

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE APOIO À PESQUISA
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

ANÁLISE DO ESTADO MENTAL E DEPRESSÃO EM PACIENTES
COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO ACOMPANHADOS NO
AMBULATÓRIO ARAÚJO LIMA

Bolsista: Caroline Pamponet da Fonseca Oliveira, CNPq

MANAUS

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE APOIO À PESQUISA
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

RELATÓRIO FINAL

PIBIC - S - 0061/2014

ANÁLISE DO ESTADO MENTAL E DEPRESSÃO EM PACIENTES
COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO ACOMPANHADOS NO
AMBULATÓRIO ARAÚJO LIMA

Bolsista: Caroline Pamponet da Fonseca Oliveira, CNPq

Orientador: Dr Domingos Sávio Nunes de Lima

Colaboradores: Diogo da Silva Lima

Diego da Silva Lima

MANAUS

2015

SUMÁRIO

1 RESUMO	4
2 INTRODUÇÃO	5
3 OBJETIVOS	6
3.1 Objetivo Principal	6
3.2 Objetivos secundários	6
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	6
5 METODOLOGIA	9
5.1 Tipo De Estudo	9
5.2 Local Do Estudo	9
5.3 População De Estudo	9
5.3.1 Amostragem	9
5.3.2 Critérios De Inclusão	9
5.3.3 Critérios De Exclusão	9
5.4 Desenho Do Estudo	10
5.5 Análise Estatística	11
5.6 Análise De Risco E Benefício	12
5.7 Responsabilidades Do Pesquisador E Da Instituição	12
6 RESULTADOS	12
7 DISCUSSÃO	17
8 CONCLUSÃO	20
9 REFERÊNCIAS	20

1. Resumo

Introdução: O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica de caráter auto-imune, multissistêmica e sem etiologia completamente conhecida. O LES acarreta comprometimentos neuropsiquiátricos que envolvem o sistema nervoso central (SNC). O distúrbio cognitivo e a depressão são tipos de manifestações neuropsiquiátricas frequentes nesses pacientes. O distúrbio cognitivo é um conjunto de sintomas relacionados a uma desordem cerebral, onde podem existir déficits de áreas como memória, linguagem e atenção. A depressão é uma síndrome composta por alterações de humor, como tristeza e irritabilidade, e transtornos psicomotores e vegetativos. **Objetivo:** Verificar a prevalência de distúrbio cognitivo e depressão nos pacientes com LES e sua associação com fatores da doença como: tempo e atividade da doença, dose acumulada de corticoide, adesão ao tratamento e acometimento neurológico. **Metodologia:** Foi realizado um estudo do tipo coorte transversal com 70 pacientes com LES em acompanhamento no serviço de Reumatologia do Ambulatório Araújo Lima, avaliando pacientes de ambos os sexos que preencheram critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) com idade entre 18 e 55 anos. Foi feita uma revisão do prontuário para coletar os dados e um exame clínico para definir o MexSLEDAI (Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). Os testes utilizados para avaliar o distúrbio cognitivo e depressão foram o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e o Inventário de Depressão de Beck. **Resultados:** Foi constatada prevalência de depressão de 50% e de distúrbio cognitivo de 20%, além de relação estatisticamente significativa entre eles ($p=0,03$). As outras variáveis da doença não se mostraram significantes quando relacionadas à depressão e ao distúrbio cognitivo. **Conclusão:** Verificou-se que existe uma alta prevalência de distúrbio cognitivo e depressão em pacientes com LES, e uma associação entre os mesmos. O MEEM e o Inventário de Depressão de Beck se mostraram eficazes como exames de triagem para detecção dessas manifestações, e sua utilização deve ser encorajada a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: LES, distúrbio cognitivo, depressão, Mini Exame do Estado Mental, Inventário de Depressão de Beck.

2. Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica de caráter auto-imune, multissistêmica, que não possui uma etiologia completamente esclarecida, e é caracterizada pela presença de auto-anticorpos. Seu desenvolvimento engloba tanto aspectos genéticos quanto fatores ambientais. É uma desordem rara que acomete, principalmente, mulheres jovens, ou seja, estão na fase reprodutiva (BORBA *et al.*, 2008).

O LES acarreta comprometimentos cutâneos, articulares, renais, pulmonares, cardiovasculares e hematológicos, além de acometimentos neuropsiquiátricos (BORBA *et al.*, 2008), e este ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes durante a evolução da doença (BARBOSA *et al.*, 2006). Nesse último, tanto o sistema nervoso central (SNC) quanto o periférico (SNP) podem sofrer alterações em seu funcionamento. Sendo que qualquer local do cérebro pode ser acometido, e também as meninges, medula espinhal, nervos cranianos e periféricos (VIEIRA *et al.*, 2008).

O subcomitê do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) (1999) classificou 19 síndromes neuropsiquiátricas relacionadas ao LES, sendo elas tanto do SNC quanto do SNP. O distúrbio cognitivo e as desordens de humor (depressão) são duas das classificações relativas ao SNC. Além disso, uma revisão excluiu 14 das 30 síndromes que a literatura possuía como associadas ao LES. Eles identificaram que somente 16 delas, incluindo depressão, ansiedade, psicose, delirium e distúrbio cognitivo, estavam realmente presentes (JENNEKENS, F.G.I.; KATER, L., 2002).

O distúrbio cognitivo é um conjunto de sintomas relacionados à uma desordem cerebral. Nele podem estar presentes alterações na memória, na atenção, na orientação, na linguagem, no pensamento e na execução de movimentos (MIYOSHI, K.; MORIMURA, Y., 2010). A sua prevalência em pacientes com LES varia entre os estudos, pelos diferentes critérios utilizados para seu diagnóstico e pelas características da população estudada, encontrando-se em torno de 20% a 70% (BARBOSA *et al.*, 2006; MELO, L.F.; DA-SILVA, S.L., 2012; MANEETON *et al.*, 2010; VIEIRA *et al.*, 2008).

Algum distúrbio psiquiátrico pode estar presente em 50% dos pacientes com LES. A depressão é a mais prevalente e se encontra em torno de 28% dos casos (WATERLOO *et al.*, 1998). No estado agudo da doença, 40% dos pacientes

apresentam sintomas psiquiátricos, e os mais comuns eram os depressivos e os ansiosos. Já na inatividade, apenas 10% possuem sintomas significativos (SEGUI *et al.*, 2000).

A depressão é uma síndrome composta por alterações de humor (tristeza, irritabilidade, falta de sensação de prazer, apatia) e outras características como alterações cognitivas, vegetativas e psicomotoras (PORTO, 1999).

A depressão possui uma alta prevalência em pessoas com doença crônica, incluindo LES, devendo ser pesquisada. Ela está associada à uma idade menor e maior ansiedade. Isso ocorre porque o paciente jovem apresenta dificuldade para lidar com as incapacidades que ocorrem devido ao LES, e um estresse prolongado em ajustar a doença à sua vida (MANEETON *et al.*, 2013).

3. Objetivos

Geral:

Verificar a prevalência de distúrbio cognitivo e depressão em pacientes com LES acompanhados no Serviço de Reumatologia do Ambulatório Araújo Lima (AAL).

Específicos:

- Verificar a associação do distúrbio cognitivo com o tempo da doença, o índice de atividade da doença conforme o Mex-SLEDAI (Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), a dose acumulada de corticoide e o acometimento neurológico.
- Verificar a associação da depressão com a atividade da doença conforme o Mex-SLEDAI e a implicação na adesão ao tratamento.

4. Revisão Bibliográfica

Os acometimentos neuropsiquiátricos no LES podem ter como sintomas convulsões, cefaleia, síndrome orgânica cerebral e psicose, já que há um comprometimento neurológico, e, também, síndromes neuropsiquiátricas e psicofuncionais (MELO, L.F.; DA-SILVA, S.L., 2012).

Os mecanismos envolvidos no aparecimento de um distúrbio cognitivo podem estar relacionados com anticorpos antineuronais, anti-P e antifosfolípidos; mediadores da inflamação, como citocinas, e anormalidades vasculares (KOZORA *et al.*, 2008). Infartos cerebrais e atrofia cortical são achados significativamente associados com esse acometimento no LES, os quais podem ser reconhecidos por tomografia computadorizada e ressonância magnética. Portanto, alterações na função cognitiva, psiquiátrica e neurológica no LES refletem dano neuronal crônico (WATERLOO *et al.*, 2002; BOSMA *et al.*, 2002).

A disfunção cognitiva em pacientes com LES parece ser estável, não aumentando com o curso da doença (MELO, L.F.; DA-SILVA, S.L., 2012; WATERLOO *et al.*, 2002), mas está relacionada à atividade da mesma. E costuma estar mais presente em pacientes que possuem uma história de envolvimento do SNC (MANEETON *et al.*, 2010).

Não é comprovada a influência da terapia com corticosteróides no aparecimento de um distúrbio cognitivo, embora o seu uso em dose alta e por tempo prolongado possa levar a essa condição. E está relacionado, principalmente, à disfunção na memória (SANTOS *et al.*, 2010). Somado à isso, um estudo com pacientes que nunca haviam feito uso de corticóide demonstrou que o déficit de memória, que comumente é reportado em pacientes com LES, não foi encontrado nesse grupo (NISHIMURA *et al.*, 2015).

O comprometimento cognitivo no lúpus está envolvido com uma gama de fatores físicos e psicossociais, devido ao meio e à terapêutica dessa doença. E essa situação interfere nas atividades do paciente, comprometendo a qualidade de vida e o trabalho, causando um impacto negativo (SANTOS *et al.*, 2010; LEÓN *et al.*, 2012)

Maneeton *et al.* (2010) identificou uma baixa prevalência de distúrbio cognitivo devido à exclusão, em sua pesquisa, de pacientes com depressão. Portanto, a disfunção pode não ser determinada corretamente, já que a depressão acaba sendo uma variável confundível.

A depressão é altamente prevalente no LES, sendo maior que a encontrada em pacientes sem esta morbidade, e parece estar relacionada com a atividade da doença, a qual indica severidade. Porém, há a possibilidade de diferentes doses de corticóide serem um fator de confundimento, por esta ser uma medicação indutora de depressão, devendo ser analisada (MANEETON, *et al.*, 2013).

Pacientes com LES recém diagnosticado (< 2 anos) parecem apresentar uma severidade de depressão relacionada com um envolvimento neuropsiquiátrico e com níveis aumentados de anticorpo anti-P. Portanto, os fatores ambientais e psicossociais não são os únicos a ocasionar depressão. Observa-se que a elevação de títulos de autoanticorpos e índices de atividade da doença podem culminar em uma disfunção imune, e esta seria a causa da depressão e de sua alta prevalência em estados iniciais da doença. Enquanto que nos casos mais antigos, principalmente a cronicidade e fatores ambientais influenciariam o nível de depressão (KARIMIFAR, *et al.*, 2013; BRAGA, J; CAMPAR, A, 2014).

O desenvolvimento de sintomas neuropsiquiátricos parece ter como fisiopatogenia vários fatores biológicos. Entre eles estão alterações bioquímicas e neurofisiológicas, induzidas por citocinas, as quais atuam por meio da alteração da biodisponibilidade de neurotransmissores e sobrestimulação de determinados neurocircuitos, por exemplo. Pode haver lesão de neurônios em áreas cerebrais envolvidas na regulação do humor e comportamento, que é causada por anticorpos reativos presentes no líquido cefalorraquidiano, como a anti-proteína P ribossomal e anti-NMDA (N-metil-D-aspartato) (BRAGA, J; CAMPAR, A, 2014).

A identificação de causas biológicas e antígenos cerebrais seriam de grande valia para o diagnóstico e a terapêutica das alterações psiquiátricas no LES. Além do tratamento imunossupressor, a utilização de medicamentos anti-depressivos em casos onde existam essas alterações se mostra necessária (BRAGA, J; CAMPAR, A, 2014).

Um ponto importante também seria o risco 5 vezes maior do que o esperado de pacientes com LES tentarem suicídio. E os pacientes que tentaram este ato tiveram o diagnóstico de depressão algum tempo antes do episódio. Verifica-se que os pacientes apresentam essa tentativa praticamente excluída quando se obtém um controle adequado da atividade da doença e do estado depressivo, enfatizando a necessidade de um acompanhamento em relação ao envolvimento neuropsicológico no LES (KARASSA *et al.*, 2003).

5. Metodologia

5.1 – Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo tipo coorte transversal realizado no Serviço de Reumatologia do Ambulatório Araújo Lima (AAL)/Hospital Getúlio Vargas na Faculdade de Medicina (FM) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), em um período de 12 meses.

5.2 - Local do Estudo

O estudo foi desenvolvido na Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Faculdade de Medicina (FM), Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV) e serviço de reumatologia do Ambulatório Araújo Lima (AAL).

5.3. - População de Estudo

5.3.1 - Amostragem

O AAL atende em seu serviço de reumatologia cerca de 350 pacientes com LES. Incluímos 70 pacientes (20%) no estudo, sendo 35 com acometimento neurológico, conforme critério do ACR (convulsão e psicose), e 35 sem acometimento neurológico, pareados por idade, sexo e tempo de doença.

5.3.2 – Critérios de Inclusão

- Pacientes com quatro ou mais critérios para classificação de lúpus eritematoso sistêmico, de acordo com o proposto pelo ACR.
- Pacientes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 55 anos, que estavam em acompanhamento regular no serviço de Reumatologia do AAL, durante o período do estudo.

5.3.3. Critérios de exclusão

- Pacientes com demência devido à outras causas.
- Pacientes com história de acidente vascular cerebral com déficit de linguagem.

- Pacientes com doenças infecciosas com envolvimento do SNC, como HIV e tuberculose.
- Pacientes com acompanhamento prévio em outro serviço.

5.4. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo tipo coorte transversal com busca ativa realizado no Serviço de Reumatologia do Ambulatório Araújo Lima (AAL) na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), no período de doze meses, conforme o cronograma do PIBIC/UFAM.

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos (CAAE 30968014.1.0000.5020). A participação dos pacientes na pesquisa tem um caráter de confidencialidade e todos os pacientes foram identificados por letras e números, com o objetivo de manter o anonimato.

Os pacientes foram convidados para explicação sobre o projeto durante as consultas de rotina no AAL. Foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em quem se interessou em participar da pesquisa,

Após a assinatura do TCLE, foi feita uma revisão do prontuário para coletar dados demográficos e referentes à doença, como idade, sexo, tempo de doença, critérios do ACR (TAN et al., 1982), dose acumulada de corticoide e acompanhamento regular. O acompanhamento regular se refere ao comparecimento às consultas agendadas, à realização e apresentação dos exames solicitados, e à utilização dos medicamentos conforme orientado. Depois, foi realizado um exame clínico para definir o Mex-SLEDAI (Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), conforme o instrumento para coleta de dados. O Mex-SLEDAI foi proposto por Guzman *et al.* em 1992 para se adequar à realidade de países em desenvolvimento, e mostrou-se tão confiável quanto o próprio SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index).

A atividade inflamatória é definida por apenas 10 variáveis, diferentemente do SLEDAI que possui 24. Elas são divididas nas seguintes categorias: alteração neurológica, renal, vasculite, hemólise e trombocitopenia, miosite, artrite, alteração mucocutânea, serosite, febre e fadiga, e leucopenia e linfopenia. Dependendo das

variáveis e de seus pesos, o escore pode ser de 0 a 32. O paciente pode estar com doença inativa se escore abaixo de 2, provavelmente ativa se escore entre 2 e 5, e claramente ativa se escore maior que 5 (KHANNA *et al.* 2004).

Em seguida, foi aplicado o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) para avaliar a existência de um distúrbio cognitivo, o qual é composto por 11 questões, com uma pontuação máxima de 30 pontos. Ele engloba orientação, memória, atenção, cálculo, linguagem, atender comandos, escrever uma frase espontaneamente e copiar um desenho geométrico. O MEEM é um teste de rastreamento e tem como ponto positivo a rapidez de sua realização (5-10 min.), porém não deve substituir exames que concluem o diagnóstico de determinada disfunção (FOLSTEIN *et al.*, 1975).

O último a ser aplicado foi o Inventário (ou Escala) de Depressão de Beck (BDI, do inglês: *Beck Depression Inventory*) pelo qual podemos verificar a existência de depressão. Este foi criado por Beck *et al.* (1967) com o intuito de medir as manifestações comportamentais da depressão por meio de um método que a definisse e fosse válido, ao invés de se apoiar somente na análise clínica. O inventário é composto por 21 categorias. Cada uma delas descreve uma manifestação da depressão, com gravidade que vai de neutro a máximo (0-3) e, dependendo do número somado, o paciente é diagnosticado com depressão leve (escore de 10-18), moderada (escore de 19-29) ou severa (escore de 30-63). Os resultados dos testes foram ambos anotados em uma ficha de avaliação psicológica.

5.5. Análise estatística

Os dados foram armazenados em planilhas do Microsoft Excel, programa que dá a possibilidade de fazer algumas análises estatísticas, além de criações de tabela e gráficos. Outros programas utilizados foram o R, o qual é uma linguagem e ambiente para computação estatística e gráficos, e o Minitab, o qual também realiza análises estatísticas.

Os resultados foram expressos como média e desvio padrão ($X \pm DP$), mediana e limites (Md [limites]), ou porcentagens (%). O nível de significância adotado para a rejeição da hipótese de nulidade foi de 5% ($p < 0,05$). Para as variáveis contínuas não paramétricas foi utilizado o teste de Mann Whitney e para as variáveis categóricas foi utilizado o Teste Exato de Fischer.

5.6. Análise de risco e benefício

A pesquisa não apresentou riscos físicos à população estudada, porém pode ter despertado sentimentos negativos em relação ao seu estado de saúde, e ocupado o tempo devido à participação no estudo, que é de aproximadamente 30 minutos. Outro risco é a quebra de sigilo sobre o estado de saúde do paciente. Contudo, tomamos todas as medidas para eliminar ou minimizar qualquer possibilidade de dano emocional ou desconforto. Para isso, identificamos cada sujeito através de códigos garantindo o anonimato, e garantimos o conforto e a tranquilidade na hora de realização da coleta de dados.

O benefício direto dessa pesquisa foi o de detectar e informar ao paciente com LES se o mesmo apresenta um distúrbio cognitivo ou depressão, e, com isso, houve possibilidade de obter uma intervenção terapêutica pela equipe assistente. Além disso, a pesquisa pôde trazer benefícios gerais aos pacientes com LES e acrescentar conhecimento à comunidade científica.

5.7. Responsabilidades do Pesquisador e da Instituição

Os pesquisadores (orientador, orientando e colaboradores), assim como o Ambulatório Araújo Lima (local de vínculo do orientador) são responsáveis pela obtenção, utilização e divulgação de todos os dados obtidos do presente projeto de pesquisa.

6. Resultados

No período de setembro de 2014 até abril de 2015, 70 pacientes com LES, acompanhados no Serviço de Reumatologia do AAL, participaram da pesquisa. Todos apresentaram os critérios de inclusão, realizaram os testes propostos e tiveram seus respectivos prontuários revisados. Dados gerais desses pacientes podem ser observados na Tabela 1.

Tabela 1. Idade, Tempo de doença em meses, Dose acumulada de corticoide e Critérios diagnósticos do ACR dos 70 pacientes.

Variáveis	Média ± DP	Md [limites]
Idade (anos)	33,7 ± 9	34 [18-55]
Tempo de doença (meses)	101,8 ± 69,8	84 [3-288]
Dose acumulada de corticoide (g)	43,8 ± 31,2	36,2 [0-135,9]
Critérios do ACR	5,9 ± 1,5	6 [4-11]

ACR: Colégio Americano de Reumatologia
DP: desvio-padrão

Md: Mediana
g: Grama

Como estipulado no início da pesquisa, 50% dos pacientes possuem critério neurológico, e 50% não o possuem. Dos 70 pacientes estudados, 68 (97,14%) são do sexo feminino. Quanto à escolaridade, 6 (9%) dos participantes completaram o ensino fundamental, 32 (46%) completaram o ensino médio, e 15 (21%) possuem o ensino superior completo (Gráfico 1). A média de idade dos pacientes é de aproximadamente 34 anos, variando desde 18 até 55 anos. O tempo de doença variou de 3 a 288 meses (média: 101,86 ± 69,8). Em relação à dose acumulada de corticoide, constatou-se uma mediana de 36,2 [0-135,9].

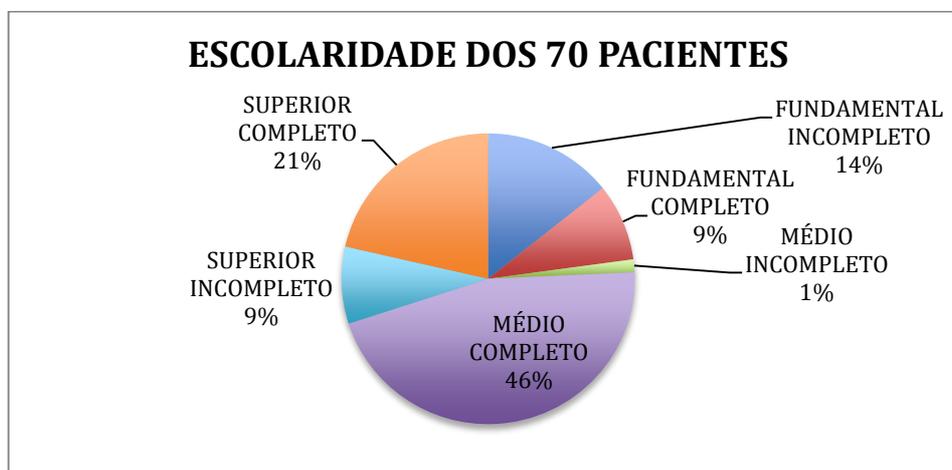


Gráfico 1. Nível de escolaridade dos 70 pacientes com LES do AAL.

Pelo MexSLEDAI, 34 pacientes (48,57%) estavam com a doença controlada. Aqueles com doença ativa foram 36 (51,43%). Destes, 19 (27,14%) estavam com ela claramente ativa, e 17 (24,29%) estavam com ela provavelmente ativa (Tabela 2).

Tabela 2. Atividade da doença segundo o MexSLEDAI dos 70 pacientes.

MexSLEDAI	N	Percentual
Claramente ativa	19	27,14%
Provavelmente ativa	17	24,29%
Não ativa	34	48,57%

MexSLEDAI: Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
N: Número de valores da amostra

Em relação ao acompanhamento da doença, 61 pacientes (87,14%) fazem acompanhamento regular, tanto por comparecimento à consulta quanto por realizar o que foi orientado durante o atendimento. E apenas 9 pacientes (12,86%) foram irregulares nesse quesito. Verificou-se a prevalência de fibromialgia em 7 pacientes (10%).

A função cognitiva foi avaliada pelo Mini Exame do Estado Mental (MEEM). Observou-se que, dos 70 pacientes avaliados, 14 (20%) possuem algum distúrbio cognitivo. (Gráfico 2).

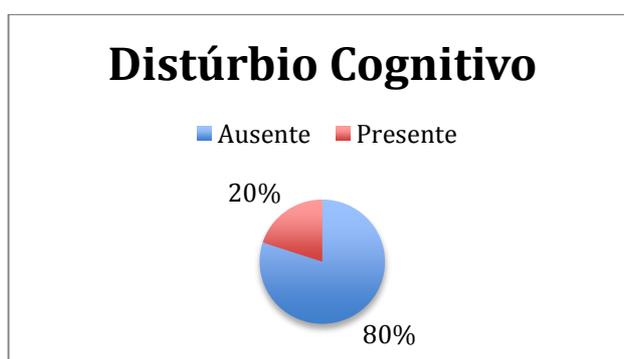


Gráfico 2. Prevalência do distúrbio cognitivo dos 70 pacientes com LES do AAL.

A presença de depressão foi avaliada pelo Inventário de depressão de Beck. Dos 70 pacientes, 35 (50%) possuem algum nível de depressão. Em 18 pacientes (25,71%) foi observado depressão leve; em 12 pacientes (17,14%), moderada; e em 5 pacientes (7,14%), grave (Gráfico 3).

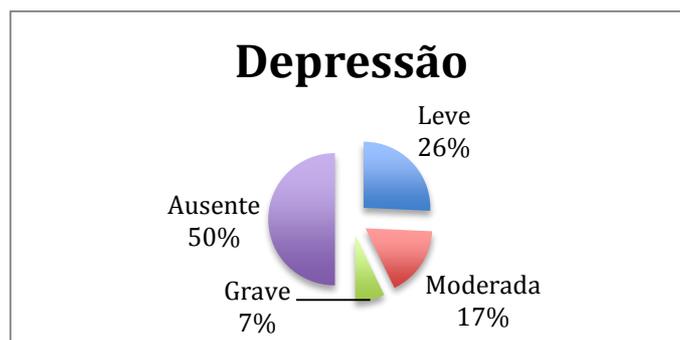


Gráfico 3. Prevalência da depressão dos 70 pacientes com LES do AAL.

Dos 14 participantes que possuem algum distúrbio cognitivo, 8 se apresentaram com atividade da doença, 12 fazem acompanhamento regular e 8 possuem acometimento neurológico. Na análise estatística feita pelo Teste exato de Fisher, ao se confrontarem as variáveis citadas acima com o distúrbio cognitivo, não se identificou diferença significativa ($p=0,7$, $p=1$ e $p=0,7$, respectivamente).

Tabela 3. Distúrbio cognitivo, doença ativa, acompanhamento regular, acometimento neurológico, tempo de doença e dose de corticoide relacionados com 14 pacientes com distúrbio cognitivo e 56 sem distúrbio cognitivo.

Distúrbio Cognitivo	Presente (14)	Ausente (56)	p
Doença ativa - MexSLEDAI (N=36)	8	28	0,7
Acompanhamento regular (N=61)	12	49	1
Acometimento neurológico (N=35)	8	27	0,7
Tempo de doença (meses)	70 [20-170]	100 [3-288]	0,07
Dose de corticoide (gramas)	30 [10-100]	40 [0-110]	0,9

Teste de Fisher para as variáveis categóricas

Teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas

MexSLEDAI: Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

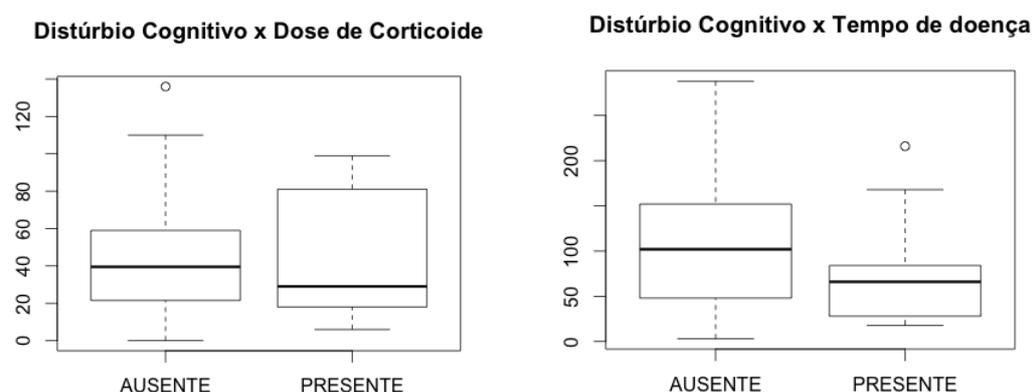
N: Número de valores da amostra

Mediana [limites]

Quando é analisada a dose acumulada de corticoide do grupo que possui distúrbio cognitivo, percebe-se que a mediana é de 30 gramas, e metade deles usaram a doses de 18 a 82 gramas. Metade do grupo que não possui distúrbio cognitivo usou doses de 20 a 60 gramas, e possui uma mediana de 40 gramas. Já quanto ao tempo de doença, o grupo com distúrbio cognitivo teve uma mediana de 70 meses, com metade deles entre 25 e 95 meses de doença. E metade do grupo sem distúrbio cognitivo tem tempo de doença entre 50 e 150 meses, com mediana de 100 meses. O teste de Mann Whitney foi realizado para analisar estas variáveis,

e não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre elas, tabela 3 e gráfico 4.

Gráfico 4. Boxplot A: distúrbio cognitivo x dose acumulada de corticoide (gramas). Boxplot B: distúrbio cognitivo x tempo de diagnóstico (meses).



Dos 35 pacientes que possuem depressão, 21 estavam com a doença ativa, 29 faziam acompanhamento regular e 19 possuem acometimento neurológico. Não foi encontrada diferença significativa entre depressão e estas variáveis ($p=0,5$, $p=0,3$ e $p=0,5$, respectivamente). Quando comparou-se depressão com a presença de fibromialgia, também não foi encontrada relação estatística ($p=0,3$). No entanto, foi encontrada uma relação estatisticamente significativa entre depressão e distúrbio cognitivo ($p=0,03$). Das 35 pacientes que apresentaram depressão, 10 tinham distúrbio cognitivo, enquanto que das 35 que não possuem depressão, apenas 4 tinham distúrbio cognitivo.

Tabela 4. Distúrbio cognitivo, doença ativa, acompanhamento regular, acometimento neurológico, tempo de doença e dose de corticoide relacionados com 35 pacientes com depressão e 35 sem depressão.

Depressão	Presente (35)	Ausente (35)	p
Distúrbio Cognitivo (N=14)	10	4	0,03
Doença ativa - MexSLEDAI (N=36)	21	15	0,5
Acompanhamento regular (N=61)	29	32	0,3
Acometimento neurológico (N=35)	19	16	0,5
Tempo de doença (meses)	85 [25-240]	90 [3-240]	1
Dose de corticoide (gramas)	30 [3-110]	45 [0-110]	0,7

Teste de Fisher para as variáveis categóricas

Teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas

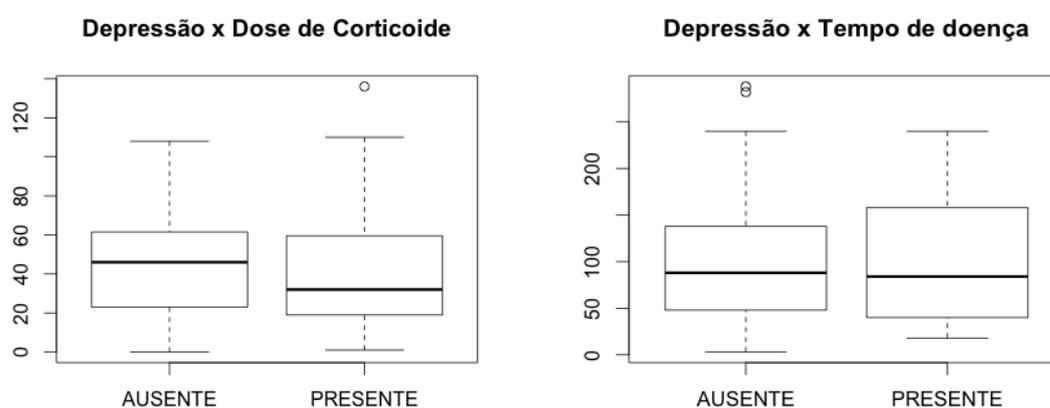
MexSLEDAI: Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

N: Número de valores da amostra

Mediana [limites]

Metade do grupo que possui depressão se encaixa entre 20 e 60 gramas de dose de corticoide acumulada, apresentando mediana de 30 gramas. Enquanto que o grupo sem depressão possui uma mediana de 45 gramas. Quanto ao tempo de doença, aqueles com depressão possuem uma mediana de 85 meses, sendo que metade deles se encontram entre 45 e 160 meses. E aqueles sem depressão possuem mediana em torno de 90 meses de doença. As relações entre depressão com dose de corticoide e tempo de doença não apresentaram diferença estatisticamente significativa, tabela 4 e gráfico 5.

Gráfico 5. Boxplot A: depressão x dose acumulada de corticoide (gramas). Boxplot B: depressão x tempo de diagnóstico (meses).



7. Discussão

A média de idade de $33,7 \pm 9$ anos observada por este estudo, em pacientes com LES do Ambulatório Araújo Lima, é semelhante à relatada na literatura. Oliveira (2006) realizou uma pesquisa envolvendo 50 pacientes com LES e obteve uma média de idade de $33,42 \pm 8,84$ anos. No trabalho de Karimifar *et al.* (2013) foi encontrada média de $34,8 \pm 10,9$ anos em cem pacientes com LES. A maior frequência de LES em mulheres que em homens é descrita na literatura. O estudo de Conde *et al.* (2009) constatou que as pacientes do sexo feminino com LES tiveram uma frequência de 87,5%, e está em concordância com nossa pesquisa, a qual obteve frequência de 97,14%.

Reis e Costa (2010) demonstraram em seu trabalho que 47,4% de pacientes com LES possuem escolaridade em nível fundamental, 41% em nível médio e 11% em nível superior. Já em nosso estudo, obtivemos mais participantes com

escolaridade em nível superior (21%) que fundamental (9%). Talvez isso se deva à dificuldade de locomoção ao local de atendimento por parte dos pacientes com escolaridade baixa, ou uma divergência entre os locais estudados sobre a procura de atendimento particular por pacientes com escolaridade mais alta.

Sintomas depressivos se mostram frequentemente presentes em pacientes com LES. Esta doença influencia os pacientes em nível psicossocial (BRAGA; CAMPAR, 2014). A presença de depressão na população geral é de 6,1% (WARAICH *et al.*, 2004). Maneeton *et al.* (2013) estudaram 62 pacientes com LES e observaram a presença de depressão em 45,2%. Outro estudo recente, realizado por Meszaros *et al.* (2012) demonstrou uma prevalência de 39%. Encontramos a presença de depressão em 50% dos participantes, o que se mostra semelhante aos estudos citados.

Pacientes com LES estão frequentemente se queixando de déficits de memória. Mas as dificuldades vão além disso, como alterações de atenção e concentração (LEÓN *et al.*, 2012). Em nosso estudo, tais queixas foram frequentemente relatadas pelos pacientes, além de observadas ao longo das entrevistas e da aplicação do Mini Exame do Estado Mental.

Verificamos uma prevalência de distúrbio cognitivo de 20%. No artigo de revisão de León *et al.* (2012), a frequência relatada variou de 27 a 61%. O autor indicou que essa variação se deve, provavelmente, ao uso de diferentes escalas para avaliar a presença de distúrbio cognitivo. Observa-se que nossa pesquisa revelou uma prevalência que é inferior quando comparada à literatura.

Sato (2004) realizou uma revisão sobre manifestações psiquiátricas da corticoterapia, e afirmou que no LES pode ser difícil diferenciar se esses sintomas são causados pela atividade da doença ou pela medicação.

Em nossa pesquisa, estavam com a doença ativa 60% dos pacientes com depressão e 42,8% dos sem depressão. Porém, não foi encontrada relação estatisticamente significativa. Isto se mostra semelhante aode Karimifar *et al.* (2013), no qual a frequência de doença ativa em pacientes depressivos foi maior que em não depressivos (40% e 27,5%, respectivamente), embora também não tenha significância estatística. Oliveira (2006) também não demonstrou relação entre atividade da doença e depressão, indicando que isto pode ter ocorrido pelo tamanho da amostra, fator que também pode ter influenciado nosso resultado.

Maneeton *et al.* (2013), assim como em nosso estudo, constataram que não há relação entre o envolvimento do SNC com depressão, e afirma que a explicação sobre isto é incerta e a depressão pode estar envolvida com diversas causas, tanto com uma causa orgânica no SNC quanto a uma reação psicológica em ter a doença. Nesta pesquisa, a depressão não foi um fator que influenciou o acompanhamento desregular da doença.

O tempo de doença não se mostrou fator que contribuísse com o estado depressivo dos pacientes deste estudo. Maneeton *et al.* (2013) também não encontraram relação significativa entre essas duas variáveis. Lewis e Smith (1983) citaram sexo feminino, LES e altas doses de corticoide como fatores de risco para síndrome psiquiátrica induzida por esteroides. Entretanto, não percebemos relação entre a dose acumulada de corticoide e depressão em nossa pesquisa.

Maneeton *et al.* (2010) e Nishimura *et al.* (2015) demonstraram que existe uma relação entre distúrbio cognitivo e atividade da doença. Porém, isto não está em concordância com nosso resultado. O motivo para isto não é claro, talvez uma amostra maior de pacientes servisse para elucidar essa questão, novos estudos também seriam de grande valia. Não encontramos, também, relação entre o acometimento neurológico e a presença de distúrbio cognitivo.

Waterloo *et al.* (2002) realizaram um estudo longitudinal de 5 anos com pacientes lúpicos, e constatou que o déficit cognitivo não é cumulativo com o decorrer da doença. Isto se mostra semelhante à nossa pesquisa, já que não encontramos relação entre distúrbio cognitivo e um tempo de doença mais prolongado. Entretanto, percebemos uma tendência a pacientes com menor tempo de doença apresentarem distúrbio cognitivo. O motivo desse achado pode ser devido ao distúrbio cognitivo estar mais presente em pacientes graves, os quais estão em nível hospitalar ou já faleceram.

Nishimura *et al.* (2015) encontraram uma prevalência de 27,9% de distúrbio cognitivo em pacientes com LES sem uso prévio de corticoide, e prevalência de 6,7% nos controles, mostrando que a disfunção foi secundária ao LES. Como não encontramos diferença estatisticamente significativa entre a dose de corticoide e a presença de déficit cognitivo, podemos inferir que o LES seria realmente o fator que leva a esse distúrbio.

Neste estudo, constatamos que o distúrbio cognitivo está associado com escores mais altos de depressão ($p=0,03$). McLaurin *et al.* (2005) realizaram uma pesquisa com 123 pacientes com LES e observaram que, além de escores altos de depressão, anticorpos antifosfolípidos positivos, diabetes e baixo nível de escolaridade estavam associados com o distúrbio cognitivo.

8. Conclusão

Na população estudada, verificou-se que existe uma alta prevalência de distúrbio cognitivo e depressão em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Foi observado, também, que existe uma associação entre depressão e distúrbio cognitivo. Não houve relação significativa entre depressão e distúrbio cognitivo com atividade e tempo da doença, dose de corticoide, acometimento neurológico e adesão ao tratamento. O Mini Exame do Estado Mental e o Inventário de Depressão de Beck se mostraram eficazes como exames de triagem para detecção das manifestações neuropsiquiátricas do LES, e sua utilização deve ser encorajada com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

9. Referências

BARBOSA, C.M.P.L.; TERRERI, M.T.R.A.; LEN, C.A.; HILARIO, M.O.E. Manifestações neuropsiquiátricas em crianças e adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil: associação com anticorpos antifosfolípide? **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, n. 5, p. 329-333. 2006.

BECK, A.T.; WARD, C.H.; MENDELSON, M.; MOCK, J.; ERBAUGH, J. An inventory for measuring depression. **Archives of General Psychiatry**, v. 4, p. 561-571. 1961.

BORBA, E.F.; LATORRE, L.C.; BRENOL, J.C.T. *et al.* Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 48, n. 4, p. 196-207. 2008.

BOSMA, G. P. T. *et al.* Association of Global Brain Damage and Clinical Functioning in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, v. 46, n. 10, p. 2665-2672. 2002.

BRAGA, J.; CAMPAR, A. Biological causes of depression in Systemic Lupus Erythematosus. **Acta Reumatológica Portuguesa**, v. 39, n. 3, p. 218-226. 2014.

CONDE, S.R.S.S. et al. Estudo clínico-epidemiológico de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, em uma população da Amazônia Oriental. **Revista Paraense de Medicina**, v.23, n. 2. 2009.

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

GUZMAN, J.; CARDIEL, M.H.; ARCE-SALINAS, A; SANCHEZ-GUERRERO, J; ALARCON-SEGOVIA, D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. **The Journal of Rheumatology**, v. 19, p. 1551-1558. 1992.

JENEKENS, F.G.I.; KATER, L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. **Rheumatology**, v. 41, n. 6, p. 605-618. 2002.

KARASSA, F.; MAGLIANO, M.; ISENBERG, D. Suicide attempts in patients with systemic lupus erythematosus. **Annals Rheumatic Diseases**, v. 62, n. 1, p. 58-60. 2003.

KARIMIFAR, M.; SHARIFI, I.; SHAFIEY, K. Anti-ribosomal P antibodies related to depression in early clinical course of systemic lupus erythematosus. **Journal Research in Medical Sciences**, v. 18, n. 10, p. 860-864. 2013.

KHANNA, S. *et al.* The relationship between disease activity and quality of life in systemic lupus erythematosus. **Rheumatology**, v. 43, p. 1536-1540. 2004.

KOZORA, E.; HANLY, J.G.; LAPTEVA, L.; FILLEY, C.M. Cognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, v. 58, n. 11, p. 3286-3298. 2008.

LEÓN, T. *et al.* Actualización en lupus neuro-psiquiátrico con énfasis en déficit cognitivo. **Revista Medica de Chile**, v. 140, p. 1333-1341. 2012.

LEWIS, D.A.; SMITH, R.E. Steroid-induced psychiatric syndromes. A report of 14 cases and a review of the literature. **Journal of Affective Disorders**, v.5, n.4, p.319-332. 1983.

LIANG, M. H. *et al.* The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. **Arthritis & Rheumatism**, v. 42, n. 4, p. 599-608. 1999.

MANEETON, B.; MANEETON, N. LOUTHRENOO, W. Cognitive Deficit in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, n. 28, p. 77-83. 2010.

MANEETON, B.; MANEETON, N. LOUTHRENOO, W. Prevalence and predictors of depression in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 13, n. 9, p. 799-804. 2013.

MCLAURIN, E.Y. *et al.* Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. **Neurology**, v. 64, n. 2, p.297-303. 2005.

MELO, L. F.; DA-SILVA, S. L. Análise neuropsicológica de distúrbios cognitivos em pacientes com fibromialgia, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 2, p. 181-188. 2012.

MESZAROS, Z.S. *et al.* Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: a systematic review. **Journal of Clinical Psychiatry**, v.73, n.7, p.993-1001. 2012.

MIYOSHI, K.; MORIMURA, Y. Clinical Manifestations of Neuropsychiatric Disorders. Neuropsychiatric disorders. **Springer**, 2010.

NISHIMURA, K. *et al.* Neurocognitive Impairment in Corticosteroid-naive Patients with Active Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Study. **The Journal of Rheumatology**, v. 42, n. 3, p. 441-448. 2015.

OLIVEIRA, P.M. Avaliação de sintomas depressivos em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. 2006. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade Federal de Goiás, Goiânia.

PORTO, J.A.D. Depressão: Conceito e diagnóstico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.21, p.6-11. 1999.

REIS, M.G.; COSTA, I.P. Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no Centro-Oeste do Brasil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.50, n.4, p. 408-422. 2010.

SANTOS, M. C.; OKUDA, E. M.; PONCHEZEL, M. V.; LEON, E. P., TRINDADE, V. S.; BASTOS, W. A.; SACCHETI, S. B. Comprometimento da habilidade verbal no lúpus eritematoso sistêmico juvenil. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 4, p. 362-374. 2010.

SATO, E.I. Manifestações psiquiátricas da corticoterapia. Psiquiatria na prática médica. Departamento de Psiquiatria - Unifesp/EPM. 2004. http://www2.unifesp.br/dpsiq/polbr/ppm/atu4_01.htm. Acesso em: 30/07/2015.

SEGUI, J.; RAMOS-CASALS, M.; GARCIA-CARRASCO, M. *et al.* Psychiatric and psychosocial disorders in patients with Systemic Lupus Erythematosus: a longitudinal study of active and inactive stages of the disease. **Lupus**, v. 9, p. 584-588. 2000.

VIEIRA, W. P. *et al.* Análise de prevalência e evolução das manifestações neuropsiquiátricas moderadas e graves em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico internados no serviço de reumatologia do Hospital Geral de Fortaleza. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 48, n. 3, p. 141-150. 2008.

WARAICH, P. *et al.* Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. **Canadian Journal of Psychiatry**, v.49, n.2, p.124-138. 2004.

WATERLOO, K.; OMDAL, R.; HUSBY, G.; MELLGREN, S. Emotional status in Systemic Lupus Erythematosus. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 27, p. 410-414.1998.

WATERLOO, K.; OMDAL, R.; HUSBY, G.; MELLGREN, S.I. Neuropsychological function in Systemic Lupus Erythematosus: a five-year longitudinal study. **Rheumatology**, v. 41, p. 411-415. 2002.