúde mental ($p=0,3984$). **Conclusão:** Manifestações neuropsiquiátricas como disfunção cognitiva, sintomas de ansiedade e de depressão são fatores associados a piora da QV no LES, bem como, atividade da doença, presença de dano cumulativo e sintomas de fadiga.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico, disfunção cognitiva, qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic and multisystemic autoimmune disease. The etiology of SLE is multifactorial and its prevalence is mainly observed in women in the reproductive phase. MNP appear to influence quality of life (QOL), and changes in the evolution of NPMs directly reflect QOL. **Objectives:** To longitudinally assess QOL and cognitive function in SLE and to determine factors associated with worsening QOL in these patients. Cognitive assessment, assessment of anxiety and mood disorders, questions about QOL, and evaluation of fatigue were performed through tests and questionnaires: Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Beck Anxiety Inventory (BAI), Depression Inventory of Beck (BDI), Short-Form Health Survey (SF-36) and Fatigue Severity Scale (FSS), respectively. **Results:** Low scores of cognitive dysfunction were prevalent in patients in relation to the control group ($p=0.0121$), but there was no significant variation over time ($p=0.4398$). High scores of anxiety and fatigue symptoms were prevalent in patients in relation to the control group: ($p=0.0065$) and ($p<0.0001$), respectively. However, throughout the study, there were no changes in these scores: ($p=0.1259$) and ($p=0.0717$), respectively. There was no prevalence of symptoms of depression in the patients in relation to the control group ($p=0.0579$) and not even in time ($p=0.1227$). QV was significantly lower in the patients than in the control group: functional capacity ($p<0.0001$), limitation by physical aspects ($p = 0.01$), general health status ($p=0.0006$), vitality ($p=0.0399$). Patients presented a decrease in QoL of life over time: functional capacity ($p<0.0088$), vitality ($p=0.0293$) and in summary measures: physical ($p=0.0255$) and mental ($p=0.0337$). Low scores of cognitive dysfunction were associated with worsening of QoL in the patients: general health status ($p=0.026$) and in the physical summary component ($p=0.0342$). High scores of anxiety, depression and fatigue symptoms were associated with low QOL of patients in all SF-36 domains ($p<0.0001$). High activity scores were associated with low QOL in patients, in all domains, except in the mental health domain ($p=0.266$). Presence of cumulative damage was associated with worsening of QoL in patients, in all domains, except in the domains: general health and vitality ($p=0.2843$), mental health ($p=0.984$). **Conclusion:** Neuropsychiatric manifestations such as cognitive dysfunction, anxiety and depression symptoms are factors associated with worsening QOL in SLE, as well as disease activity, presence of cumulative damage and fatigue symptoms.

Key words: Systemic lupus erythematosus, cognitive dysfunction, quality of life.

LISTA DE FIGURAS E ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma de inclusão e exclusão de indivíduos no presente estudo no presente estudo	28
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios revisados do SLICC para a classificação de LES.....	14
Tabela 2. Nova revisão dos critérios de classificação de LES	14
Tabela 3. Manifestações neuropsiquiátricas segundo ACR	16
Tabela 4. Qualidade de vida e presença de manifestações neuropsiquiátricas.....	24
Tabela 5: Dados demográficos	33
Tabela 6. Variáveis clínicas no tempo basal, T0.....	33
Tabela 7. Variáveis clínicas nos 3 tempos de avaliação.....	34
Tabela 8. Frequência das manifestações clínicas nos 3 tempos de avaliação.....	34
Tabela 9. Frequência das manifestações laboratoriais nos 3 tempos de avaliação.....	35
Tabela 10. Frequência das manifestações neuropsiquiátricas nos 3 tempos de avaliação.....	35
Tabela 11. Medicamentos em uso pelos pacientes nos 3 tempos de avaliação.....	36
Tabela 12. Escores de disfunção cognitiva, sintomas de ansiedade, depressão e de fadiga entre pacientes e grupo controle, nos 3 tempos de avaliação.....	37
Tabela 13. Escores dos domínios do SF-36 entre pacientes e grupo controle, nos 3 tempos de avaliação.....	38
Tabela 14. Escores dos componentes dos sumários físico e mental do SF-36 entre pacientes e grupo controle, nos 3 tempos de avaliação.....	40
Tabela 15. Associação dos escores de disfunção cognitiva, sintomas de ansiedade, de depressão e fadiga com os domínios do SF-36 em pacientes, ao longo do estudo.....	41
Tabela 16. Associação dos escores de SLEDAI, SLICC e de sintomas de fadiga com os domínios do SF-36 em pacientes, ao longo do estudo.....	42
Tabela 17. Associação dos escores de SLEDAI, SLICC e de sintomas de fadiga com os domínios do SF-36 em pacientes, ao longo do estudo.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACL- Anti-cardiolipina

ACR- American College of Rheumatology

Anti-dsDNA- Anti-DNA de fita dupla

Anti-Sm- Anti-Smith

BAI- Inventário de ansiedade de Beck

BDI- Inventário de depressão de Beck

CMV- Citomegalovírus

DP- Desvio padrão

EBV- Epstein-Bar

FAN- Fator antinuclear

FCM- Faculdade de Ciências Médicas

HAS- Hipertensão arterial sistêmica

HC- Hospital de Clínicas

LA- Anticoagulante lúpico

LES- Lúpus eritematoso sistêmico

MNP- Manifestação neuropsiquiátrica

OMS – Organização Mundial de Saúde

QV – Qualidade de vida

SLEDAI- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SLICC-Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology
Damage Index

SNC- Sistema nervoso central

SNP - Sistema nervoso periférico

TCLE- Termo de consentimento livre e esclarecido

UNICAMP- Universidade Estadual de Campinas

SUMÁRIO

Resumo	6
Abstract	7
1. INTRODUÇÃO E REVISAO DA LITERATURA	13
1.1 Definição	13
1.2 Epidemiologia	13
1.3 Critérios classificatórios do LES	13
1.4 Apresentação clínica no LES.....	15
1.5 Patogênese	19
1.5.1 Susceptibilidade genética.....	19
1.5.2 Fatores ambientais.....	20
1.5.3 Produção de autoanticorpos.....	20
1.5.4 Sistema neuroendócrino.....	21
1.5.5 Hiperatividade de células B e T.....	21
1.6 Qualidade de vida no LES.....	22
2. JUSTIFICATIVA.....	27
3. OBJETIVOS.....	27
3.1 Objetivo geral	27
3.2 Objetivos específicos.....	27
4. PACIENTES E MÉTODOS.....	27
4.1 Delineamento do estudo.....	27
4.1.1 Seleção dos pacientes.....	27
4.1.2 Critérios de inclusão.....	27
4.2 Grupo controle: seleção dos indivíduos sadios não aparentados.....	28
4.2.1 Critérios de inclusão.....	28
4.2.2 Critérios de exclusão.....	28
4.3 Termo de consentimento livre e esclarecido.....	29
4.4 Análise da qualidade de vida.....	29
4.5 Análise da função cognitiva.....	29
4.6 Análise das desordens de ansiedade.....	29
4.7 Avaliação dos distúrbios de humor.....	30
4.8 Avaliação das manifestações neuropsiquiátricas	30

4.9 Tratamento.....	30
5.0 Análise clínico-laboratorial.....	30
5.1 Análise da atividade da doença e dano.....	31
5.2 Análise estatística.....	32
6.0 RESULTADOS.....	33
6.1 Dados demográficos.....	33
6.2 Características clínicas, laboratoriais e de tratamento.....	33
7.0 DISCUSSÃO.....	45
8.0 CONCLUSÃO.....	49
9.0 REFERÊNCIAS	50
10.0 APÊNDICES	63
10.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Pacientes)	63
10.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Controles sadios)	68
11.0 ANEXOS	73
11.1 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-FCM.....	73

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Definição

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune, multissistêmica e crônica, apresentando amplo espectro de manifestações clínicas e laboratoriais e, períodos de remissão e exacerbação (1-5). Caracteriza-se por intensa ativação do sistema imunológico inato e adaptativo com redução do *clearance* de células apoptóticas (4, 6-8).

1.2 Epidemiologia

Estudos quanto à incidência do LES não são bem definidos em algumas populações e etnias, no entanto, nos Estados Unidos da América (EUA), a incidência foi estimada entre 1,8 a 7,6 por 100.000 pessoas/anos (9). Na Europa, a taxa de incidência varia de 3,3 a 4,8 por 100.000 pessoas/ano (10). Maior incidência de LES foi reportada em indivíduos afro-americanos, americanos e asiáticos comparados com caucasianos (11-13). Frequência do LES foi reportada em 1 para cada 250 mulheres no EUA; 22,4 para cada 100.000 asiáticos e 10,3 para cada 100.000 caucasianos (5, 9-12). Contudo, na população de negros africanos, apresenta-se como uma doença rara (13,14).

Estudo realizado no Brasil reportou maior frequência do LES na população caucasóide, principalmente na região sudeste do país (15). Outro estudo em Natal, no Rio Grande do Norte, observou incidência anual de 8,4 por 100.000 habitantes (16).

1.3 Critérios classificatórios do LES

LES não apresenta critérios definitivos de diagnóstico e sim, critérios classificatórios da doença, propostos em 1982 pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR). Sendo necessário, no mínimo, quatro critérios clínicos e/ou laboratoriais entre onze para ter o diagnóstico definitivo de LES (17). Estes critérios foram revisados em 1997, e o item “presença de células LE”, constante do critério “alterações imunológicas”, foi excluído, e o teste falso positivo para sífilis foi substituído pela presença de anticorpos antifosfolípidos (18) (Tabela 1). Em 2012, houve uma nova revisão desses critérios que foram subdivididos em clínicos e imunológicos, conforme tabela 2. Para o diagnóstico definitivo da doença o paciente deve apresentar quatro ou mais critérios, sendo, pelo menos um critério clínico e um imunológico; ou uma biópsia renal com nefrite lúpica associada ao FAN positivo ou anti-dsDNA positivo (Tabela 2) (19).

Tabela 1. Critérios revisados para a classificação de LES (18)

Critério	Observações
<i>Rash</i> malar	Lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou relevo
Lesão discóide	Lesão eritematosa infiltrada, com escamas queratóticas e tampões foliculares
Fotossensibilidade	<i>Rash</i> cutâneo como reação não-usual à exposição à luz solar
Artrite	Não erosiva de duas ou mais articulações
Úlceras orais/nasais	Úlceras oral ou em nasofaringe, usualmente indolores
Serosite	Pleurite Pericardite
Doença renal	Proteinúria maior que 0,5g/dia Cilindros
Neurológico (SNC)	Convulsão Psicose
Alterações hematológicas	Anemia hemolítica Leucopenia menor que 4.000/mm ³ Linfopenia menor que 1.500/mm ³ Plaquetopenia menor que 100.000/mm ³
Alterações imunológicas	Anticorpos Anti-dsDNA Anticorpos Anti-Sm Anticorpos antifosfolípidos (anticardiolipina IgG/IgM; anticoagulante lúpico)
Anticorpos anti-nucleares (FAN)	Título anormal, em qualquer época e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas

Tabela 2. Nova revisão dos critérios de classificação de LES (19).

Critérios clínicos	Critérios imunológicos
Lúpus cutâneo agudo	FAN+ ¹
Lúpus cutâneo crônico	Anti-dsDNA+ ²
Úlceras orais	Anti-Sm+ ³
Alopécia não cicatricial	Anticorpos antifosfolípidos
Sinovite (um ou mais articulações)	Complemento reduzido (C3, C4, CH50)
Acometimento renal	Coombs direto+
Anemia hemolítica	
Leucopenia	
Linfopenia	

1.4 Apresentação clínica no LES

Manifestações clínicas do LES são heterogêneas, variando desde manifestações mucocutâneas a manifestações neuropsiquiátricas, como convulsões e psicose. Sintomas não específicos como fadiga, perda de peso e febre são frequentemente observados e interferem na qualidade de vida dos pacientes (20,21).

Envolvimento muscoesquelético ocorre em até 90% dos pacientes. Quadro de artralgia e mialgia são frequentes e, artrite afeta, geralmente as pequenas articulações das mãos. Artropatia de *Jaccoud* resulta em deformidade e incapacidade funcional significativa, embora não seja causada por artrite destrutiva (22).

Comprometimento renal pode ser observado em até 50% dos pacientes com LES. Quadro de nefrite lúpica caracteriza-se por proteinúria ($>0,5\text{g}/24$ horas), presença de sedimento urinário (hemácias dismórficas e leucócitos) e achados histológicos através de biópsia renal (30). Envolvimento renal é geralmente assintomático, sendo imprescindível o exame de urina regular e o monitoramento da pressão arterial (5). Sociedade Internacional de Nefrologia e Sociedade de Patologia Renal realizaram nova revisão dos critérios de classificação da nefrite lúpica (23).

As alterações hematológicas incluem leucopenia, linfopenia, anemia hemolítica e trombocitopenia. As manifestações hematológicas podem ser causadas pela fisiopatologia do LES, outras vezes, pode não ser uma manifestação propriamente da doença, e sim uma consequência ao tratamento com imunossupressores. Leucopenia ($<4000/\text{mm}^3$) está presente em até 50-60% dos pacientes e, pode resultar de doença ativa ou devido ao tratamento com imunossupressores. Linfopenia ($<1,5 \times 10^9/\text{L}$) com prevalência em 20-93% dos pacientes com LES e frequentemente observada em casos de doença ativa. Sendo que em casos de doença severa, o tratamento com glicocorticoides e imunossupressores pode levar ao quadro de linfopenia. A anemia geralmente é normocítica e normocrômica, e surge dependendo da gravidade e duração da doença. Trombocitopenia com contagem de plaquetas inferior a 100.000 células/mL ou $100 \times 10^9/\text{L}$, é frequente no LES, sendo causa da exacerbação desta doença ou ainda devido à presença de outras doenças (24).

Complicações cardíacas no LES incluem endocardite de *Libman-Sacks*, pericardite, miocardite, doenças da artéria coronária e distúrbios da condução. Primeira ocorrência de arteriosclerose e as complicações associadas são as principais causas de mortalidade no LES (22, 25).

Pleurite é o comprometimento pulmonar comumente encontrado no LES, em cerca de 40-60% dos pacientes, acompanhada de dor torácica, tosse, dispnéia e em alguns casos, febre (26, 27). Faz-se necessário excluir embolia pulmonar diante dos sintomas descritos, especialmente, em pacientes com fatores de risco para trombose, como anticorpos antifosfolípidos (28).

As manifestações neuropsiquiátricas (MNP) ocorrem em até 75% dos pacientes. Frequência dessas manifestações é muito variável, dependendo do tipo de manifestação incluída e dos métodos utilizados para avaliação (2, 28-31), tornando lúpus neuropsiquiátrico (LES NP), muitas vezes, de difícil diagnóstico. ACR, em 1999, elaborou um consenso para a definição das MNP que ocorrem no LES (31), contando com a participação de reumatologistas, neurologistas, psiquiatras, entre outros. Desse modo, ficou definido 19 síndromes mais prevalentes que podem causar comprometimento ao sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico (SNP) (Tabela 3). Posteriormente, estes critérios foram validados e apresentaram uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 46% (32). Baixa especificidade ocorreu pela presença de ansiedade, cefaléia, depressão leve, distúrbio cognitivo leve e polineuropatia não confirmada por eletroneuromiografia. A exclusão dessas manifestações permitiu uma maior especificidade: 93% (32).

MNP podem ser primárias quando causadas diretamente pelo LES em atividade ou secundárias a comorbidades como, distúrbios metabólicos, hipertensão arterial sistêmica (HAS), infecção, corticoterapia (32). Nos pacientes com LES, as MNP mais frequentes são a cefaléia, convulsão, desordens de ansiedade e de humor, disfunção cognitiva, e doenças cerebrovasculares (33-36). Estudos mostram que as MNP no LES podem influenciar de modo negativo na vida desses pacientes, levando a um déficit de qualidade de vida (36-38) e aumento da incapacidade de trabalho (39-44).

Tabela 3. Manifestações neuropsiquiátricas segundo ACR (31).

Sistema Nervoso Central	Sistema Nervoso Periférico
Cefaléia	Disfunção autonômica
Convulsão	Miastenia Gravis
Desordens de Ansiedade	Mononeuropatia simples/múltipla
Desordens do humor	Neuropatia craniana
Desordens do movimento (Coréia)	Plexopatia
Distúrbios cognitivos	Polineuropatia
Doença cerebrovascular	Polirradiculoneuropatia inflamatória aguda

	(Síndrome de Guillain-Barré)
Estado confusional agudo	
Meningite asséptica	
Mielopatia	
Psicose	
Síndromes desmielinizantes	

ACR, em 1999, elaborou um consenso para a definição das MNP que ocorrem no LES. Esta nomenclatura compreende definições de casos, critérios, exclusões e métodos de averiguação para 19 síndromes (31). Disfunção cognitiva é uma manifestação neuropsiquiátrica, definida pelo Colégio Americano de Reumatologia como disfunção de um ou mais dos seguintes domínios: atenção simples ou complexa, memória, processamento visual/espacial, linguagem, raciocínio, velocidade psicomotora e funções executoras, comprovada por testes específicos (31). Essa disfunção é observada em até 75% dos pacientes com LES, sendo que, sua presença e gravidade está associada a fatores como atividade de doença, corticoterapia e depressão (45). Alguns estudos também relataram associação de disfunção cognitiva à presença de anticorpos antifosfolípidos (46-51).

No LES, a disfunção cognitiva pode flutuar ou piorar ao longo do tempo, sendo que os pacientes, podem apresentar dificuldades na atenção, concentração, memória e na busca de palavras. Avaliação dessa disfunção é realizada por uma bateria de testes neuropsicológicos, no entanto, esses testes demandam muito tempo na sua realização. Para que haja maior praticidade na avaliação da disfunção cognitiva, ACR recomenda uma bateria curta de testes, que possam ser realizados em até aproximadamente 1 hora (31, 52).

Várias metodologias têm sido utilizadas para avaliar a disfunção cognitiva em pacientes com LES que podem ser compostos por uma bateria de testes neuropsicológicos recomendados pelo ACR, ou ainda, testes de *screening*. Um estudo recente demonstrou a frequência de comprometimento cognitivo em pacientes com LES, utilizando um instrumento computadorizado, o Qualidade de Vida em Desordens Neurológicas (NeuroQoL). NeuroQoL, é específico na captura de comprometimento cognitivo, composto por medidas que avaliam sintomas, preocupações e questões consideradas relevantes em distúrbios neurológicos, tanto em adultos quanto em crianças. Os autores utilizaram apenas uma parte do teste que consiste da cognição aplicada para função executiva e preocupações gerais de cognição. NeuroQoL pode ser

considerado uma importante ferramenta na avaliação da qualidade de vida no LES, em pacientes com déficits cognitivos (53).

Calderón e colaboradores (36) reportaram recentemente, a prevalência de disfunção cognitiva no LES, através da Bateria Automatizada de Teste Neuropsicológico de Cambridge (CANTAB). Sendo essa disfunção responsável pelo comprometimento da qualidade de vida de pacientes com LES. CANTAB é utilizado na avaliação de sutis deficiências cognitivas e no estudo, os autores, avaliaram os seguintes domínios: atenção, memória e aprendizagem e função executiva.

Estudo longitudinal, demonstrou a frequência de disfunção cognitiva nos pacientes com LES, bem como o comprometimento da atenção, memória e função executivas como fatores associados a incapacidade funcional nesses pacientes, através de testes padronizados que avaliaram domínios cognitivos como: atenção simples (Digit Span Forward), atenção complexa (Reverse Numerical Sequence [Mini-Mental State Examination]), memória (Digit Span Forward, Logical Memory), linguagem (Verbal Semantic Fluency, Verbal Phonemic Fluency), raciocínio e resolução de problemas (Comprehension), velocidade psicomotora (Digit Symbol), e função executiva (Digit Span Backward, Verbal Phonemic Fluency) (54)

Julian e colaboradores (55) reportaram a possibilidade de identificar comprometimento cognitivo em pacientes com doenças crônicas como LES e Artrite Reumática, através de uma bateria de testes padronizados como: Teste de Aprendizagem Verbal California (CVLT-II), Teste Figuras Complexas de Rey, Teste de Associação de Palavras Orais Controladas (COWAT), Teste de Função Executiva Delis-Kaplan (DKEFS), Teste de classificação de cartas Delis-Kaplan, Teste de inibição de palavras em cores Delis-Kaplan, Teste de trilhas Delis-Kaplan, versão oral do Teste de Modalidades de Dígitos de Símbolos, Teste de Julgamento de Orientação da Linha e o Questionário de déficits – versão curta (PDQ-SF).

Existem estudos que reportam a importância da utilização de testes para triagem da disfunção cognitiva em pacientes com LES, enfatizando maior compreensão por parte dos pacientes na realização desses testes e menor demanda de tempo na realização dos mesmos. E ainda demonstraram o teste Montreal Cognitive Assessment (MoCA), como sendo uma importante ferramenta, no rastreamento da disfunção cognitiva em pacientes com LES (56-59) tanto para estudos epidemiológicos como para cuidados clínicos de rotina (56). Ao contrário, um estudo demonstrou a prevalência de comprometimento cognitivo em pacientes com LES e Artrite Reumatoide em relação a indivíduos saudáveis, através do teste de Avaliação Neuropsicológica Automatizada Métrica (ANAM), sendo sugerido como um teste de *screening*

sensível na detecção de disfunção cognitiva em pessoas com doenças reumáticas como o LES (60).

MoCA é um teste de *screening* para disfunção cognitiva, composto por 8 domínios cognitivos: capacidade visuo-espacial, função executiva, nomeação, atenção, linguagem, abstração, memória tardia e orientação (61). MoCA propõe maior capacidade de compreensão por parte do paciente e menor gasto de tempo em sua realização. Estudos recentes demonstraram prevalência de disfunção cognitiva em pacientes com LES, através do teste MoCA, sugerindo ser uma ferramenta útil em triagem do comprometimento cognitivo no LES (57-59). De acordo com outro estudo, teste MoCA foi apresentado como sendo um instrumento sensível na triagem da disfunção cognitiva, sendo essa disfunção, frequente em pacientes com quadro de hemodiálise crônica (62). Em adição, estudos reportaram importância da utilização do teste MoCA para triagem da disfunção cognitiva em pacientes portadores de Esclerose Múltipla e doença de Alzheimer (63, 64).

1.5 Patogênese

As hipóteses para a patogênese do LES circundam em torno de três aspectos: perda da tolerância imunológica, entendida como uma falha dos linfócitos T e B de responder contra antígenos, uma remoção ineficaz de células apoptóticas e deficiências no sistema complemento (6,7,8). O LES é uma doença multifatorial, incluindo fatores hormonais, ambientais e genéticos. Os mecanismos envolvidos na patogênese são: susceptibilidade genética, fatores ambientais, produção de autoantígenos, sistema neuroendócrino, produção de autoanticorpos e hiperatividade de células B e T.

1.5.1 Susceptibilidade genética

A probabilidade de desenvolvimento do LES em gêmeos monozigóticos é de 24-57% e em gêmeos dizigóticos de 2-5%, desse modo, a genética apresenta importante papel na patogênese do LES (65, 66). Genes do antígeno leucocitário humano (HLA), principalmente o HLA-DRB1 e o HLA-DQB1 têm sido associados à susceptibilidade ao LES (67-74). O perfil HLA-DRB1*0301 está associado à susceptibilidade em indivíduos latino-americanos (75). Análises sorológicas específicas mostram que o HLA-DR3 e o HLA-DR2 também são fatores de risco. E o haplótipo HLA-DR3-DQ2 apresenta forte associação no desenvolvimento do LES em caucasianos (75).

1.5.2 Fatores ambientais

A exposição à radiação ultravioleta (UV) é capaz de alterar a química do ácido desoxirribonucléico (DNA) e sua localização, bem como a disponibilidade dos antígenos ribonucleoprotéicos (RNP) e Ro (76). A exposição a determinados vírus como o Epstein-Bar (EBV) e citomegalovírus (CMV) constituem outro fator ambiental envolvido na patogênese do LES. Após infecção, ocorre o "mimetismo molecular" entre os antígenos próprios e externos, seguido da ativação inespecífica de linfócitos T e B, resultando na liberação de autoantígenos com maior capacidade imunogênica (77).

1.5.3 Produção de autoanticorpos

Os anticorpos antinucleares (FAN) são frequentes em pacientes com LES, sendo positivo em mais de 90% desses pacientes. Valores de 1:80 ou maiores são considerados títulos significativos. Estes autoanticorpos apresentam sensibilidade para o LES, no entanto, não são específicos para a doença (78).

Anti-dsDNA é um autoanticorpo altamente específico para o LES, presente em até 70% dos pacientes e em indivíduos saudáveis ou pacientes com outras doenças autoimunes, a presença é de menos de 0,5% (79,80). Após a detecção de títulos elevados desse anticorpo, aproximadamente 80% dos pacientes com uma doença estável passam a apresentar uma doença clinicamente ativa num período de cinco anos (80).

Pacientes com quadro de lesões subagudas constituem cerca de 70% dos casos de LES e nesses pacientes é comum a presença dos anticorpos Anti-Ro e anti-LA (81). Estes anticorpos são imunoglobulinas específicas contra as proteínas do RNA e o anti-La normalmente coexiste com o anti-Ro, raramente sendo encontrado sozinho. Além disso, a presença de anti-Ro e anti-La, ou ambos, no período gestacional, oferecem um maior risco em torno de 1 a 2% no desenvolvimento de bloqueio cardíaco fetal (82).

Os anticorpos anti-receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), NR2a e NR2b estão presentes em pacientes com quadro de manifestações neuropsiquiátricas (MNP). Apesar da presença dos anticorpos anti-NR2 em pacientes com LES, apenas os anticorpos anti-NR2 presentes no líquido cefalorraquidiano (LCR), e não no soro, estão associadas com MNP difusas no LES (83). Os anticorpos anti-receptores NMDA no LCR acometem o SNC independente do quadro de vasculite ou trombose (84). Estes anticorpos no LCR foram associados com MNP em geral (85) e MNP difusas (83); e no soro, associações com distúrbio cognitivo, depressão, déficit de memória recente e de aprendizado (86).

Proteína P ribossomal é um pentâmero composto por 3 fosfoproteínas diferentes. Esta proteína é de grande importância em todas as etapas da síntese protéica e sua presença no LES pode estar associada ao comprometimento do SNC (87-89), rins (90-93) e a danos no fígado (94-96).

1.5.4 Sistema neuroendócrino

Anormalidades na função do hipotálamo e/ou hipófise contribuem para a patogênese do LES e pacientes lúpicos apresentam hiperprolactinemia ou níveis inadequados do hormônio antidiurético (97)

O LES é predominante no sexo feminino e em idade reprodutiva. Indivíduos masculinos e femininos, tanto na fase pré-puberal quanto pós-menopausa, apresentam baixa incidência do LES, indicando desse modo, o papel do estrógeno na predisposição à doença (98). O estrógeno influencia na maturação dos linfócitos T e B e ajuda a promover a hematopoese extramedular. Células B autoreativas que se desenvolvem em meio extramedular podem escapar da seleção negativa. Ativação da citidina-desaminase induzida pelo estrógeno, causa mutações no DNA, levando a alteração das vias apoptóticas e conseqüentemente, a produção de autoanticorpos (98, 99).

1.5.5 Hiperatividade de células B e T

Produção de autoantígenos, que está relacionada ao aumento da apoptose e ao *clearance* prejudicado de corpos apoptóticos fornecidos continuamente pelo dano tecidual, estão envolvidos na hiperatividade de células B e T. A resposta imune pode ser iniciada por um único antígeno, e ausência de tolerância imunológica, esta resposta ocorre sem interrupção e com o envolvimento maior de células B e T com especificidade relacionada ao antígeno inicial, até que a ativação dessas células B e T sejam ativadas por antígenos múltiplos, muitos dos quais são antígenos próprios (100-102). Autoanticorpos ativam células T e auxiliam na sua diferenciação, sendo que o estímulo aumentado nestas células T, permite a produção anormal de citocinas em pacientes com LES (101, 102). As citocinas são proteínas de baixo peso molecular, produzidas por diferentes células do sistema imune inato e adaptativo (103).

LES é uma doença heterogênea quanto à apresentação, gravidade da doença e resposta ao tratamento e perfis alterados de citocinas podem ser responsáveis por essas variações (104). O diagnóstico no LES é complexo devido à dificuldade entre determinar as alterações causadas pela doença e por anormalidades geradas por eventos secundários, como distúrbios

metabólicos ou de coagulação, aterosclerose, infecções severas, em decorrência do tratamento (corticosteroides e outras medicações), entre outros (104).

Citocinas desempenham importante papel na predisposição genética e na atividade do LES (105). Na imunidade celular (Th1), as principais citocinas são interleucina (IL-12), interferon gama (INF- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e, associados à produção de anticorpos e à indução de imunidade humoral (Th2) estão as citocinas, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 (105).

1.6 Qualidade de vida no LES

LES apresenta manifestações mais severas do que algumas outras doenças crônicas como o *Diabetes Mellitus*, hipertensão arterial sistêmica (41). No entanto, com a melhora da sobrevida no LES nas últimas décadas, tem crescido a preocupação com a qualidade de vida (QV) nestes pacientes (105-109). Por ser uma doença crônica, com períodos de atividade e remissão, identificar fatores associados a uma pior qualidade de vida pode ajudar no tratamento e seguimento dos pacientes (110-112).

O conceito de QV foi proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS), pelo grupo que estuda a QV – World Health Organization Quality of Life Group – como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto de sua cultura e dos sistemas de valores em que vive e em relação a suas expectativas, seus padrões e suas preocupações” (113). A saúde relacionada com a QV abrange conceitos como função física, social e mental, bem como estado geral de saúde. Dentro destes, estão alocados os conceitos de vitalidade (energia/fadiga), dor e atividade neurocognitiva (114).

Avaliação da QV no LES permite maior conhecimento do impacto da doença e do tratamento na vida dos pacientes. Existem instrumentos para avaliar QV no LES: específicos e genéricos (115).

Questionários específicos avaliam a qualidade de vida em uma determinada doença e apresenta maior sensibilidade na detecção de mudanças após uma intervenção e no caso do LES (115) existem os seguintes testes: LupusQoL (Lupus Quality of Life) (116), L-QoL (SLE Quality of Life questionnaire) (117), SSC (Systemic Lupus Erythematosus Symptom Checklist) (118), validado para língua portuguesa (119), SLEQoL (Systemic Lupus Erythematosus-specific quality-of-life) (120), validado para a língua portuguesa (121), SLENQ (Systemic Lupus Erythematosus Needs Questionnaire) (122), Lupus-PRO (Lupus Patient-Reported Outcomes) (123).

Instrumentos genéricos avaliam uma população heterogênea de pacientes e grupo controle e ainda, aspectos relacionados à função, limitações físicas e emocionais. Dentre os instrumentos genéricos temos: EQ-5D (European Qol scale) (124); WHOQOL-Bref (World Health Organization Quality of Life) (125), validado para a língua portuguesa (125); SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form - 36), composto de 36 itens que são englobados em 8 domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais, saúde mental (126), validado para a língua portuguesa (127) e, versões curtas do SF-36, como o SF-12 (Medical Outcomes Study Short Form - 12), com 12 itens que englobam 8 domínios: função física, aspecto físico, dor, saúde geral, vitalidade, função social, aspecto emocional e saúde mental (36), validado para a língua portuguesa (128) e o SF-6D (Medical Outcomes Study Short Form – 6), que avalia 6 domínios: capacidade funcional, limitação por aspectos físicos, dor, vitalidade, saúde mental (129).

Pacientes com LES, apresentam baixos escores na qualidade de vida, com aspectos negativos no SF-36 em fatores relacionados à função emocional, domínio da função física e pior saúde mental tiveram maior mortalidade do que pacientes com escores mais elevados neste quesito (130). Um estudo de revisão sobre QV dos pacientes com LES, medida pelo SF-36, mostrou comprometimento dessa qualidade de vida na saúde em geral, vitalidade, função física e emocional (107).

Com os avanços no tratamento do LES e suas comorbidades, bem como com o avanço do diagnóstico precoce da doença a taxa de sobrevivência de pacientes com LES melhorou, tornando cada vez mais importante o estudo da QV no cuidado dos pacientes com a doença (110). Como o LES é uma doença crônica, com períodos de exacerbação e remissão e afeta principalmente pacientes jovens, identificar fatores associados a uma pior qualidade de vida pode ajudar no tratamento e seguimento destes pacientes, reduzindo custos diretos e indiretos (110-112).

Manifestações neuropsiquiátricas parecem influenciar a QV, sendo que mudanças na evolução das manifestações neuropsiquiátricas refletem diretamente na QV (111, 130-138). Abaixo, trabalhos que reportaram baixa qualidade de vida dos pacientes com LES devida à presença de manifestações neuropsiquiátricas (tabela 4).

Tabela 4. Qualidade de vida e presença de manifestações neuropsiquiátricas.

Instrumento na avaliação da QV	Instrumento na avaliação da presença de MNP	MNP	Tipo de estudo	Primeiro autor e ano (ref)
Medical Outcomes Study Short Form (SF-36)	Escala Hospitalar de ansiedade e depressão (HADS)	Ansiedade e depressão	Transversal	M Figueiredo-Braga 2017 (137)
SF-36	Centro Médico Universidade Leiden - NPSLE coorte	Doença cerebrovascular, cefaléia, desordens convulsivas, disfunção cognitiva, desordens de humor	Longitudinal	RC Monahan 2017 (138)
Lupus-QoL	Escala de depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D)	Depressão	Transversal	I Etchegaray-Morales 2017 (139)
Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS-29)	PROMIS-29 Neuro-QoL Cognição aplicada – versão curta	Ansiedade e depressão Disfunção cognitiva	Longitudinal	JS Lai 2017 (140)
SF-36 versão 2	Inventário de Sintomas Cognitivo (CSI), Escala de Inteligência de Wechsler (WAIS-III), Teste de Aprendizagem Verbal auditiva de Rey (AVLT)	Disfunção cognitiva	Longitudinal	Y Gao 2016 (141)
SF-12	Escala Hospitalar de	Depressão	Transversal	J Calderón 2016 (36)

	Ansiedade e Depressão de Cambridge (HADS) Bateria de testes neuropsicológicos automatizados (CANTAB)	Disfunção cognitiva		
SF-36	HADS	Ansiedade e depressão	Transversal	S Yilmaz-Oner 2016 (142)
SF-36	Inventário de Depressão de Beck (BDI) HADS	Depressão Ansiedade	Transversal	EA Macêdo 2016 (133)
SF-36	ACR (nomenclatura e definição de casos para as síndromes neuropsiquiátricas)	Desordens de humor	Longitudinal	JG Hanly 2015 (143)
SF-36	Escala de Depressão de Auto-avaliação (SDS) Escala de Ansiedade de Auto avaliação (SAS)	Depressão Ansiedade	Transversal	B Shen 2013 (144)
SF-36	HADS	Ansiedade e depressão	Transversal	E Waldheim 2013 (145)
SF-36	ACR (nomenclatura e definição de casos para as síndromes neuropsiquiátricas)	Cefaléia	Longitudinal	JG Hanly 2013 (146)
SLENQ	SLENQ	Ansiedade e depressão	Transversal	NL Beckerman 2011 (147)
SF-36	ACR (nomenclatura e definição de casos para 19 síndromes neuropsiquiátricas)	Convulsão, desordens de humor, doença cerebrovascular e estado confusional agudo	Transversal	JG Hanly 2010 (148)
SF-36	ACR (nomenclatura	Cefaléia,	Longitudinal	JG Hanly 2011 (134)

	e definição de casos para 19 síndromes neuropsiquiátricas)	desordens de humor e de ansiedade, disfunção cognitiva, doença cerebrovascular, polineuropatia, mononeuropatia e convulsão		
SF-36	HADS	Depressão e ansiedade	Transversal	Hui-Chuan Huang 2007 (149)
SF-36	Escala Hamilton de ansiedade (HAM-A) Escala Hamilton de Depressão (HAM-D)	Ansiedade Depressão	Transversal	A Doria 2004 (150)
SF-36	HADS	Depressão	Transversal	T Stoll 2001 (151)

2. JUSTIFICATIVA

O nosso grupo analisa há vários anos a importância clínica das MNP no LES. E existem poucos estudos longitudinais que analisaram a QV no LES, com foco principalmente nos distúrbios cognitivos.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Determinar como qualidade de vida e função cognitiva se comportam ao longo do tempo no LES.

3.2 Objetivos específicos

- 3.2.1. Avaliar como a QV se comporta de forma longitudinal na nossa coorte
- 3.2.2. Determinar fatores associados à piora da QV nos pacientes com LES
- 3.2.3. Avaliar como distúrbio cognitivo se comporta de forma longitudinal na nossa coorte
- 3.2.4. Determinar fatores associados ao distúrbio cognitivo nos pacientes com LES

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo longitudinal, aberto com grupo controle. Questionários foram aplicados em 3 tempos num intervalo mínimo de 6 meses, em pacientes e grupo controle por um período de 3 anos.

4.1.1 Seleção dos pacientes (Figura 1)

Foram selecionados pacientes consecutivos com LES, acompanhados no ambulatório de Reumatologia do Hospital de Clínicas/UNICAMP.

4.1.1 Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico de LES de acordo com o ACR, atendidos no ambulatório de reumatologia do Hospital das Clínicas da Unicamp (17)

- Seguimento \geq 6 meses
- Pacientes com idade atual \geq 18 anos

4.2 Grupo controle: seleção dos indivíduos sadios não aparentados (Figura 1)

O grupo controle foi constituído por indivíduos sadios com idade e distribuição de gênero semelhante ao grupo de pacientes com LES. Esses indivíduos sadios pertenciam à mesma região geográfica (Campinas e região): amigos de paciente, pesquisadores e profissionais do hospital.

4.2.1 Critérios de inclusão

- Indivíduos saudáveis
- Idade \geq 18 anos
- Indivíduos que concordaram participar da pesquisa

4.2.2 Critérios de exclusão

- Controles com doenças crônicas
- Controles com doenças psiquiátricas

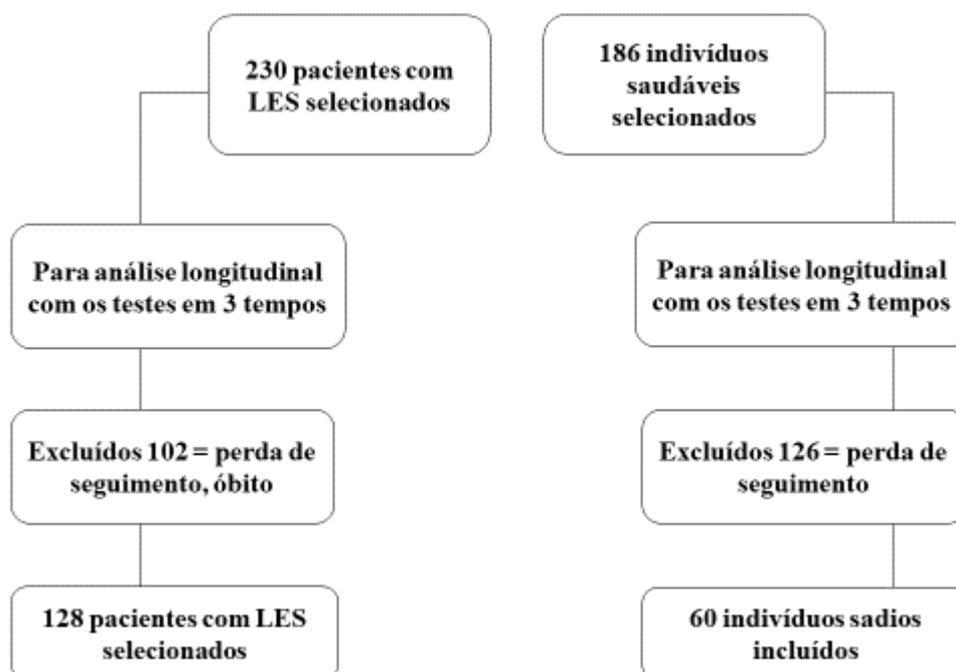


Figura 1. Fluxograma de inclusão e exclusão de indivíduos no presente estudo.

4.3 Termo de consentimento livre e esclarecido

Todos os pacientes e voluntários foram previamente informados e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM da UNICAMP (Nº 920/2007) (Apêndices).

4.4. Análise da qualidade de vida

Qualidade de vida foi avaliada pelo Short-Form Health Survey (SF-36). SF-36 é um questionário multidimensional formado por 36 itens, englobados em oito domínios: capacidade funcional, (10 itens), aspectos físicos (4 itens), dor (2 itens), estado geral da saúde (5 itens), vitalidade (4 itens), aspectos sociais (2 itens), aspectos emocionais (3 itens), saúde mental (5 itens) e mais uma questão de avaliação comparativa entre as condições de saúde atual e de um ano atrás. SF-36 avalia tanto os aspectos negativos da saúde (doença ou enfermidade), como os aspectos positivos (bem-estar). Escores variam em uma escala de 0-100. Altos escores indicam maior qualidade de vida (127, 128).

Avaliação da presença de fadiga foi feita através do questionário de auto-relato, Escala de Severidade de Fadiga (Fatigue Severity Scale - FSS). FSS é uma escala unidimensional e apresenta 9 itens. Escore de 1 a 7 é determinado para cada resposta e o escore final determina a severidade dos sintomas de fadiga. As categorias são: 0-28 indicam ausência dos sintomas de fadiga, 29-36 indicam sintomas de fadiga moderada e >36, sintomas de fadiga severa (41, 152).

4.5 Análise da função cognitiva

Função cognitiva foi avaliada através do teste Montreal Cognitive Assessment (MoCA). MoCA é composto por oito domínios cognitivos como a capacidade visuo-espacial, função executiva, nomeação, atenção, linguagem, abstração, memória tardia e orientação, com escore máximo de 30 pontos, sendo ≥ 26 , o escore de normalidade para o teste (153). Teste MoCA foi validado para a língua Portuguesa, sendo o estudo, realizado no Brasil, em pacientes portadores de Alzheimer, sendo que o escore de normalidade foi ≥ 25 , com sensibilidade de 81% e especificidade de 77% (154).

4.6 Avaliação das desordens de ansiedade

Sintomas de ansiedade foram avaliados através do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) contendo 21 questões, sendo um questionário de auto-relato de múltipla. O escore

máximo é 63 e as categorias são: 0-7: ausência de sintomas de ansiedade; 8-15: sintomas de ansiedade leve; 16-25: sintomas de ansiedade moderada e 26-63: sintomas de ansiedade severa (155).

4.7 Avaliação dos distúrbios de humor

Sintomas de depressão foram avaliados através do Inventário de Depressão Beck (BDI). O questionário apresenta 21 questões sobre como o indivíduo se sentiu na última semana. Cada questão apresenta quatro possibilidades de respostas, que variam em intensidade. Escore de 0 a 3 é determinado para cada resposta e o escore final determina a severidade do quadro depressivo. As categorias são: 0-13 indicam ausência de sintomas de depressão; 14-19 indicam sintomas de depressão leve; 20-28, sintomas de depressão moderada e, 29-63 indicam sintomas de depressão severa (156).

4.8 Análise das manifestações neuropsiquiátricas

As manifestações NP foram determinadas através da revisão de prontuários médicos, seguindo os critérios para manifestações NP estabelecidos pelo ACR (31).

4.9 Tratamento

Foram consideradas as medicações prescritas nas datas em que os testes foram aplicados nos pacientes. As medicações consideradas foram prednisona, cloroquina/hidroxicloroquina/difosfato de cloroquina e outras drogas imunossupressoras como azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato e micofenolato mofetil.

5.0 Análise clínico-laboratorial

Através da revisão de prontuários foram coletados os seguintes dados: sexo, idade do paciente na inclusão do estudo e idade de início da doença. Dados de manifestações clínicas, laboratoriais e de medicação atual foram coletados de acordo com a data de preenchimento dos testes. Foram analisadas as seguintes manifestações clínicas, laboratoriais e de tratamento: presença de adinamia; emagrecimento (>4 kg); febre ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$); artrite (não erosiva em duas ou mais articulações periféricas, vista pelo médico); necrose asséptica (documentada por radiografia simples, cintilografia ou ressonância magnética); deformidades articulares (geralmente redutíveis vistas pelo médico); eritema malar (eritema fixo sobre as eminências

malares e/ou pregas naso-labiais); lesões discóides (placas eritematosas com descamação podendo ocorrer atrofia nas lesões antigas); alopecia; úlcera oral e/ou nasal (ulceração oral e/ou em nasofaringe, geralmente dolorosa, observadas por médico); fotossensibilidade (“rash” cutâneo resultado da exposição à luz solar, relatado na história clínica ou observada por médico); nefrite (definida pela presença de proteinúria maior que 0,5 g/l em 24 horas, aumento progressivo de creatinina sérica ou ainda alterações histopatológicas quando compatíveis com nefrite lúpica, segundo critérios da Organização Mundial de Saúde); hipertensão arterial: pressão sistólica maior que 130 Mmhg e/ou pressão diastólica maior que 85 Mmhg; síndrome nefrótica (proteinúria maior que 3 g/L em 24 horas); serosite (presença de pleurite, pericardite ou ambas documentada no exame clínico e por imagem); outras manifestações pulmonares como hipertensão pulmonar, pneumonite e hemorragia pulmonar; outras manifestações cardíacas como miocardite, endocardite própria do LES e infarto do miocárdio; miopatia (revelada por fraqueza muscular, alterações (enzimáticas), alterações da biópsia muscular e /ou da eletromiografia).

Outros fatores a serem avaliados foram: envolvimento intestinal, hepático, e do sistema reticuloendotelial, presença de tromboembolismo pulmonar e alterações oculares e a presença do fenômeno de Raynaud.

Os seguintes exames, solicitados rotineiramente no diagnóstico e monitoramento do LES foram realizados de acordo com as técnicas utilizadas no Laboratório de Patologia Clínica e no Laboratório de Investigação em Alergia e Imunologia. Sendo considerados: leucopenia (<4000 células/mm³); linfopenia (<1500 cels/mm³); anemia hemolítica (Coombs direto positivo); trombocitopenia (<100000 cels/Mm³); fator antinuclear (FAN) (por imunofluorescência indireta, positivo em títulos maiores que 1:80); anticorpo anti-DNA (por imunofluorescência indireta com *Crithidia luciliae* como substrato); anticorpo anti-Sm (por imunodifusão dupla); anticorpo anti cardiolipina (por método imunoenzimático); anticoagulante lúpico (por TTPA e Russel).

5.1 Análise da atividade da doença e dano

Atividade da doença foi avaliada pelo Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) e a doença foi considerada ativa se a somatória de pontos do SLEDAI foi superior ou igual a três pontos (157, 158). Dano cumulativo foi avaliado através de um questionário especificamente desenvolvido para este fim, o Systemic Lupus International

Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR-DI) (159).

5.2 Análise estatística

Para análise estatística foi utilizado o programa computacional The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.4 (SAS Institute Inc, 2002-2008, Cary, NC, USA). Para comparação das variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado. Na comparação das variáveis numéricas foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

Para comparação longitudinal das variáveis numéricas foi utilizada a ANOVA para medidas repetidas. Na comparação longitudinal das variáveis categóricas foram utilizadas as Equações de Estimção Generalizadas (GEE). O nível de significância adotado para este estudo foi de 5%, ou seja, valor de $p \leq 0,05$.

6.0 RESULTADOS

6.1 Dados demográficos

Foram incluídos 128 (117 mulheres) pacientes com LES, com média de idade de 32,8 anos [desvio padrão (DP) \pm 11,3 anos]. O grupo controle, com distribuições de idade e sexo similares ao grupo de pacientes, foi constituído por 60 (49 mulheres) voluntários sadios com média de idade de 32,82 (\pm 13,68 anos). A média de escolaridade dos pacientes foi de 11,45 (\pm 3,29 anos) e do grupo controle, 13,38 (\pm 3,11 anos) (Tabela 5). O intervalo médio de meses entre T0 e T1 foi de 7,1875 meses (\pm 2,9954) e mediana de 6,0 meses; entre T1 e T2 foi de 7,0781 meses (\pm 2,649) e mediana de 6,0 meses.

Tabela 5: Dados demográficos.

	Pacientes LES N=128 (%)	Grupo controle N=60 (%)	Valor p
Feminino (%)	117 (91.4) ^b	49 (81,7) ^b	p= 0.053 ^c
Masculino (%)	11 (8.6) ^b	11 (18,3) ^b	
Idade atual (anos)	32,8 (\pm 11,31) ^a	32.82 (\pm 13.68) ^a	p=0.897 ^d
Escolaridade (anos)	11,45 (\pm 3,29) ^a	13,38 (\pm 3,11) ^a	p=0.0006 ^d

^a Média (\pm desvio padrão); ^b Estatística descritiva – frequência; ^c Teste do Qui-quadrado; ^d Teste Mann-Whitney.

6.2 Características clínicas, laboratoriais e de tratamento

A idade de início da doença no tempo basal, T0, foi de 22,0 (\pm 10,16) anos, idade de diagnóstico da doença, 23,63 (\pm 11,85) anos e tempo de doença, 10,66 (\pm 6,53) anos (tabela 6). Em relação à atividade de doença, os escores do SLEDAI foram 5,92 \pm 5,47 no T0, 4,58 (\pm 3,94) no T1 e 4,12 (\pm 3,41) no T2, indicando decréscimo significativo desses escores ao longo do estudo (Tabela 7). Para dano cumulativo, a média dos escores do SLICC foram de 0,47 (\pm 0,63) no T0, 0,5 (\pm 0,68) no T1 e 0,55 (\pm 0,77) no T2 (Tabela 7).

Tabela 6. Variáveis clínicas no tempo basal, T0.

Variáveis clínicas	Pacientes n=128
Idade de início da doença (anos) - T0	22,0 \pm 10,16
Idade de diagnóstico da doença (anos) - T0	23,63 \pm 11,85
Tempo de doença (anos) - T0	10,66 \pm 6,53

Tabela 7. Variáveis clínicas nos 3 tempos de avaliação.

Variáveis clínicas	Tempo 0 n (%)	Tempo 1 n (%)	Tempo 2 n (%)	Valor p
Escore SLEDAI	5,92 ± 5,47	4,58 ± 3,94	4,12 ± 3,41	0.0110
Doença ativa	86 (67,2)	85 (66,4)	80 (62,5)	0.2371
Doença inativa	42 (32,8)	43 (33,6)	48 (37,5)	-
Escore SLICC	0,47 ± 0,63	0,5 ± 0,68	0,55 ± 0,77	0.7400
Presença de dano	51 (39,8)	51 (39,8)	53 (41,4)	0.4462
Ausência de dano	77 (60,2)	77 (60,2)	75 (58,6)	-

Manifestações clínicas frequentemente observadas durante o estudo foram: artrite, fotossensibilidade, rash malar e nefrite (Tabela 8). Variáveis laboratoriais mais frequentes nos 3 tempos de estudo foram: aumento do título de DNA, hematúria, hipocomplementemia, leucocitúria e proteinúria (Tabela 9).

Tabela 8. Frequência das manifestações clínicas nos 3 tempos de avaliação.

Manifestações clínicas	Tempo 0 n (%)	Tempo 1 n (%)	Tempo 2 n (%)	Valor p
Artrite	35 (27,3)	27 (21,1)	31 (19,5)	0.6627
Alopécia	3 (2,3)	2 (1,6)	2 (1,6)	-
Febre	2 (1,6)	5 (3,9)	2 (1,56)	-
Fotossensibilidade	6 (4,7)	5 (3,9)	2 (1,56)	-
Miosite	1 (0,8)	0	1 (0,78)	-
Nefrite	13 (10,2)	14 (10,9)	14 (10,9)	0.8158
Pericardite	3 (2,3)	3 (2,3)	1 (0,78)	-
Pleurite	1 (0,8)	2 (1,6)	1 (0,78)	-
Rash malar	16 (12,5)	11 (8,6)	14 (10,9)	0.6547
Úlceras mucosas	4 (3,1)	0	0	-
Vasculite	2 (1,6)	0	0	-

Tabela 9. Frequência das manifestações laboratoriais nos 3 tempos de avaliação.

Manifestações laboratoriais	Tempo 0 n (%)	Tempo 1 n (%)	Tempo 2 n (%)	Valor p
Aumento do título de DNA	16 (12,5)	28 (21,9)	26 (20,3)	0.0535
Cilindros urinários	1 (0,8)	1 (0,8)	0	-
Hematúria	14 (10,9)	11 (8,6)	11 (8,6)	0.4227
Hipocomplementemia	39 (30,5)	39 (30,5)	31 (24,2)	0.4064
Leucocitúria	15 (11,7)	14 (10,9)	11 (8,6)	0.6823
Leucopenia	9 (7,0)	9 (7,0)	5 (3,9)	0.0306
Linfopenia	8 (6,3)	7 (5,5)	8 (6,3)	0.3197
Plaquetopenia	6 (4,7)	2 (1,6)	4 (3,1)	-
Proteinúria	22 (17,2)	21 (16,4)	23 (18,0)	0.8741

As manifestações neuropsiquiátricas mais frequentes nos pacientes desde o início do LES até os 3 tempos de avaliação foram: cefaléia, desordens de ansiedade, desordens convulsivas e distúrbios de humor (Tabela 10).

Tabela 10: Frequência das manifestações neuropsiquiátricas nos 3 tempos de avaliação.

MNP	Tempo 0 n (%)	Tempo 1 n (%)	Tempo 2 n (%)	Valor p
Presença de MMP	64 (50,0)	45 (35,2)	49 (38,28)	<0.0001
Alterações autonômicas	0	0	0	-
Cefaléia	38 (29,7)	18 (14,06)	12 (9,38)	<0.0001
Desordens de ansiedade	8 (6,3)	15 (11,7)	17 (13,28)	0.3547
Desordens convulsivas	19 (14,8)	7 (5,47)	6 (4,69)	0.2829
Disfunção cognitiva	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	-
Distúrbios de humor	24 (18,8)	26 (20,31)	32 (25,0)	0.3159
Doença cerebrovascular	6 (4,69)	2 (1,56)	0	-
Estado confusional agudo	0	0	0	-
Corea	1 (0,78)	1 (0,78)	0	-
Meningite asséptica	1 (0,78)	0	0	-
Miastenia gravis	0	0	0	-
Mielopatia	0	0	0	-

Mononeuropatia simples	2 (1,56)	2 (1,56)	1 (0,78)	-
Mononeuropatia múltipla	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,78)	-
Neuropatia craniana	2 (1,56)	0	0	-
Polineuropatia	1 (0,78)	1 (0,78)	0	-
Polirradiculoneuropatia	1(0,78)	0	0	-
Plexopatia	0	0	0	-
Psicose	0	0	0	-
Síndrome desmielinizante	0	0	0	-

Em relação ao tratamento, consideramos as seguintes medicações no presente estudo: corticosteróides (Prednisona), antimaláricos (Cloroquina, Hidroxicloroquina e Difosfato de cloroquina) e imunossupressores (Azatioprina, Metotrexato, Micofenolato Mofetil, Ciclosporina e Ciclofosfamida). A frequência dos pacientes com LES em uso dessas medicações está descrita na Tabela 11.

Tabela 11. Medicações em uso pelos pacientes nos 3 tempos de avaliação.

Medicações	Tempo 0 n (%)	Tempo 1 n (%)	Tempo 2 n (%)	Valor p
Pacientes em uso de corticosteróide	101 (78,9)	98 (76,6)	95 (74,2)	0.3698
Pacientes em uso de antimalárico	83 (64,8)	91 (71,1)	94 (73,44)	0.1020
Pacientes em uso de imunossupressores	85 (66,4)	80 (62,5)	82 (64,1)	0.4913
Antidepressivo	23 (18,0)	27 (21,1)	32 (25,0)	0.0965
Ansiolítico	7 (5,5)	8 (6,3)	11 (8,6)	0.3857
Anticonvulsivante	12 (9,4)	13 (10,2)	13 (10,16)	0.6718

Observamos no presente estudo, escores baixos do MoCA em pacientes com LES em relação ao grupo controle, sendo que essa diferença foi significativa em relação ao grupo. No entanto, não houve variação significativa desses escores entre pacientes e grupo controle, ao longo do tempo (tabela 12).

Escore de sintomas de ansiedade e de fadiga foram significativamente mais altos nos pacientes quando comparado ao grupo controle. No entanto, não observamos variação significativa desses escores, ao longo do tempo (tabela 12).

Em relação aos escores de sintomas de depressão, não houve diferença significativa entre pacientes e grupo controle (tabela 12) mas, observamos que ao longo do tempo, os pacientes estavam em uso de antidepressivos (Tabela 11). Isso pode explicar a ausência de diferença significativa entre os pacientes e grupo controle, quanto á presença de sintomas de depressão avaliada pelo Inventário de Depressão de Beck, no presente estudo.

Tabela 12. Escores de disfunção cognitiva, sintomas de ansiedade, depressão e de fadiga entre pacientes e grupo controle, nos 3 tempos de avaliação.

Parâmetros	Escore	Média	Mediana	Valor p¹ (grupo)	Valor p¹ (ao longo do estudo, comparando os grupos)**
Pacientes LES n=128	MoCA T0	22,43	23,0	0,0121*	0,4398
	MoCA T1	22,41	23,0		
	MoCA T2	23,12	24,0		
Controles n=60	MoCA T0	25,9	26,0		
	MoCA T1	26,0	27,0		
	MoCA T2	26,02	27,0		
Pacientes LES	BAI T0	13,85	11,0	0,0065*	0,1259
	BAI T1	13,12	11,0		
	BAI T2	14,2	12,0		
Controles	BAI T0	9,42	5,5		
	BAI T1	8,02	4,5		
	BAI T2	7,45	5,0		
Pacientes LES	BDI T0	11,88	9,0	0,0579	0,1237
	BDI T1	11,63	8,0		
	BDI T2	11,92	9,0		
Controles	BDI T0	8,12	6,5		
	BDI T1	7,22	5,0		
	BDI T2	6,3	4,0		
Pacientes LES	FSS T0	36,52	38,0		

	FSS T1	37,87	40,0		
	FSS T2	38,81	40,0		
Controles	FSS T0	23,66	25,0	<0,0001*	0,0717
	FSS T1	23,67	24,0		
	FSS T2	21,93	23,0		

Teste ANOVA para medidas repetidas; * $p < 0.05$ estatisticamente significativo; **comparação entre pacientes LES e grupo controle, ao longo do tempo (não foi feita análise individual de cada grupo, ao longo do estudo); ¹análise ajustada para escolaridade.

Em relação à qualidade de vida, média dos escores dos domínios no SF-36 foram significativamente menores nos pacientes quando comparados com o grupo controle: capacidade funcional ($p < 0,0001$), limitação por aspectos físicos ($p = 0,01$), estado geral de saúde ($p = 0,0006$), vitalidade ($p = 0,0399$) (Tabela 13) e componentes do sumário físico ($p = 0,0278$) (Tabela 14). Ao longo de estudo, os pacientes apresentaram decréscimo significativo em qualidade de vida em relação ao grupo controle nos seguintes domínios: capacidade funcional ($p = 0,0088$), vitalidade ($p = 0,0006$) (Tabela 13), componentes dos sumários físico ($p = 0,0255$) e mental ($p = 0,0337$) (Tabela 14).

Tabela 13. Escores dos domínios do SF-36 entre pacientes e grupo controle, nos 3 tempos de avaliação.

Parâmetros	Escore domínios SF-36	Média	Mediana	Valor p¹ (grupo)	Valor p¹ (ao longo do estudo, comparando os grupos)**
Pacientes LES	Capacidade funcional T0	65,9	70,0	<0,0001*	<0,0088*
	Capacidade funcional T1	65,66	70,0		
	Capacidade funcional T2	61,41	60,0		
Controles	Capacidade funcional T0	85,17	90,0		
	Capacidade funcional T1	86,33	90,0		
	Capacidade funcional T2	87,83	95,0		
Pacientes LES	Lim. aspectos físicos T0	49,92	50,0		
	Lim. aspectos físicos T1	52,03	50,0		
	Lim. aspectos físicos T2	48,32	45,0		

Controles	Lim. aspectos físicos T0	80,92	100,0	0,01*	0,0613
	Lim. aspectos físicos T1	82,33	100,0		
	Lim. aspectos físicos T2	84,58	100,0		
Pacientes LES	Dor T0	55,18	51,0	0,4609	0,6516
	Dor T1	58,72	54,0		
	Dor T2	58,06	52,0		
Controles	Dor T0	76,92	74,0		
	Dor T1	73,18	74,0		
	Dor T2	71,87	74,0		
Pacientes LES	Estado geral saúde T0	50,95	50,0	<0,0006*	0,3634
	Estado geral saúde T1	51,73	52,0		
	Estado geral saúde T2	52,36	57,0		
Controles	Estado geral saúde T0	73,83	77,0		
	Estado geral saúde T1	73,93	78,5		
	Estado geral saúde T2	74,85	81,0		
Pacientes LES	Vitalidade T0	52,97	50,0	0,0399*	0,0006*
	Vitalidade T1	53,69	50,0		
	Vitalidade T2	50,93	50,0		
Controles	Vitalidade T0	63,75	65,0		
	Vitalidade T1	62,5	65,0		
	Vitalidade T2	66,92	67,5		
Pacientes LES	Aspectos sociais T0	61,48	63,0	0,1079	0,0739
	Aspectos sociais T1	64,93	68,75		
	Aspectos sociais T2	63,7	62,5		
Controles	Aspectos sociais T0	80,03	87,5		
	Aspectos sociais T1	77,13	87,5		
	Aspectos sociais T2	79,92	75,0		
Pacientes LES	Lim. aspectos emocionais T0	59,97	67,0		

	Lim. aspectos emocionais T1	59,44	87,5	0,0608	0,6378
	Lim. aspectos emocionais T2	54,61	66,66		
Controles	Lim. aspectos emocionais T0	72,91	100,0		
	Lim. aspectos emocionais T1	70,7	100,0		
	Lim. aspectos emocionais T2	77,75	100,0		
Pacientes LES	Saúde mental T0	61,63	64,0	0,1752	0,6996
	Saúde mental T1	59,48	60,0		
	Saúde mental T2	61,44	60,0		
Controles	Saúde mental T0	70,07	76,0		
	Saúde mental T1	68,72	72,0		
	Saúde mental T2	71,0	72,0		

Teste ANOVA para medidas repetidas; * $p < 0.05$ estatisticamente significativo; **comparação entre pacientes LES e grupo controle, ao longo do tempo (não foi feita análise individual de cada grupo, ao longo do estudo); ¹análise ajustada para escolaridade.

Tabela 14. Escores dos componentes dos sumários físico e mental do SF-36 entre pacientes e grupo controle, nos 3 tempos de avaliação.

Parâmetros	Escores domínios SF-36	Média	Mediana	Valor p¹ (grupo)	Valor p¹ (ao longo do estudo, comparando os grupos)**
Pacientes LES	Componentes sumário mental T0	57,4	58,2	0,0687	0,0337*
	Componentes sumário mental T1	57,85	58,3		
	Componentes sumário mental T2	56,61	58,55		
Controles	Componentes sumário mental T0	72,12	75,1		
	Componentes sumário mental T1	70,6	75,1		
	Componentes sumário mental T2	74,09	75,3		

Pacientes LES	Componentes sumário físico T0	56,07	55,08	0,0278*	0,0255*
	Componentes sumário físico T1	57,79	57,29		
	Componentes sumário físico T2	55,8	56,33		
Controles	Componentes sumário físico T0	76,77	78,67		
	Componentes sumário físico T1	75,9	78,38		
	Componentes sumário físico T2	77,66	81,29		

Teste ANOVA para medidas repetidas; * $p < 0,05$ estatisticamente significativo; **comparação entre pacientes LES e grupo controle, ao longo do tempo (não foi feita análise individual de cada grupo, ao longo do estudo); ¹análise ajustada para escolaridade.

Ao longo do estudo, pacientes apresentaram escores baixos de disfunção cognitiva associados significativamente a baixos escores do domínio estado geral de saúde ($p=0,0026$; $E=4,534$) e do componente do sumário físico ($p=0,0342$; $E=3,7526$) e altos escores de sintomas de ansiedade e depressão estão associados com baixos escores de todos os domínios do SF-36 (Tabela 15). Presença de cefaleia nesses pacientes, está associada com baixos escores dos domínios: dor ($p=0,0262$; $E= -36,6783$), estado geral de saúde ($p=0,0132$; $E= -35,9741$), e limitação por aspectos emocionais ($p=0,0444$; $E= -33,8324$) (Tabela 15).

Tabela 15. Associação dos escores de disfunção cognitiva, sintomas de ansiedade, de depressão e fadiga com os domínios do SF-36 em pacientes, ao longo do estudo.

Domínios SF-36	Escore MoCA	Escore BDI	Escore BAI	Cefaléia
Capacidade funcional	$p=0,073$ $E=3,3176$	$p < 0,0001^*$ $E= -4,5981$	$p < 0,0001^*$ $E= -4,0311$	$p=0,6412$ $E= -7,1430$
Limitação aspectos físicos	$p=0,0624$ $E=3,4305$	$p < 0,0001^*$ $E= -4,8392$	$p < 0,0001^*$ $E= -4,1018$	$p=0,3116$ $E= -17,6827$
Dor	$p=0,4532$ $E=1,3261$	$p < 0,0001^*$ $E= -4,4289$	$p < 0,0001^*$ $E= -4,5994$	$p=0,0262^*$ $E= -36,6783$
Estado geral saúde	$p=0,0026^*$ $E=4,5340$	$p < 0,0001^*$ $E= -6,8411$	$p < 0,0001^*$ $E= -5,5575$	$p=0,0132^*$ $E= -35,9741$

Vitalidade	p=0,6037 E=1,0311	p<0,0001* E= -6,8411	p<0,0001* E= -5,5575	p=0,7733 E= -6,1403
Aspectos sociais	p=0,0561 E=3,2322	p<0,0001* E= -5,4602	p<0,0001* E= -5,9809	p=0,2213 E= -17,6946
Limitação aspectos emocionais	p=0,055 E=2,9596	p<0,0001* E= -5,4714	p<0,0001* E= -4,7696	p=0,0444* E= -33,8324
Saúde mental	p=0,2458 E=2,3104	p<0,0001* E= -6,7519	p<0,0001* E= -5,5027	p=0,6356 E= -33,8324
Componente sumário físico	p=0,0342* E=3,7526	p<0,0001* E= -6,7924	p<0,0001* E= -5,9472	p=0,3503 E=17,6364
Componente sumário mental	p=0,057 E=3,7385	p<0,0001* E= -7,5834	p<0,0001* E= -6,4826	p=0,3627 E=17,3307

Teste de Equações de Estimação Generalizadas; E=estimativa; *p<0.05 estatisticamente significativo.

Ao longo do tempo, pacientes apresentaram escores altos de atividade da doença (SLEDAI) associados de modo significativo a baixos escores nos domínios do SF-36, exceto no domínio limitação por aspectos emocionais (p=0,2696). Presença de dano cumulativo está associada com escores baixos dos domínios do SF-36, exceto nos domínios: estado geral de saúde (p=0,2843), vitalidade (p=0,2843) e saúde mental (p=0,3984). Escores altos de sintomas de fadiga estão associados com escores baixos de todos os domínios do SF-36 nesses pacientes (Tabela 16).

No decorrer do tempo, pacientes apresentaram presença de artrite associada de modo significativo a escores baixos nos domínios do SF-36, exceto nos domínios limitação por aspectos emocionais (p=0,0901) e saúde mental (p=0,3883). Presença de rash malar estava associada somente com escores baixos do domínio limitação por aspectos físicos (p=0,011; E= -25,6983) (Tabela 17).

Tabela 16. Associação dos escores de SLEDAI, SLICC e de sintomas de fadiga com os domínios do SF-36 em pacientes, ao longo do estudo.

Domínios SF-36	Escore SLEDAI	Dano cumulativo	Escore fadiga

Capacidade funcional	p=0,0127* E= -2,3114	p<0,0001* E=61,4677	p<0,0001* E= -3,1006
Limitação aspectos físicos	p=0,0078* E= -2,7884	p=0,0058* E= 40,1338	p<0,0001* E= -2,8434
Dor	p=0,0015* E= -3,6545	p=0,0442* E=28,3317	p<0,0001* E= -2,7227
Estado geral saúde	p=0,0012* E= -2,9137	p=0,2843 E=21,9111	p<0,0001* E= -3,4694
Vitalidade	p=0,0123* E= -2,4848	p=0,2843 E=16,7989	p<0,0001* E= -3,4694
Aspectos sociais	p=0,0093* E= -2,8156	p=0,0199* E=33,3999	p<0,0001* E= -2,9112
Limitação aspectos emocionais	p=0,2696 E= -1,2156	p=0,0004* E=43,355	p<0,0001* E= -2,2375
Saúde mental	p=0,0246* E= -2,3485	p=0,3984 E=12,8301	p<0,0001* E= -2,6149
Componente sumário físico	p<0,0001* E= -6,5967	p=0,0024* E=45,9771	p<0,0001* E= -3,7838
Componente sumário mental	p<0,0001* E= -5,535	p=0,0103* E=38,1493	p<0,0001* E= -3,5006

Teste de Equações de Estimação Generalizadas; E=estimativa; *p<0.05 estatisticamente significativo.

Tabela 17. Associação dos escores de SLEDAI, SLICC e de sintomas de fadiga com os domínios do SF-36 em pacientes, ao longo do estudo;

Domínios SF-36	Artrite	Rash malar
Capacidade funcional	p=0,0596 E= -19,5285	p=0,8535 E= -2,9337

Limitação aspectos físicos	p=0,0037* E= -19,5285	p=0,0119* E= -25,6983
Dor	p=0,0005* E= -47,2239	p=0,699 E= -6,2778
Estado geral saúde	p=0,0003* E= -44,6273	p=0,1705 E= -24,1631
Vitalidade	p=0,0192* E= -30,7839	p=0,5193 E=10,7727
Aspectos sociais	p=0,0368* E= -25,4292	p=0,4159 E=15,1063
Limitação aspectos emocionais	p=0,0901 E= -20,3739	p=0,8959 E= -2,1055
Saúde mental	p=0,3883 E= -10,2038	p=0,9106 E=1,9859

Teste de Equações de Estimação Generalizadas; E=estimativa; *p<0.05 estatisticamente significativo.

7.0 DISCUSSÃO

Observamos, ao longo do tempo, que os pacientes com LES de nossa coorte apresentaram comprometimento da qualidade de vida, medida pelo SF-36, devido a presença de manifestações neuropsiquiátricas, como disfunção cognitiva, cefaleia, desordens de ansiedade e de humor. Estudos reportaram que pacientes com LES apresentam qualidade de vida comprometida nos domínios do SF-36, pela presença de manifestações neuropsiquiátricas e esse comprometimento, independe da etiologia neuropsiquiátrica. E as manifestações mais frequentes foram: doença cerebrovascular, cefaleia, desordens convulsivas, desordens de ansiedade, disfunção cognitiva e distúrbios de humor (134, 138).

No presente estudo, avaliamos longitudinalmente a frequência de disfunção cognitiva em pacientes com LES. Essa disfunção foi prevalente de modo significativo nesses pacientes quando comparados com o grupo controle, ao longo do tempo. Resultados similares foram encontrados por Gao e colaboradores (141), que reportaram frequência de disfunção cognitiva em pacientes com LES quando comparados ao grupo controle. E longitudinalmente, os escores de disfunção cognitiva não apresentaram variação significativa.

Encontramos escores altos de sintomas de ansiedade e de fadiga com prevalência significativa em nossos pacientes lúpicos do que no grupo controle. No entanto, ao longo do tempo, essa variação não foi significativa. Nossos resultados são similares a estudos longitudinais que reportaram escores altos de sintomas de ansiedade e de fadiga em pacientes com LES quando comparados com a população em geral (140, 141, 160).

Em relação aos escores de sintomas de depressão, não observamos diferença significativa entre pacientes e grupo controle. No entanto, ao longo do tempo, nossa coorte de pacientes estavam em uso de antidepressivos. Isso pode explicar a ausência de diferença significativa de sintomas de depressão entre os grupos. Estudos reportam a frequência de sintomas de depressão em pacientes com LES, devido à presença desta doença crônica (140, 141, 160-162).

Nossos dados mostram decréscimo significativo da qualidade de vida dos pacientes com LES, ao longo do estudo em relação ao grupo controle, nos domínios capacidade funcional, vitalidade, componentes dos sumários físico e mental. Em adição, Tamayo e colaboradores (132), observaram decréscimo significativo na qualidade de vida dos pacientes com LES, no componente do sumário mental, ao longo do tempo. Outro estudo confirmou longitudinalmente, decréscimo na qualidade de vida dos pacientes com LES nos domínios vitalidade, estado geral de saúde e limitação por aspectos físicos (163). Em contraste, Urowitz e colaboradores (164)

observaram melhora na qualidade de vida dos pacientes com LES, em todos os domínios, nos 2 primeiros anos de estudo e estabilidade da qualidade de vida desses pacientes nos últimos 3 anos de acompanhamento.

Nossos dados mostraram que escores baixos de disfunção cognitiva comprometeram os seguintes domínios do SF-36: domínio estado geral de saúde e o componente do sumário físico. Em contraste, estudo recente, não observou comprometimento da qualidade de vida em pacientes com LES devida a presença de disfunção cognitiva (141).

Escores altos de sintomas de ansiedade e depressão foram responsáveis pela piora da qualidade de vida dos pacientes com LES de nossa coorte, ao longo do tempo, em todos os domínios e nas medidas sumárias do SF-36. Estudo recente, observou ao longo do tempo, piora da qualidade de vida, em todos os domínios e nas medidas sumárias do SF-36, em pacientes com LES devida a presença de manifestações neuropsiquiátricas, entre elas, desordens de ansiedade e distúrbios de humor (143). Outro estudo reportou que desordens de ansiedade e depressão e também presença de fadiga, contribuem para baixa qualidade de vida em pacientes com LES, sendo que a severidade da fadiga, pode ser um forte indicador de depressão nesses pacientes (137). De acordo com estudo transversal de Moldovan e colaboradores (165), a depressão foi o principal fator que contribuiu para piora da qualidade de vida em pacientes com LES de 2 grupos étnicos: caucasianos e hispânicos. A piora na qualidade de vida desses pacientes foi observada em todos os domínios do SF-36, exceto no domínio estado geral de saúde.

Cefaleia, uma manifestação neuropsiquiátrica, foi observada como sendo comprometedora da qualidade de vida em nossa coorte de pacientes com LES, nos seguintes domínios do SF-36: dor, estado geral de saúde e limitação por aspectos emocionais. Similar a nosso resultado, um estudo reportou prevalência de cefaleia em pacientes com LES, como fator associado à piora da qualidade de vida desses pacientes nos componentes dos sumários físico e mental do SF-36 (146). Enfatizando o impacto clínico dessa manifestação neuropsiquiátrica na qualidade de vida dos pacientes com LES, independente da sua etiologia.

Ao longo do tempo, observamos que os pacientes apresentaram baixa qualidade de vida devido a escores altos de atividade da doença, nos domínios e nos componentes dos sumários físico e mental do SF-36, exceto no domínio limitação por aspectos emocionais. Similar ao nosso resultado, estudo reportou declínio da qualidade de vida em pacientes com LES pela atividade da doença, no domínio aspectos físicos e no componente do sumário mental do SF-12 (132). Em adição, outro estudo recente reportou baixa qualidade de vida de pacientes com

LES e pacientes com AR, devido atividade da doença e escores altos de atividade da doença, nos componentes dos sumários físico e mental no SF-36 (166).

Observamos que presença de dano cumulativo comprometeu a qualidade de vida de nossa coorte de pacientes com LES, nos domínios: capacidade funcional, limitação por aspectos físicos, dor, aspectos sociais, limitação por aspectos emocionais e nos componentes dos sumários físico e mental. De acordo com nosso resultado, estudo reportou baixa qualidade de vida em pacientes com LES, devida a presença de dano cumulativo, no componentes do sumário físico do SF-36 (167). E ainda, Bruce e colaboradores (168), reportaram maior comprometimento dos domínios que compõem o sumário físico do SF-36, em consequência da presença de dano cumulativo, nos pacientes avaliados com LES.

Escore alto de sintomas de fadiga foram observados, ao longo do presente estudo, sendo comprometedores da qualidade de vida dos pacientes com LES, em todos os todos os domínios e nos componentes dos sumários físico e mental do SF-36. Similar ao nosso resultado, estudo de Alarcon e colaboradores (169), reportaram a fadiga responsável pela piora da qualidade de vida de pacientes afro-americanos e caucasianos com LES, com escores baixos nos domínios: capacidade funcional, dor, vitalidade e aspectos sociais, mas o mesmo não foi encontrado para as medidas sumárias do SF-36. Estudo recente, demonstrou que escores altos de fadiga contribuíram para escores baixos nos componentes dos sumários físico e mental em pacientes com LES (142). Também, foi demonstrado transversalmente, aumento da fadiga e diminuição das medidas sumárias físico e mental no SF-36 em pacientes com LES de 3 grupos étnicos: caucasianos, afro-americanos e hispânicos (170) e, escores altos de fadiga associados a piora da qualidade de vida de pacientes com LES, em todos os domínios no SF-36 (171).

Observamos em nosso estudo, ao longo do tempo, que presença de artrite comprometeu a qualidade de vida dos pacientes, nos seguintes domínios: limitação por aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade e aspectos sociais. Em estudo transversal, foi observado que presença de artralgia-artrite compromete a qualidade de vida de pacientes com LES, em todos os domínios do SF-36 (150).

Nossa coorte de pacientes com LES, também apresentou baixa da qualidade de vida no domínio limitação por aspectos físicos devido presença de *rash* malar. Estudo transversal reportou piora da qualidade de vida em pacientes com Lúpus Eritematoso Cutâneo (LEC) em todos os domínios do SF-36, exceto, no domínio dor, quando comparado com a população geral (172). Em adição, Ferraz e colaboradores (173), reportaram baixa qualidade de vida em pacientes com LEC em todos os domínios do SF-36, sendo que o grupo desses pacientes com

quadro de lesões cutâneas ativas apresentou significativa baixa da qualidade de vida em relação ao grupo de pacientes com inatividade das lesões cutâneas. Entretanto, Kulczycka L e colaboradores (174), reportaram em estudo transversal, presença de manifestação clínica como *rash* malar em mais de 50% dos pacientes com LES e ainda, baixa qualidade de vida desses pacientes avaliados pelo SF-36. No entanto, não observaram associação entre presença dessa manifestação clínica e piora da qualidade de vida nesses pacientes, nos domínios do SF-36.

8.0 CONCLUSÃO

Ao longo do tempo houve uma piora significativa de QV no LES nos domínios capacidade funcional, vitalidade, componentes do sumário físico e componentes do sumário mental. A QV permaneceu estável nos controles.

Piora da QV nos pacientes com LES, ao longo do tempo esteve associada a escores baixos de disfunção cognitiva, escores altos de sintomas de depressão e ansiedade, presença de cefaleia, bem como escores altos de sintomas de fadiga, escores altos de atividade da doença e dano cumulativo e, presença de manifestações clínicas como, artrite e *rash* malar.

Escore do MoCA e frequência de disfunção cognitiva permaneceram estáveis ao longo do tempo em pacientes e grupo controle.

Piores escores de MoCA estiveram associados a escores baixos dos domínios estado geral de saúde e do componente do sumário físico.

9.0 REFERÊNCIAS

1. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases. *JAMA*. 1964;190:104-11
2. West SG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994;20: 129-58
3. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Castellino G, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2001;357:1027-32
4. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358: 929-39
5. O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010; 6:841-55
6. Frangou EA, Bertsiak GK, Boumpas DT. Gene expression and regulation in systemic lupus erythematosus. *Eur J Clin Invest*. 2013; 43(10):1084-96
7. Niewold TB, Goulielmos GN, Tikly M, Assassi S. Autoimmune disease genetics. *Clin Dev Immunol*. 2012 Dec:1-2
8. Cham CM, Ko K, Niewold TB. Interferon regulatory factor 5 in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol*. 2012 June:1-11
9. Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis*. 1994; 53:675-80
10. Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum*. 1995; 38:551-8
11. Alarcon GS. Of ethnicity race and lupus. *Lupus*. 2001; 10:594-596
12. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002; 16(5):847-58
13. Molina JF, Molina J, García C, Gharavi AE, Wilson WA, Espinoza LR. Ethnic differences in the clinical expression of systemic lupus erythematosus: a comparative study between African-Americans and Latin Americans. *Lupus*. 1997; 6:63-7
14. Molokhia M, McKeigue PM, Cuadrado M, Hughes G. Systemic lupus erythematosus in migrants from West Africa compared with Afro-Caribbean people in the UK. *Lancet*. 2001; 357:1414-5
15. Chahade WH, Sato EI, Moura JE Jr, Costallat LT, Andrade LE. Systemic lupus erythematosus in São Paulo/Brazil: a clinical and laboratory overview. *Lupus*. 1995; 4:100-3

16. Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus* 2002; 11: 528–32
17. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25:1271-7
18. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725
19. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR et al Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum.* 2012; 8(64): 2677–86
20. Tench CM, McCurdie I, White PD, D'Cruz DP. The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39:1249-1254
21. Manson JJ, Rahman A. Systemic lupus erythematosus. *Orphanet J Rare Dis.* 2006; 1:6
22. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, et al. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Dtsch Arztebl Int.* 2015; 112: 423–32
23. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 241-250
24. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med.* 2015; 1-18
25. Alamoudi OSB, Attar SM. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: Association with disease activity. *Respirology.* 2015; 20: 474–480
26. Paran D, Fireman E, Elkayam O. Pulmonary disease in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2004; 3:70-5
27. Torre O, Harari S. Pleural and pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. *Press Med.* 2011;40: 19-29
28. Johnson RT, Richardson EP. The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 1968;47: 337-369
29. Hanly JG, Walsh NM, Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheum.* 1992, 19(5):732-41
30. Postal M, Costallat LT, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs.* 2011;25:721-36
31. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arth Rheum.*1999; 42(4): 599-608

32. Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Metsänoja R, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arth Rheum.* 2001; 45:419-23
33. Hanly JG, Urowitz MB, O'Keefe AG, Gordon C et al. Headache in systemic lupus erythematosus: results from a prospective, international inception cohort study. *Arth Rheum.* 2013; 65(11):2887-97
34. Bertsias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheum.* 2010; 6: 358-67
35. Zhang L, Fu T, Yin R, Zhang Q, Shen B. Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatric.* 2017; 1-14
36. Calderón J, Flores P, Aguirre JM, et al. Impact of cognitive impairment, depression, disease activity, and disease damage on quality of life in women with systemic lupus erythematosus. *Scand Journal of Rheumatology.* 2016; 46:4, 273-280
37. Hanly JG, SU Li, Farewell V, McCurdy G, Fougere L, Thompson K. Prospective Study of Neuropsychiatric Events in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2009; 36: 1449–59
38. Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA, Thompson K. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *J Rheumatol.* 2004; 32: 2156-62
39. Gordon C, Isenberg D, Lerstrøm K, Norton Y, Nikaï E, Pushparajah DS, Schneider M. The substantial burden of systemic lupus erythematosus on the productivity and careers of patients: a European patient-driven online survey *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52(12):2292-301
40. Garris C, Oglesby A, Sulcs E, Lee M. Impact of systemic lupus erythematosus on burden of illness and work productivity in the United States. *Lupus.* 2013; 22(10):1077-86
41. Petri M, Kawata AK, Fernandes AW, Gajria K, Greth W, Hareendran A, Ethgen D. Impaired health status and the effect of pain and fatigue on functioning in clinical trial patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2013; 40(11):1865-74
42. Jonsen A, Bengtson AA, Nived O, Ryberg B, Sturfelt G. Outcome of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus within a defined Swedish population: increased morbidity but low mortality. *Rheumatology (Oxford).* 2002; 41:1308-12
43. Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2004; 43: 1555-60
44. Don Robinson Jr, Aguilar D, Schoenwetter M, et al. Impact of Systemic Lupus Erythematosus on Health, Family, and Work: The Patient Perspective. *Arthritis Care & Research.* 2010; 62: 266–273
45. Barbosa R, Postal M, Costallat LTL, Cendes F e Appenzeller S. Cognitive Impairment in Systemic Lupus Erythematosus: Prevalence and Clinical Importance. *Current Rheumatology Reviews.* 2012; 8(1): 1-10

46. Conti F, Alessandri C, Perricone C, Scrivo R, Rezai S, et al. Neurocognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: Association with Antiphospholipid Antibodies, Disease Activity and Chronic Damage. *PLoS One*. 2012; 7(3): 1-7
47. Maneeton B, Maneeton N, Louthrenoo W. Cognitive Deficit in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Asian Pac Journ of Allergy and Immun*. 2010; 28: 77-83
48. Liu C and Ahearn JM. The Search for Lupus Biomarkers. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009; 23(4): 507–523
49. Kozora E, Hanly JG, Lapteva L and Filley CM. Cognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: Past, Present, and Future. *Arth & Rheum*. 2008; 58(11): 3286 – 3298
50. Hanly JG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005; 31: 273-98
51. Hanly JG. Antiphospholipid syndrome: an overview. *Canadian Medical Association Journal*. 2003; 168:1675-1682
52. Ad Hoc Committee on Lupus Response Criteria: Cognition Sub-committee. Proposed response criteria for neurocognitive impairment in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Lupus* (2007) 16, 418–425
53. Lai Jin-Shei, Beaumont JL, Jensen SE. An evaluation of health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus using PROMIS and Neuro-QoL. *Clin Rheumatol*. 2017; 36:555–562
54. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT. Cognitive Impairment and Employment Status in Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Longitudinal Study. *Arth Rheum*. 2009; 5(61): 680–87
55. Julian JL, Yazdany J, Trupin L et al. Validity of Brief Screening Tools for Cognitive Impairment in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Arth Care & Res*. 2012; 3 (64): 448 – 454
56. Adhikari T, Piatti A, Luggen M. Cognitive dysfunction in SLE: development of a screening tool. *Lupus*. 2011; 20: 1142–46
57. Nantes SG, Su J, Dhaliwal A, Colosimo K, Touma Z. Performance of Screening Tests for Cognitive Impairment in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheum*. 2017; 1-7
58. But BA, Farman S, Khan SEA et al. Cognitive dysfunction in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Pak J Med Sci*. 2017; 33(1): 59-64.
59. Paez-Venegas N, Jordan-Estrada B, Chavarria-Avila E et al. The Montreal Cognitive Assessment Test: A Useful Tool in Screening of Cognitive Impairment in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheum*. 2018; 1-4.
60. Hanly JG, Omisade A, Su Li, Farewell V, Fisk JD. Assessment of Cognitive Function in Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis, and Multiple Sclerosis by Computerized Neuropsychological Tests. *Arth Rheum*. 2010; 5(62): 1478–86

61. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a Brief Screening Tool for Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53:695-699
62. Tiffin-Richards FE, Costa AS, Holschbach B, Frank RD, Vassiliadou A, Kruger T et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - A Sensitive Screening Instrument for Detecting Cognitive Impairment in Chronic Hemodialysis Patients. *Plos One.* 2014; 10 (9): 1-9
63. Charvet LE, Taub E, Cersosimo B, Rosicki R, Melville P, Krupp LB. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in Multiple Sclerosis: Relation to Clinical Features. *J Mult Scler.* 2015; 2(2): 1-7
64. Montiel JM, Cecato JF, Bartholomeu D, Martinelli JE. Evaluation of Montreal cognitive assessment for the differential diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease in elderly patients with more than 5 years of schooling: Data from a Brazilian sample. *Adv Ag Res.* 2013; 4(2): 121-9
65. Yocum MW, Grossman J, Waterhouse C, Abraham GN, May AG, Condemi JJ. Monozygotic twins discordant for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1975;18:193-9
66. Block SR, Winfield JB, Lockshin MD, D'Angelo WA, Christian CL. Studies of twins with systemic lupus erythematosus. A review of the literature and presentation of 12 additional sets. *Am J Med.* 1975; 59:533-52
67. Reveille JD, Macleod MJ, Whittington K, Arnett FC. Specific amino acid residues in the second hypervariable region of HLAN DQA1 and DQB1 chain genes promote the Ro (SS-A)/La (SS-B) autoantibody responses. *J Immunol* 1991; 146:3871-6
68. Walport MJ, Black CM, Batchelor JR. The immunogenetics of SLE. *Clin Rheum Dis.* 1982; 8: 3-21
69. Muchinechi SR, Persoli LB, Dutra SB, Lavras LT. HLA antigens and susceptibility to systemic lupus erythematosus in Brazilian patients. *Rev Bras Reumatol* 1998; 38:332-6
70. Gladman DD, Urowitz MB, Darlington GA. Disease expression and class II HLA antigens in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999; 8:466-70
71. Wakeland EK, Liu K, Graham RR, Behrens TW. Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Immunity* 2001; 15:397-408
72. Graham RR, Ortmann WA, Langefeld CD, Jawaheer D, Selby SA, Rodine PR, et al. Visualizing human leukocyte antigen class II risk haplotypes in human systemic lupus erythematosus. *Am J Hum Genet* 2002; 71:543-53
73. Smikle M, Christian N, DeCeulaer K, Barton E, Roye-Green K, Dowe G, et al. HLA-DRB alleles and systemic lupus erythematosus in Jamaicans. *South Med J* 2002; 95:717-9
74. Farbosco P, Gorman JD, Cleveland C, Kelly JA, Fisher SA, OrtmannWA, et al. Meta-analysis of genome-wide linkage studies of systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2006; 7:609-14

75. Castaño-Rodríguez N, Diaz-Gallo LM, Pineda-Tamayo R, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Meta-analysis of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 polymorphisms in Latin American patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2008; 7:322-30
76. Sontheimer RD. Photoimmunology of lupus erythematosus and dermatomyositis: a speculative review. *Photochem Photobiol.* 1996; 42: 583-94
77. Zandman-Goddard G, Berkun Y, Barzilai O, Boaz M, Ram M, Anaya JM, Shoenfeld Y. Neuropsychiatric lupus and infectious triggers. *Lupus.* 2008;17:380-4
78. Shelly S, Boaz M, Orbach H. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2012;11: A465-70
79. Ippolito A, Wallace DJ, Gladman D, Fortin PR, Urowitz M, Werth V, et al. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus: comparison of historical and current assessment of seropositivity. *Lupus.* 2011;20:250-5
80. Radic M, Herrmann M, van der Vlag J, Rekvig OP. Regulatory and pathogenetic mechanisms of autoantibodies in SLE. *Autoimmunity.* 2011;44:349-56
81. Isenberg DA, Shoenfeld Y, Walport M, Mackworth-Young C, Dudeney C, Todd-Pokropek A, et al. Detection of cross-reactive anti-DNA antibody idiotypes in the serum of systemic lupus erythematosus patients and of their relatives. *Arthritis Rheum.* 1985;28:999-1007
82. Ng KP, Manson JJ, Rahman A, Isenberg DA. Association of antinucleosome antibodies with disease flare in serologically active clinically quiescent patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;55:900-4
83. Castellino G, Corallini F, Trotta F, Secchiero P. Elevated levels of TRAIL in systemic lupus erythematosus are associated to the presence of anti-SSA/SSB antibodies. *Lupus.* 2007;16:479-82
84. Buyon JP, Clancy RM. Maternal autoantibodies and congenital heart block: mediators, markers, and therapeutic approach. *Semin Arthritis Rheum.* 2003;33:140-54
85. Arinuma Y, Yanagida T, Hirohata S. Association of cerebrospinal fluid anti-NR2 glutamate receptor antibodies with diffuse neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008; 58:1130-5
86. Hirohata S, Arinuma Y, Yanagida T, Yoshio T. Blood-brain barrier damages and intrathecal synthesis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor NR2 antibodies in diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2014;16: R77
87. Ogawa E, Nagai T, Sakuma Y, Arinuma Y, Hirohata S. Association of antibodies to the NR1 subunit of N-methyl-D-aspartate receptors with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2015 Oct 1:1-7 [Epub ahead of print]

88. DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med.* 2001; 7:1189-93
89. Omdal R, Brokstad K, Waterloo K, Koldingsnes W, Jonsson R, Mellgren SI. Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors. *Eur J Neurol.* 2005; 12:392-8
90. Bonfa E, Elkon KB. Clinical and serologic associations of the antiribosomal P protein antibody. *Arthritis Rheum.* 1986;29:981-5
91. Tzioufas AG, Tzortzakis NG, Panou-Pomonis E, Boki KA, Sakarellos-Daitsiotis M, Sakarellos C, et al. The clinical relevance of antibodies to ribosomal-P common epitope in two targeted systemic lupus erythematosus populations: a large cohort of consecutive patients and patients with active central nervous system disease. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59:99-104
92. Abdel-Nasser AM, Ghaleb RM, Mahmoud JA, Khairy W, Mahmoud RM. Association of anti-ribosomal P protein antibodies with neuropsychiatric and other manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2008;27:1377-85
93. Hirohata S, Arinuma Y, Takayama M, Yoshio T. Association of cerebrospinal fluid anti-ribosomal p protein antibodies with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2007;9: R44
94. Briani C, Lucchetta M, Ghirardello A, Toffanin E, Zampieri S, Ruggero S, et al. Neuro lupus is associated with anti-ribosomal P protein antibodies: an inception cohort study. *J Autoimmun.* 2009;32:79-84
95. Hulsey M, Goldstein R, Scully L, Surbeck W, Reichlin M. Anti-ribosomal P antibodies in systemic lupus erythematosus: a case-control study correlating hepatic and renal disease. *Clin Immunol Immunopathol.* 1995;74:252-6
96. Chindalore V, Neas B, Reichlin M. The association between anti-ribosomal P antibodies and active nephritis in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol.* 1998;87:292-6
97. Jara LJ, Vera-Lastra O, Miranda JM, Alcalá M, Alvarez-Nemegyei J. Prolactin in human systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2001;10:748-56
98. Méndez I, Alcocer-Varela J, Parra A, Lava-Zavala A, de la Cruz DA, Alarcón-Segovia D, et al. Neuroendocrine dopaminergic regulation of prolactin release in systemic lupus erythematosus: a possible role of lymphocyte-derived prolactin. *Lupus.* 2004;13:45-53
99. Orbach H, Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2007; 6:537-42
100. Chan OT, Madaio MP, Sholmchik MJ. The central and multiple roles of B cells in lupus pathogenesis. *Immunol Rev.* 1999; 169: 107-121

101. Gaipal US, Kuhn A, Sheriff A, Munoz LE, Franz S, Voll RE, et al. Clearance of apoptotic cells in human SLE. *Curr Dir Autoimmun.* 2006;9:173-87
102. Yap DY, Lai KN. Cytokines and their roles in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: from basics to recent advances. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 2010:365083
103. Jiménez-Morales S, Velázquez-Cruz R, Ramírez-Bello J, Bonilla-González E, Romero-Hidalgo S, Escamilla-Guerrero G, et al. Tumor necrosis factor-alpha is a common genetic risk factor for asthma, juvenile rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus in a Mexican pediatric population. *Hum Immunol.* 2009;70:251-6
104. Gómez D, Correa PA, Gómez LM, Cadena J, Molina JF, Anaya JM. Th1/Th2 cytokines in patients with systemic lupus erythematosus: is tumor necrosis factor alpha protective? *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33:404-13
105. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(6):958-67
106. Nuttall A, Isenberg DA. Assessment of disease activity, damage and quality of life in systemic lupus erythematosus: new aspects. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013; 27(3):309-18
107. Schmeding A, Schneider M. Fatigue, health-related quality of life and other patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013; 27(3):363-75
108. Kuriya B, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Quality of life over time in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008; 59: 181-185
109. Krasselt M, Baerwald C. Sex, Symptom Severity, and Quality of Life in Rheumatology. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2016: 8631-6
110. Cho J, Chang S, Shin N, Choi B, Oh H, Yoon M et al. Costs of illness and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus in South Korea. *Lupus.* 2014
111. Reis MG, Costa IP. Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no Centro-Oeste do Brasil. *Rev Bras Rheumatol.* 2010; 50(4): 408-414
112. Lam GK, Petri M. Assessment of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23(5): 120-132
113. The Whoqol Group. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995; 41(10): 1403-9
114. Sweet JJ, Doninger NA, Zee PC, Wagner LI. Factors influencing cognitive function, sleep, and quality of life in individuals with systemic lupus erythematosus: a review of the literature. *The Clinical Neuroph.* 2004; 18 (1): 132–147
115. Yazdany J. Health-related quality of life measurement in systemic lupus erythematosus: The LupusQoL, SLEQoL, and L-QoL. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63(11): 413–419

116. McElhone K, Abbott J, Shelmerdine J, Bruce IN, Ahmad Y, Gordon C, et al. Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQoL, for adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;57(6):972–9
117. Doward LC, McKenna SP, Whalley D, et al. The development of the L-QoL: a quality-of-life instrument specific to systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 196-200
118. Grootsholten C, Ligtenberg G, et al. (2003). *Qual Life Res.* 12(6): 635–644
119. Freire EAM, Guimaraes E, Maia Inês, Ciconelli RM. Systemic Lupus Erythematosus Symptom Checklist: Cross-cultural adaptation to Brazilian Portuguese language and reability evaluation. *Acta Reum Port.* 2007;32:341-344
120. Leong KP, Kong KO, Thong BYH, Koh ET, Lian TY, Teh LC et al. Development and preliminary validation of a systemic lupus erythematosus-specific quality-of-life instrument (SLEQOL). *Rheum.* 2005; 10(44): 1267–76.
121. Freire EAM, Ciconelli RM (2010) Translation, Cultural Adaptation and Validation of Health-Related Quality of Life Assessment Tools: A Brazilian Perspective on Patients with Systemic Lupus Erythematosus. In: Preedy V.R., Watson R.R. (eds) *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures.* Springer, New York, NY
122. Moses N, Wiggers J, et al. (2007). *Qual Life Res.* 16(3): 461–466
123. Jolly M, Pickard AS, Block JA, Kumar RB, Mikolaitis RA, Wilke CT, et al. Disease-specific patient reported outcome tools for systemic lupus erythematosus. *Semi Arthritis Rheum.* 2012; 42(1):56–65
124. The EuroQol Group. EuroQol: A new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Pol.* 1990; 16:199–208
125. Fleck MPA, Leal OF, Mouzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, Pinzon V. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOOQOL-100). *Rev Bras Psiquiatr.* 1999; 21(1)
126. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) I. Conceptual Framework and Item Selection. *Med Care.* 1992; 6 (30): 473-483
127. Ciconelli RM; Ferraz MB; Santos W; Meinão I; Quresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol.* 1999; 143-150
128. Camelier AA. Avaliação da Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com DPOC: Estudo de base populacional com o SF-12 na cidade de São Paulo-SP. Tese doutorado. Unifesp. 2004.
129. Brazier JE, Tsuchiya A, Roberts J et al. A comparison of the EQ-5D and the SF-6D across seven patient groups. *Health Economics.* 2004; 13:873–84

130. Freire E, Bruscato A, Ciconelli R. Quality of life in systemic lupus erythematosus patients in Northeastern Brazil: Is health-related quality of life a predictor of survival for these patients? *Acta Reumatol Port.* 2009; 34(2A): 207–211.
131. Reis MG and Costa IP. Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no Centro-Oeste do Brasil. *Rev Bras Rheumatol.* 2010; 50(4): 408-414
132. Tamayo T, Fischer-Betz B, Beer S, Winkler-Rohlfing B and Schneider M. Factors influencing the health related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: long-term results (2001 - 2005) of patients in the German Lupus Erythematosus Self-Help Organization (LULA Study). *Lupus.* 2010; 19: 1606–1613
133. Macêdo EA, Appenzeller S, Costallat LTL. Gender differences in systemic lupus erythematosus concerning anxiety, depression and quality of life. *Lupus.* 2016; 25: 1315–1327
134. Hanly JG, Urowitz MB, Jackson D, Bae SC, Gordon C, Wallac DJ, et al. SF-36 summary and subscale scores are reliable outcomes of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(6): 961-7
135. Hanly JG, Urowitz MB, Siannis F, Farewell V, et al. Autoantibodies and Neuropsychiatric Events at the Time of Systemic Lupus Erythematosus Diagnosis. Results from an International Inception Cohort Study. *Arth & Rheum.* 2008; 58(3); 843–853
136. Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, Bae SC, et al. Neuropsychiatric Events at the Time of Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. An International Inception Cohort Study. *Arth & Rheum.* 2007; 56(1): 265–273
137. Figueiredo-Braga M, Cornaby C, Bernardes M, Figueiredo M, Mesquita CS, Costa Lúcia, Poole Brian D. Correlation between physical markers and psychiatric health in a Portuguese systemic lupus erythematosus cohort: The role of suffering in chronic autoimmune disease. *Plos One.* 2017; 16: 1-16
138. Monahan RC, Beart-van de Voorde LJJ, Steup-Beekman GM, Magro-Checa C, Hoekman J et al. Neuropsychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: impact on quality of life. *Lupus.* 2017; 26:1252–1259
139. Etchegaray-Morales I, Méndez-Martinez S, Jiménez-Hernandez C, Mendoza-Pinto C, Alonso-Garcia NE, Montiel-Jarquin A et al. Factors Associated with Health-Related Quality of Life in Mexican Lupus Patients Using the LupusQol. *LupusQol. PLoS ONE.* 2017; 12(1):1-10
140. Lai Jin-Shei, Beaumont JL, Jensen SE. An evaluation of health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus using PROMIS and Neuro-QoL. *Clin Rheumatol.* 2017; 36:555–562
141. Gao Y, Lau E, Wan JHY, Lau CS, Mok MY. Systemic lupus erythematosus patients with past neuropsychiatric involvement are associated with worse cognitive impairment: a longitudinal study. *Lupus.* 2016; 25: 637–644

142. Yilmaz-Oner S, Ilhan B, Can M et al. Fatigue in systemic lupus erythematosus. Association with disease activity, quality of life and psychosocial factors. *Z Rheumatol.* 2016; 1-7
143. Hanly JG, Su L, Murray B, et al. Mood Disorders in Systemic Lupus Erythematosus. Results From an International Inception Cohort Study. *Arth Rheum.* 2015; 7 (67): 1837–1847
144. Shen B, Tan W, Feng G, et al. The Correlations of Disease Activity, Socioeconomic Status, Quality of Life, and Depression/Anxiety in Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Develop Immun.* 2013; 1-7
145. Waldheim E, Elkan AC, Pettersson S. Health-related quality of life, fatigue and mood in patients with SLE and high levels of pain compared to controls and patients with low levels of pain. *Lupus.* 2013; 22: 1118–1127
146. Hanly JG, Urowitz MB, O’Keeffe AG, Gordon C et al. Headache in systemic lupus erythematosus: results from a prospective, international inception cohort study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2887-97
147. Beckerman N L, Auerbach C, Blanco I. Psychosocial dimensions of SLE: implications for the health care team. *J Mult Healthcare.* 2011; 4: 63–72
148. Hanly JG, Urowitz MB, Su L et al. Prospective analysis of neuropsychiatric events in na International disease Inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 529-535
149. Huang Hui-Chuan, Chou Chung-Tei, Lin Kuan-Chia et al. The relationships between disability level, health-promoting lifestyle, and quality of life in outpatients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Nurs Res.* 2007; 1(15):21-31
150. 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.* 2004; 43: 1580-6
151. Stoll T, Kauer Y, Buchi S et al. Prediction of depression in systemic lupus erythematosus patients using SF-36 Mental Health scores. *Rheum.* 2001; 40:695-698
152. Valderramas S, Feres AC, Melo A. Reliability and validity study of a BrazilianPortuguese version of the fatigue severity scale in Parkinson’s disease patients. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2012; 7(70): 497-500
153. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a Brief Screening Tool for Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53:695-699
154. Memória CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza OV. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013; 28: 34-40
155. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety. Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988; 56:893-7

156. Beck AT, Ward CH, Mendelson M et al. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961; 4(6): 561-571
157. Bombardier C, Gladman DD, MURRAY B, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A Disease Activity Index for Lupus Patients. *Arth and Rheum*. 1992; 6 (35): 630-640
158. Yee CS, Farewell VT, Isenberg DA et al. The use of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 to define active disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 50:982-988
159. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:809-813
160. Waldheim E, Sofia Ajeganova S, Bergman S et al. Variation in pain related to systemic lupus erythematosus (SLE): a 7-year follow-up study. *Clin Rheum*. 2018;37:1825–1834.
161. Kozora E, Ellison MC, West S. Depression, Fatigue, and Pain in Systemic Lupus Erythematosus (SLE): Relationship to the American College of Rheumatology SLE Neuropsychological Battery. *Arth Rheum*. 2006; 4(55): 628–35
162. Nowicka-Sauer S, Hajduk A, Kujawska-Danecka H et al. Illness perception is significantly determined by depression and anxiety in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018; 27: 454–460
163. Kiani NA, Strand V, Fang H et al. Predictors of self-reported health-related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Rheum*. 2013;52:1651-57
164. Urowitz M, Gladman DD, Ibañez D et al. Changes in quality of life in the first 5 years of disease in a multicentre cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014.
165. Moldovan I, Katsaros E, Carr FN et al. The Patient Reported Outcomes in Lupus (PATROL) study: role of depression in health-related quality of life in a Southern California lupus cohort. *Lupus*. 2011; 20: 1285–1292
166. Chaigne B, Chizzolini C, Perneger T, Trendelenburg M, Huynh-Do U, Dayer E et al. Erythematosus. Impact of disease activity on health-related quality of life in systemic lupus erythematosus – a cross-sectional analysis of the Swiss Systemic Lupus Erythematosus Cohort Study (SSCS). *BMC Immunol*. 2017; 1-9
167. Fernández M, Alarcón GS, Jr. MG et al. Using the Short Form 6D, as an Overall Measure of Health, to Predict Damage Accrual and Mortality in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: XLVII, Results From a Multiethnic US Cohort. *Arth Rheum*. 2007; 6(57): 986–92
168. Bruce IN, O’Keeffe AG, Farewell V. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74:1706–13

169. Alarcón GS, Jr. MG, Uribe A. Systemic Lupus Erythematosus in a Multiethnic Lupus Cohort (LUMINA). XVII. Predictors of Self- Reported Health-Related Quality of Life Early in the Disease Course. *Arth Rheum.* 2004; 3(51): 465–74
170. Zonana-Nacach A, Roseman MJ, Jr GM. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VI: Factors associated with fatigue within 5 years of criteria diagnosis. *Lupus.* 2000; 9: 101-09
171. Tench CM, McCurdie IM, White PF, D’Cruz DP. The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Rheum.* 2000; 39: 1249-54
172. Klein RS, Morganroth PA, Werth VP. Cutaneous Lupus and the CLASI Instrument. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010; 36(1): 33–51
173. Ferraz LB, Almeida FA, Vasconcellos MR. The impact of lupus erythematosus cutaneous on the Quality of life: The Brazilian–Portuguese version of DLQI. *Qual Life Res.* 2006;15: 565–70
174. Kulczycka L, Jędrzejowska As, Robak E. Quality of life and satisfaction with life in SLE patients—the importance of clinical manifestations Quality of life and satisfaction with life in SLE. *Clin Rheumatol.* 2010; 29:991–997

10.0 APÊNDICES

10.1 Termo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Pacientes)

OBJETIVO DA PESQUISA:

Eu _____ entendo que fui convidado (a) a participar em um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. O objetivo geral do estudo é o de determinar a utilidade de exames específicos de sangue e de líquido e da Imagem por Ressonância Magnética no Lúpus Eritematoso Sistêmico e correlacionar as alterações encontradas à atividade da doença, a manifestações clínicas diversas como dor de cabeça e problemas de memória. A identificação e quantificação dessas anormalidades no cérebro, pode eventualmente melhorar o diagnóstico e levar a um melhor tratamento desta doença. As informações médicas a meu respeito que forem obtidas para esse estudo, poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores que trabalham com diversos tipos de doenças reumatológicas, podendo assim, ser utilizadas, eventualmente, para outros fins de pesquisa sobre Lúpus Eritematoso Sistêmico. O sigilo será mantido em todos os estudos colaborativos através da utilização de um número de código para a identificação dos indivíduos participantes.

A coleta de sangue será realizada em um dos braços no dia da sua coleta de sangue no centro de coleta. É importante ter várias amostras ao longo de sua doença para comparar a atividade do úpus. O líquido será obtido quando o médico que avaliar você achar necessário obter para afastar outras doenças como meningite. Vamos pedir a ele colher 20 gotas a mais do que o usado para afastar infecção e esta quantidade será usada para a pesquisa. A ressonância magnética é uma técnica capaz de produzir imagens de alta qualidade e resolução (nitidez) anatômica, assim como informações sobre a bioquímica dos tecidos. A ressonância magnética produz imagens em cortes que são parecidos com as imagens produzidas pela tomografia computadorizada, porém com maior resolução (nitidez) e sem a exposição aos raios X. Essas imagens também irão produzir informações bioquímicas que serão úteis para melhor definição do diagnóstico e tratamento. O objetivo principal desse estudo é determinar a importância dessas informações bioquímicas e estruturais no diagnóstico e seguimento de pacientes com lúpus.

PROCEDIMENTO:

Eu entendo que se concordar em participar desse estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a respeito dos meus antecedentes médicos e de minha família. Responderei a um questionário para avaliar a presença de depressão, ansiedade e qualidade de vida. Eu serei submetido a um exame físico, neurológico e um teste para diagnóstico de distúrbios cognitivos para estabelecer meu estado clínico e cognitivo. Hospitalização não será necessária.

Uma amostra de sangue venoso será colhida (30 ml, o equivalente a três colheres de sopa) a cada visita ao ambulatório e na ocasião da sua coleta de sangue de rotina que são pedidos para cada visita no ambulatório de reumatologia. O sangue será identificado por um número e será congelado. Os exames poderão ser feitos durante um período máximo de 30 anos após a coleta. As células que porventura forem isoladas do meu sangue serão preservadas para utilização durante todo o estudo e depois que ele se completar serão destruídas.

O procedimento de ressonância magnética é semelhante a uma tomografia. Eu fui informado que eu serei colocado em uma maca e serei movido lentamente para dentro do aparelho de ressonância magnética. Um alto falante dentro do campo magnético possibilita a minha constante comunicação com as pessoas responsáveis pelo exame. Durante todo o tempo o pessoal médico e paramédico pode me ver e ouvir, e eu posso ser removido (a) se for preciso; por exemplo, se durante o exame eu me sentir mal ou com claustrofobia. O procedimento pode durar entre 45 a 90 minutos. Durante a primeira parte do exame eu irei ouvir ruídos, tipo marteladas, por alguns minutos enquanto o aparelho faz as imagens do meu cérebro. O restante do exame será relativamente silencioso. O exame de RM será repetido uma vez por ano para comparação ou mais frequentemente se eu apresentar sintomas dos quais os médicos queiram repetir a ressonância. Não vai haver nenhuma forma de reembolso de dinheiro, já que com a participação na pesquisa você não vai ter nenhum gasto.

VANTAGENS:

Eu entendo que não obterei nenhuma vantagem direta com a minha participação nesse estudo e que o meu diagnóstico e o meu tratamento provavelmente não serão modificados. Contudo, os resultados desse estudo podem, em longo prazo, oferecer vantagens para os indivíduos com Lúpus Eritematoso Sistêmico, possibilitando um melhor diagnóstico e um tratamento mais adequado. Os resultados do meu exame de ressonância magnética, do exame de sangue e de líquido ficarão à disposição dos médicos responsáveis pelo meu tratamento, e poderão ser úteis no futuro.

RISCO E DESCONFORTO:

Os riscos associados à coleta de sangue são mínimos, podendo ocorrer dor e manchas roxas (equimoses) no local da coleta do sangue. O desconforto será mínimo pois se trata de uma coleta de sangue geralmente da veia do braço que será realizada por profissional treinado e devidamente habilitado para realizar esse procedimento. Os riscos associados com a coleta de líquido são principalmente dor de cabeça. O único desconforto relacionado ao exame de ressonância é o ruído intermitente durante os primeiros 15 minutos. Depois disso o ruído será muito menor. O pessoal técnico providenciará tapas-ouvido para me deixar mais confortável. Uma das principais vantagens da ressonância magnética é que esta não utiliza raios X ou outro tipo de radiação ionizante, ao contrário de outros tipos de exame radiológicos. As imagens são obtidas graças a um campo

magnético (imã), um transmissor e receptor de ondas de rádio e um computador que é utilizado para obter as informações bioquímicas e imagens da anatomia interna. Não existem efeitos nocivos associados com a ressonância magnética dentro das condições utilizadas atualmente.

REQUERIMENTOS:

É muito importante informar aos médicos (as) e técnicos (as) caso eu tenha um marca-passo cardíaco, um clipe de cirurgia para aneurisma cerebral ou qualquer outro objeto metálico em meu corpo, que tenha sido implantado durante uma cirurgia ou alojado em meu corpo durante um acidente, pois estes podem parar de funcionar ou causar acidentes devido ao forte campo magnético que funciona como um ímã muito forte. Eu também devo remover todos os objetos metálicos que estiverem comigo (relógio, canetas, brincos, colares, anéis, etc.), pois estes também podem movimentar ou aquecer dentro do campo magnético.

SIGILO:

Eu entendo que todas as informações médicas decorrentes desse projeto de pesquisa farão parte do meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC- UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL:

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. A Dra Simone Appenzeller, tel.: (019) 3521-7372 estará disponível para responder minhas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações contactar a secretaria da Comissão de Ética da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP, tel. (019) 3521-8942.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro no HC- UNICAMP.

Eu confirmo que o (a) Dr (a) _____ explicou-me o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos, desconforto e possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar desse estudo.

_____ HC: _____

Idade: _____

Nome do participante e responsável (se necessário)

Assinatura do participante ou responsável

data

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha

data

Telefone de contato: _____

Endereço: _____

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:

Eu expliquei a _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

Nome do pesquisador ou associado

Assinatura do pesquisador ou associado

data

ARMAZENAMENTO DE MATERIAL BIOLÓGICO:

Eu confirmo que o (a) Dr (a). _____ explicou-me o objetivo do estudo e concordo com o armazenamento de sangue e líquido para análises futuras. Os exames poderão ser feitos durante um período máximo de 30 anos após a coleta. As células que por ventura forem isoladas do meu sangue serão preservadas para utilização durante todo o estudo e depois que ele se completar serão destruídas.

Nome do participante ou responsável

Assinatura do participante ou responsável

data

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha

data

Eu confirmo que o (a) Dr (a). _____ explicou-me o objetivo do estudo e não concordo com o armazenamento de sangue e líquido para análises futuras. Os exames poderão ser feitos durante um período máximo de 30 anos após a coleta. As células que por ventura forem isoladas do meu sangue serão preservadas para utilização durante todo o estudo e depois que ele se completar serão destruídas.

Nome do participante ou responsável

Assinatura do participante ou responsável

data

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha

data

10.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Controles sadios)

OBJETIVO DA PESQUISA:

Eu _____ entendo que fui convidado (a) a participar em um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. O objetivo geral do estudo é o de determinar a utilidade de exames específicos de sangue e de líquido e da Imagem por Ressonância Magnética no Lúpus Eritematoso Sistêmico e correlacionar as alterações encontradas à atividade da doença, a manifestações clínicas diversas como dor de cabeça e problemas de memória. A identificação e quantificação dessas anormalidades no cérebro, pode eventualmente melhorar o diagnóstico e levar a um melhor tratamento desta doença. As informações médicas a meu respeito que forem obtidas para esse estudo, poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores que trabalham com diversos tipos de doenças reumatológicas, podendo assim, ser utilizadas, eventualmente, para outros fins de pesquisa sobre Lúpus Eritematoso Sistêmico. O sigilo será mantido em todos os estudos colaborativos através da utilização de um número de código para a identificação dos indivíduos participantes.

A coleta de sangue será realizada em um dos braços no dia da sua coleta de sangue no centro de coleta. É importante ter várias amostras ao longo de sua doença para comparar a atividade do lúpus. O líquido será obtido quando o médico que avaliar você achar necessário obter para afastar outras doenças como meningite. Vamos pedir a ele colher 20 gotas a mais do que o usado para afastar infecção e esta quantidade será usada para a pesquisa. A ressonância magnética é uma técnica capaz de produzir imagens de alta qualidade e resolução (nitidez) anatômica, assim como informações sobre a bioquímica dos tecidos. A ressonância magnética produz imagens em cortes que são parecidos com as imagens produzidas pela tomografia computadorizada, porém com maior resolução (nitidez) e sem a exposição aos raios X. Essas imagens também irão produzir informações bioquímicas que serão úteis para melhor definição do diagnóstico e tratamento. O objetivo principal desse estudo é determinar a importância dessas informações bioquímicas e estruturais no diagnóstico e seguimento de pacientes com lúpus.

PROCEDIMENTO:

Eu entendo que se concordar em participar desse estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a respeito dos meus antecedentes médicos e de minha família. Responderei a um questionário para avaliar a presença de depressão, ansiedade e qualidade de vida. Eu serei submetido a um exame físico, neurológico e um teste para diagnóstico de distúrbios cognitivos para estabelecer meu estado clínico e cognitivo. Hospitalização não será necessária.

Uma amostra de sangue venoso será colhida (30 ml, o equivalente a três colheres de sopa) a cada visita ao ambulatório e na ocasião da sua coleta de sangue de rotina que são pedidos para cada visita

no ambulatório de reumatologia. O sangue será identificado por um número e será congelado. Os exames poderão ser feitos durante um período máximo de 30 anos após a coleta. As células que por ventura forem isoladas do meu sangue serão preservadas para utilização durante todo o estudo e depois que ele se completar serão destruídas.

O procedimento de ressonância magnética é semelhante a uma tomografia. Eu fui informado que eu serei colocado em uma maca e serei movido lentamente para dentro do aparelho de ressonância magnética. Um alto falante dentro do campo magnético possibilita a minha constante comunicação com as pessoas responsáveis pelo exame. Durante todo o tempo o pessoal médico e paramédico pode me ver e ouvir, e eu posso ser removido (a) se for preciso; por exemplo, se durante o exame eu me sentir mal ou com claustrofobia. O procedimento pode durar entre 45 a 90 minutos. Durante a primeira parte do exame eu irei ouvir ruídos, tipo marteladas, por alguns minutos enquanto o aparelho faz as imagens do meu cérebro. O restante do exame será relativamente silencioso. O exame de RM será repetido uma vez por ano para comparação ou mais frequentemente se eu apresentar sintomas dos quais os médicos queiram repetir a ressonância. Não vai haver nenhuma forma de reembolso de dinheiro, já que com a participação na pesquisa você não vai ter nenhum gasto.

VANTAGENS:

Eu entendo que não obterei nenhuma vantagem direta com a minha participação nesse estudo e que o meu diagnóstico e o meu tratamento provavelmente não serão modificados. Contudo, os resultados desse estudo podem, em longo prazo, oferecer vantagens para os indivíduos com Lúpus Eritematoso Sistêmico, possibilitando um melhor diagnóstico e um tratamento mais adequado. Os resultados do meu exame de ressonância magnética, do exame de sangue e de líquido ficarão à disposição dos médicos responsáveis pelo meu tratamento, e poderão ser úteis no futuro.

RISCO E DESCONFORTO:

Os riscos associados à coleta de sangue são mínimos, podendo ocorrer dor e manchas roxas (equimoses) no local da coleta do sangue. O desconforto será mínimo pois se trata de uma coleta de sangue geralmente da veia do braço que será realizada por profissional treinado e devidamente habilitado para realizar esse procedimento. Os riscos associados com a coleta de líquido são principalmente dor de cabeça. O único desconforto relacionado ao exame de ressonância é o ruído intermitente durante os primeiros 15 minutos. Depois disso o ruído será muito menor. O pessoal técnico providenciará tapas-ouvido para me deixar mais confortável. Uma das principais vantagens da ressonância magnética é que esta não utiliza raios X ou outro tipo de radiação ionizante, ao contrário de outros tipos de exame radiológicos. As imagens são obtidas graças a um campo magnético (imã), um transmissor e receptor de ondas de rádio e um computador que é utilizado para

obter as informações bioquímicas e imagens da anatomia interna. Não existem efeitos nocivos associados com a ressonância magnética dentro das condições utilizadas atualmente.

REQUERIMENTOS:

É muito importante informar aos médicos (as) e técnicos (as) caso eu tenha um marca-passo cardíaco, um clipe de cirurgia para aneurisma cerebral ou qualquer outro objeto metálico em meu corpo, que tenha sido implantado durante uma cirurgia ou alojado em meu corpo durante um acidente, pois estes podem parar de funcionar ou causar acidentes devido ao forte campo magnético que funciona como um ímã muito forte. Eu também devo remover todos os objetos metálicos que estiverem comigo (relógio, canetas, brincos, colares, anéis, etc.), pois estes também podem movimentar ou aquecer dentro do campo magnético.

SIGILO:

Eu entendo que todas as informações médicas decorrentes desse projeto de pesquisa farão parte do meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC- UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL:

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. A Dra Simone Appenzeller, tel.: (019) 3521-7372 estará disponível para responder minhas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações contactar a secretaria da Comissão de Ética da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP, tel. (019) 3521-8942.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro no HC- UNICAMP.

Eu confirmo que o (a) Dr (a) _____ explicou-me o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos, desconforto e possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar desse estudo.

_____ Idade: _____

Nome do participante e responsável (se necessário)

Assinatura do participante ou responsável

data

Nome da testemunha

 Assinatura da testemunha

 data

Telefone de contato: _____

Endereço: _____

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:

Eu expliquei a _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

 Nome do pesquisador ou associado

 Assinatura do pesquisador ou associado

 data

ARMAZENAMENTO DE MATERIAL BIOLÓGICO:

Eu confirmo que o (a) Dr (a). _____ explicou-me o objetivo do estudo e concordo com o armazenamento de sangue e líquido para análises futuras. Os exames poderão ser feitos durante um período máximo de 30 anos após a coleta. As células que por ventura forem isoladas do meu sangue serão preservadas para utilização durante todo o estudo e depois que ele se completar serão destruídas.

 Nome do participante ou responsável

 Assinatura do participante ou responsável

 data

 Nome da testemunha

 Assinatura da testemunha

 data

Eu confirmo que o (a) Dr (a). _____ explicou-me o objetivo do estudo e não concordo com o armazenamento de sangue e líquido para análises futuras. Os exames poderão ser feitos durante um período máximo de 30 anos após a coleta. As células que por ventura forem isoladas do meu sangue serão preservadas para utilização durante todo o estudo e depois que ele se completar serão destruídas.

Nome do participante ou responsável

Assinatura do participante ou responsável

data

Nome da testemunha

11.0 ANEXOS

11.1 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-FCM



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 24/11/09.
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 920/2007 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0669.0.146.000-07

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “DETERMINAÇÃO DE MARCADORES SÉRICOS E DO LÍQUOR ASSOCIADOS A ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO” (ADENDO).

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Simone Appenzeller

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 04/12/2007

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 24/11/10 (O formulário encontra-se no *site* acima)

II - OBJETIVOS

Determinar marcadores sanguíneos e de líquido que possam prever alterações na ressonância magnética (RM) em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) neuropsiquiátrico adulto e de início na infância, e correlacionar os achados com manifestações clínicas, laboratoriais e de tratamento. Avaliar a presença de síndrome metabólica. Verificar a prevalência dos autoanticorpos e sua associação com manifestações do SNC e alterações de ressonância magnética no LES adulto. Determinar a associação de agentes infecciosos e as manifestações do SNC e comparar com dados de outros países.

III - SUMÁRIO

Trata-se de um estudo prospectivo, aberto e com dois grupos controle. Serão selecionados 100 pacientes consecutivos com LES acompanhados no ambulatório de Reumatologia. O diagnóstico para inclusão será realizado com base nos critérios estabelecidos pelo ACR(54). Serão excluídos os pacientes que não têm diagnóstico de LES, apresentam contra-indicações para realização dos exames e pacientes com claustrofobia. O grupo controle será constituído por 50 voluntários sadios com idade e distribuição de gênero semelhante ao grupo experimental. Serão excluídos os voluntários com hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellito, AVC prévio e pessoas com qualquer outra patologia que possa dificultar a interpretação adequada dos resultados. Um segundo grupo controle será constituído por familiares de primeiro grau dos pacientes. Serão realizados os seguintes exames: ressonância magnética (de modo geral, uma vez por ano), coleta de sangue (a cada visita) e de líquido (este, no caso de necessidade de indicação clínica). Também serão consultados os prontuários dos pacientes. O paciente será avaliado na consulta de diagnóstico e a cada 4 meses, nos retornos. Para a avaliação metabólica serão realizadas as medidas de circunferência abdominal e de quadril, peso, altura, colesterol e frações, glicemia (dados de prontuário). Serão aplicados questionários durante a espera para consulta e/ou ressonância. Em adultos serão: i. Qualidade de vida: associado o Questionário de Qualidade de Vida em Lúpus Eritematoso Sistêmico; ii. Atividade de doença: associado à Versão Portuguesa

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13084-971 Campinas - SP

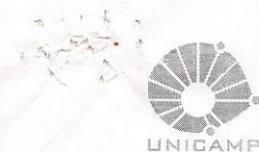
FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br



do Systemic Lúpus Erythematosus Symptom Checklist (SSC); iii. Sexualidade: Short Personal Experiences Questionnaire (SPEQ) validado para o português; iv. Sono: Índice de qualidade de sono de Pittsburg; v. Ansiedade: Escala de ansiedade de Beck no lugar do Hospital anxiety and depression scale; vi. Fadiga: Escala de Severidade da Fadiga (FSS); vii. Stress: Inventário de Sintomas de Stress para adultos de Lipp (ISSL); viii. Imagem corporal: Questionário de evitação da imagem corporal; ix. Aderência corporal: Questionário elaborado especificamente para este fim; x. Estigma: uma escala elaborada especificamente para este fim; xi. Critérios de padrão de classificação econômica Brasil/2008 pela ABEP. Em Crianças (preenchido com auxílio dos pais e adolescentes): i. Qualidade de vida: associado o Questionário de Qualidade de vida em Lúpus Eritematoso Sistêmico juvenil (SMILEY) e Questionário pediátrico sobre qualidade de vida; ii. Atividade de doença: associado à Versão Portuguesa do Systemic Lúpus Erythematosus Symptom Checklist (SSC); iii. Sexualidade (somente para adolescentes): Short Personal Experiences Questionnaire (SPEQ) validado para português; iv. Sono: Índice de qualidade de sono Pittsburg; v. Ansiedade: Escala de ansiedade de Beck no lugar do Hospital anxiety and depression scale; vi. Depressão: Inventário de Depressão Infantil (CDI); vii. Fadiga: Escala de Severidade da Fadiga infantil (FSSk); viii. Stress: Inventário de Sintomas de Stress infantil; ix. Imagem corporal: Questionário de evitação da imagem corporal; x. Aderência medicamentosa: questionário elaborado especificamente para este fim; xi. Estigma: uma escala elaborada especificamente para este fim; xii. Critérios de padrão de classificação econômica Brasil/2008 pela ABEP. Os testes modificados na avaliação cognitiva: Inventário de Preferência Lateral de Edimburgo; Escala de Inteligência Wechsler para Crianças; Figura Complexa de Rey; Boston Naming Test – BNT; Fluência Verbal – FAZ Phonemic Verbal Fluency; Trail Making Test – TMT; vii. Stroop Test – SNST. Será realizada a dosagem de uma série de autoanticorpos que será feito no exterior.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Trata-se de um projeto que originariamente seria completamente realizado na instituição, mas a pesquisadora foi selecionada para um estágio de curta duração no exterior e com isso foi possível realizar a análise de uma série de autoanticorpos que não são realizados na instituição. Consta nos objetivos do projeto a implementação dessas dosagens aqui na instituição. As variáveis serão adequadamente avaliadas. Os pacientes serão selecionados nos ambulatório de Reumatologia do HC/Unicamp, bem como um dos grupos controle. A maioria dos procedimentos do projeto faz parte da rotina diagnóstica. Será complementado com a ressonância magnética e coleta de sangue. A coleta de liquor será realizada apenas nos casos de indicação clínica para tal (meningite, etc). Os riscos associados a cada procedimento foram relatados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é completo e inclui consulta sobre a autorização de armazenagem do material biológico no Laboratório de Reumatologia da FCM. É informado ao participante do estudo que as informações obtidas poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores da área sem qualquer identificação. O projeto é financiado pela Fapesp. O projeto trará benefícios com o estudo de marcadores que dispensassem biópsia.



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada. O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e).

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VI - DATA DA REUNIÃO

Homologado na XI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 24 de novembro de 2009.

Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP