

ASPECTOS PSIQUIÁTRICOS NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Cassilda Costa ^{1,2}, Constança H. Reis ^{1,3}, Rui Coelho ^{4,5}

1 - Assistente Convidada do Serviço de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

2 - Assistente Hospitalar de Psiquiatria do Hospital de São João, EPE, Porto

3 - Assistente Hospitalar Graduada de Psiquiatria do Hospital de São João, EPE, Porto

4 - Director do Serviço de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

5 - Chefe de Serviço de Psiquiatria do Hospital de São João, EPE, Porto

Resumo

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença auto-imune caracterizada por diversas manifestações clínicas que pode afectar múltiplos órgãos e sistemas. Os critérios de diagnóstico da doença incluem as manifestações neuropsiquiátricas. O diagnóstico destas manifestações neuropsiquiátricas nem sempre é fácil, particularmente pela grande heterogeneidade na sua forma de apresentação, no seu diagnóstico e tratamento.

Atendendo à elevada prevalência das manifestações neuropsiquiátricas no LES e às dificuldades a nível do diagnóstico, e tendo por base o caso de um jovem cujo diagnóstico de LES coincidiu com uma situação de vida adversa revêem-se os elementos existentes na literatura em relação aos diferentes aspectos das manifestações neuropsiquiátricas do LES.

Abstract

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by diverse clinical manifestations that can affect multiple organ systems. Neuropsychiatric manifestations are one of the diagnosis criteria of the disease. Diagnosis of neuropsychiatric symptoms is not always easy, particularly for the great heterogeneity in its presentation, its diagnosis and treatment.

Given the high prevalence of neuropsychiatric manifestations in SLE and the difficulties in diagnosis, and based on the case of a young man whose SLE coincided with an adverse life situation we review the evidence in the literature on different aspects of neuropsychiatric manifestations of SLE.

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistémico é uma das doenças auto-imunes mais prevalentes em todo o mundo. Como doença auto-imune caracteriza-se pela perda de capacidade do sistema imunitário em diferenciar entre células estranhas e as próprias células e tecidos verificando-se uma perda da tolerância do organismo para os próprios antígenos. Esta perda de tolerância leva à formação de auto-anticorpos patogénicos e imunocomplexos que se depositam e lesam as células e tecidos do próprio organismo. (1, 2, 3)

É uma síndrome cuja expressão clínica irá depender do grau de convergência de vários factores, nomeadamente, de uma base genética forte, da presença de alterações na regulação imunitária, da influência hormonal e de vários agentes exógenos como a exposição a radiações ultra-violetas. (1,3)

Pode afectar múltiplos órgãos e sistemas e tem, geralmente, um curso crónico com períodos de remissão e exacerbação. (2)

O envolvimento do sistema nervoso central e/ou periférico é uma das manifestações mais profundas da doença e pode englobar uma vasta diversidade de manifestações neurológicas e psiquiátricas. Apesar do número crescente de estudos nos últimos anos, estas alterações neuropsiquiátricas do LES ainda não estão completamente esclarecidas. Este facto, segundo os autores, associa-se à dificuldade encontrada na uniformização das diversas definições das manifestações individuais da doença e na sua standardização de modo a que seja possível a sua investigação e diagnóstico. (2,4)

Atendendo à elevada prevalência das manifestações neuropsiquiátricas no LES e às dificuldades a nível do diagnóstico, e tendo por base o caso de um jovem cujo diagnóstico de LES coincidiu com uma situação de vida adversa revêem-se os elementos existentes na literatura em relação às manifestações neuropsiquiátricas no LES.

Caso Clínico

Indivíduo de sexo masculino, 27 anos, sem antecedentes médicos, cirúrgicos ou psiquiátricos até há cerca de dois anos, altura em que inicia queixas de edemas a nível das mãos e joelhos, com dor na mobilização das articulações e na locomoção. Verifica-se um agravamento progressivo dos sintomas, em algumas semanas, com aumento das queixas álgicas, astenia, fatigabilidade fácil, dificuldades em abotoar os botões necessitando da ajuda de terceiros. Relaciona o início da sintomatologia com situação familiar complexa que envolveria os pais. Após investigação clínica, que se terá arrastado durante alguns meses, foi estabelecido o diagnóstico de LES, tendo sido instituída corticoterapia e terapêutica imunossupressora. Decorrente das dificuldades em estabelecer o diagnóstico e da incapacidade decorrente das queixas álgicas terá interrompido a actividade laboral e diminuído significativamente as actividades de índole social ou lúdica, permanecendo no domicílio por grandes períodos de tempo. Foi internado no Serviço de Reumatologia do Hospital de S. João por agravamento progressivo da proteinúria, associado a ansiedade, tristeza, anorexia marcada com emagrecimento, alterações do trânsito intestinal com várias dejectões diarreicas diárias e emagrecimento acentuado. Efectuou punção lombar e ressonância magnética cerebral que não revelaram alterações significativas. À observação por Psiquiatria apresentava-se emagrecido, com olhar triste e cabisbaixo. Não apresentava alterações do estado da consciência ou da sensopercepção. O discurso era coerente e lógico, pouco espontâneo e muito lentificado, centrado na problemática familiar e nas dificuldades em aceitar a doença, os tratamentos e as limitações a ela associadas. O humor apresentava-se deprimido, com choro fácil. Não evidenciava ideação ou intenção auto-destrutiva. Foi instituída terapêutica antidepressiva e ansiolítica e iniciada psicoterapia cognitivo-comportamental centrada na resolução de problemas, na correcção das distorções cognitivas relacionadas com a doença e na melhoria do *coping* em relação às limitações funcionais e às queixas álgicas, com melhoria progressiva do ponto de vista ansioso e depressivo. Após doze semanas verificou-se uma melhoria significativa em termos psicopatológicos acompanhada por uma potencial fase de remissão do LES.

Lupus Eritematoso Sistémico e alterações neuropsiquiátricas

As manifestações neuropsiquiátricas são complicações frequentes no LES e englobam uma grande heterogeneidade na sua forma de apresentação, no diagnóstico e no seu tratamento. O quadro engloba todos os sintomas neurológicos do Sistema

Nervoso Central, Periférico e/ou Autônômico bem como as manifestações psiquiátricas nas quais outras causas foram eliminadas. (5)

A prevalência de manifestações neuropsiquiátricas no LES varia entre 3 e 80% consoante as publicações, havendo relatos na literatura de ocorrência em cerca de 2/3 dos indivíduos com LES. (2,6,7) As diferenças encontradas em termos de prevalência nos diferentes estudos parecem reflectir a heterogeneidade dos estudos em relação aos métodos de selecção dos doentes e a falta de uniformização de critérios para o diagnóstico. (1)

As manifestações neuropsiquiátricas no LES podem ocorrer como episódio inaugural da doença ou durante o curso da doença. Em regra, parecem não estar relacionadas com os episódios de exacerbação da doença, aparecendo comumente nos períodos de remissão. Podem, ainda, ocorrer como uma única manifestação neuropsiquiátrica ou várias no mesmo indivíduo.

Raramente são a característica inicial do LES, apesar de estarem publicados alguns relatos de casos de sintomas neuropsiquiátricos como forma de apresentação do LES. A presença de queixas psiquiátricas prévias ao diagnóstico de LES tem sido explicada em parte pela inespecificidade das queixas somáticas que muitos doentes apresentam e pelo mal-estar emocional relacionado com a incerteza em relação ao seu diagnóstico. (6) Tem, ainda, sido questionado por alguns autores a possibilidade de existência de doentes internados nos departamentos psiquiátricos com LES sub-diagnosticado. Existem dois estudos publicados onde foi efectuada uma pesquisa sistemática de LES em doentes internados em enfermarias psiquiátricas. Hopkinson et al. em 1992 pesquisaram auto-anticorpos lúpicos em trezentos doentes psiquiátricos hospitalizados, tendo sido encontrado cerca de 1% de doentes com LES não diagnosticado, percentagem superior à da população em geral; sugeriram, então, que a todos os doentes internados em Psiquiatria fosse efectuada um *screening* de LES através do pedido sistemático da taxa de sedimentação dos eritrócitos. No ano seguinte Van Dam et al. efectuaram a mesma pesquisa em 2000 doentes psiquiátricos também hospitalizados onde não encontraram diferenças significativas em relação à população em geral concluindo que o LES não seria uma causa comum de internamento em hospitais psiquiátricos. (7) Foi sugerido na altura pelos autores a necessidade de outros estudos com o objectivo de clarificar as potenciais bases etiopatofisiológicas desta associação.

Apesar de ocorrer mais frequentemente em idades mais jovens, na segunda e terceira décadas de vida, em cerca de 20 a 30% dos casos o LES ocorre em indivíduos

com idade superior aos cinquenta anos. Este grupo particular de doentes apresenta também uma percentagem mais elevada de manifestações neuropsiquiátricas como forma de apresentação da doença. Este facto deverá ser tido em conta sempre que se observe uma perturbação psiquiátrica de novo em indivíduos com idade superior a cinquenta anos, onde o diagnóstico diferencial deverá englobar o LES como base fisiopatológica do quadro psiquiátrico.

Diagnóstico

Com o objectivo de uniformizar critérios de avaliação e diagnóstico a Associação Americana de Reumatologia propôs uma classificação em que incluiu dezanove síndromes neuropsiquiátricas. (2,8) Esta nova classificação proposta teve como principal objectivo potenciar a investigação básica e clínica providenciando uma metodologia uniforme e racional. Visa, fundamentalmente, classificar e uniformizar critérios que permitam a sua divulgação e publicação a nível científico mas não tem como objectivo substituir a avaliação clínica no diagnóstico individual dos doentes. (8)

Segundo esta classificação, as 19 síndromes neuropsiquiátricas podem ser divididas em três categorias clínicas distintas.

Tabela I. Síndromes Neuropsiquiátricas no LES definidos pela ACR (American College of Rheumatology)

Sistema Nervoso Central	Meningite Asséptica Doença Cerebrovascular Síndrome Desmielinizante Cefaleias (incluiu enxaqueca e HTA intracraniana benigna) Perturbação do Movimento (Coreia) Mielopatia Convulsões Síndrome Confusional Agudo Perturbação de Ansiedade Disfunção Cognitiva Perturbação do Humor Psicose
-------------------------	---

Sistema Nervoso Periférico	Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda Perturbação Autonómica Mononeuropatia Miastenia <i>Gravis</i> Neuropatia, craniana Plexopatia Polineuropatia
----------------------------	---

Nenhum achado clínico ou laboratorial pode estabelecer, por si só, de modo conclusivo, a presença de um componente neuropsiquiátrico num doente com LES. Por outro lado, a actividade sistémica do LES nem sempre se correlaciona com os sintomas neuropsiquiátricos pelo que alguns exames auxiliares de diagnóstico poderão ser úteis no diagnóstico diferencial.

Os estudos de neuroimagem, nomeadamente a tomografia computadorizada cerebral, têm revelado alterações, nomeadamente, a presença de atrofia do parênquima cerebral e de hiperdensidades corticais a nível da substância branca. A ressonância magnética nuclear cerebral poderá permitir a identificação de lesões focais no Sistema Nervoso Central onde poderá ser evidente um aumento do número de áreas punctiformes hiperintensas e na tomografia por emissão de positrões com espectroscopia poderá verificar-se uma diminuição do fluxo e do metabolismo cerebral em algumas áreas (9)

Apesar de presentes num número significativo de doentes com LES, estas alterações são pouco específicas e têm baixa correlação com as manifestações neuropsiquiátricas, não permitindo a diferenciação entre lesões antigas e agudas. (10)

A pesquisa de anticorpos séricos específicos ainda não mostrou evidência de correlação com as manifestações neuropsiquiátricas do LES, à excepção de uma possível ligação com a presença do Anticorpo Antifosfolipídico e Antiribossómico P14. Já a presença de auto-anticorpos no Líquor poderá fornecer informações em relação à actividade do LES a nível do Sistema Nervoso Central permitindo a confirmação do diagnóstico de LES neuropsiquiátrico. A presença de anticorpos antiribossómicos tem sido associada ao LES neuropsiquiátrico difuso, em contraste com o focal cujos sintomas são maioritariamente decorrentes da oclusão vascular e da presença de anticorpos antifosfolipídicos. (11)

Quadro Clínico

Classicamente as perturbações psiquiátricas do LES têm sido divididas em quatro grandes grupos.

A disfunção cognitiva é de longe a manifestação neuropsiquiátrica mais frequente no LES, ocorrendo em cerca de 80 % dos doentes. As alterações cognitivas no LES caracterizam-se por terem um curso flutuante ao longo da doença e traduzem-se em quadros de lentificação psicomotora, com alterações da atenção e da concentração, alterações da memória, alterações na função executiva e no planeamento da informação. (8) Na grande maioria dos casos as alterações cognitivas são ligeiras e reversíveis, particularmente quando estão relacionadas com a inflamação cerebral localizada e com o edema cerebral associado. No entanto, as alterações cognitivas decorrentes dos enfartes cerebrais, mais comumente em doentes com anticorpos antifosfolipídicos, podem progredir para quadros demenciais irreversíveis. (11) O diagnóstico definitivo poderá ser efectuado através do pedido de avaliação neuropsicológica.

As perturbações do humor são também muito frequentes nos doentes com LES podendo ocorrer em 2-54% dos casos. Os quadros depressivos são os mais comumente observados, sendo responsáveis por cerca de 40-45% das manifestações psiquiátricas. (5,11) Os quadros depressivos no LES podem apresentar diferentes manifestações clínicas, podendo ocorrer como episódios distímicos de intensidade ligeira a moderada ou como episódios depressivos *major* com gravidade e intensidade significativa.

De salientar que o diagnóstico de uma perturbação do humor num doente com LES pode ser difícil, sendo frequente a sobreposição entre os sintomas depressivos e os sintomas associados ao LES ou ao seu tratamento. (10)

As alterações do estado da consciência/*delirium* são os quadros neuropsiquiátricos mais comuns na população de doentes internados. A sua prevalência varia entre 1 – 24% dos casos. Caracterizam-se por diferentes graus de diminuição global do estado de consciência, diminuição da capacidade de focar, manter ou mudar a atenção, alterações do humor ou do comportamento, desorientação têmporo-espacial e labilidade emocional. Em casos mais graves poderão ocorrer ilusões ou alucinações, agitação psicomotora e alterações do ritmo de sono-vigília. (5)

Os quadros psicóticos são raros e podem ocorrer em cerca de 1-10% dos casos. Podem simular os quadros encontrados comumente na psicose esquizofrénica mas os

de base orgânica são mais comuns, nomeadamente da linha paranóide, com actividade alucinatória visual e auditiva e com características atípicas como alterações do movimento, convulsões e confusão mental. (8,12)

As alterações da personalidade também têm sido descritas no LES e quando presentes parecem reflectir o atingimento e disfunção a nível do lobo temporal e frontal. (11)

Etiopatogenia

A etiopatogenia das manifestações neuropsiquiátricas no LES ainda não está completamente esclarecida.

Têm sido identificados vários factores importantes envolvidos no LES, nomeadamente factores fisiopatológicos (decorrentes do efeito directo do LES no Sistema Nervoso Central), psicossociais (reação psicológica do doente à doença) e iatrogénicos (corticoterapia). (1,11)

A produção de auto-anticorpos tem sido identificada como uma parte integrante no desenvolvimento do LES neuropsiquiátrico. Estão descritas alterações por envolvimento cerebral directo através de auto-anticorpos (antifosfolipídicos e antirribossoma P) e citocinas (IL-2, IL-6, INF alfa) que provocam necrose fibrinóide e proliferação endotelial dos pequenos vasos favorecendo o desenvolvimento de microtrombos e de microenfartes através da activação do complemento. Este facto pode culminar em isquemia ou enfarte cerebral provocando uma disfunção neuronal transitória decorrente da morte celular, responsável por uma grande variedade de sintomas psiquiátricos, nomeadamente, quadros de *delirium*, disfunção cognitiva, psicóticos e depressivos. (2,5,8,11)

As reacções de adaptação à doença crónica parecem também ter um papel significativo. Estas parecem resultar das dificuldades associadas à cronicidade, incerteza e gravidade da doença. (5,8)

Apesar de os corticosteróides estarem associados a uma grande variedade de sintomas psiquiátricos, nomeadamente, irritabilidade, insónia, sintomas depressivos, estados maniformes e episódios psicóticos, a maioria dos quadros psiquiátricos no LES não são induzidos pela corticoterapia. (5,10) Aliás, geralmente, os sintomas psiquiátricos melhoram quando a dose de corticosteróide é aumentada. Para além disso, a recorrência da psicose associada a corticoterapia é altamente improvável, podendo esta ser re-instituída em episódios posteriores de exacerbação da doença. (11)

A incidência de sintomas psiquiátricos induzida pela corticoterapia está relacionada com a dose, ocorrendo em cerca de 1% dos doentes que recebem menos de 40 mg/dia de prednisolona, 5% entre 40-80 mg/dia e 20% naqueles que recebem mais de 80 mg/dia. O início dos sintomas ocorre habitualmente nas primeiras duas semanas (e em 90% nas primeiras 6 semanas) após início dos corticosteróides. (10)

A distinção entre reacções psiquiátricas induzidas por corticosteróides de uma exacerbação do LES neuropsiquiátrico poderá ser um desafio. Atendendo ao risco de LES neuropsiquiátrico não tratado, e à elevada probabilidade de resposta à corticoterapia um início empírico ou aumento do corticosteróide é, em regra, a intervenção mais prudente nestes casos. (10)

O papel do *distress* no LES neuropsiquiátrico

O *stress* poderá ser entendido como um processo complexo e multidimensional, resultado da actuação de *stressores* agudos ou crónicos. Estes *stressores* são percebidos pelo indivíduo como uma ameaça ou necessidade de ajuda ou alerta, o que dá início a uma resposta que visa a adaptação à situação. (13)

A adaptação é um processo dinâmico através do qual os pensamentos, os sentimentos, o comportamento e os mecanismos biofisiológicos do indivíduo mudam continuamente de modo a se ajustarem a um ambiente em contínua transformação. (13)

Na esfera orgânica, esta resposta envolverá a libertação de mediadores, entre eles, o cortisol e as catecolaminas, além da desidroepiandrosterona (DHEA), da prolactina, da hormona de crescimento e das citocinas. (13)

Na esfera psicológica, o resultado da resposta ao *stress*, ou, mais apropriadamente, do seu aspecto negativo (*distress*) irá depender de diferenças individuais, sociais e de classe, bem como de características culturais e padrões adaptativos comportamentais.

O “*distress*” psicológico tem sido definido como resultado das interpretações e percepções dos doentes em relação aos eventos *stressantes*, isto é, como uma medida intermediária na relação entre o *stress* e a doença. (13,14)

Empiricamente, doentes e clínicos, acreditam que o *distress* pode estar associado às exacerbações do LES, apesar da evidência que suporta esta associação ser ainda muito limitada. (14)

Têm sido propostas algumas hipóteses que tentam explicar o papel do *distress* no LES. Alguns autores defendem que o *distress* poderá actuar directamente no LES e influenciar negativamente o seu curso; mas, outros argumentam que o papel do *distress*

no LES está dependente do desenvolvimento de sintomatologia psiquiátrica, e será esta a responsável pelo agravamento do curso do LES ou pela alteração da percepção do doente em relação à gravidade da sua doença. Tem sido, ainda, colocada a hipótese de o *distress* ser responsável directamente pelo agravamento dos sintomas do LES e pela morbidade psiquiátrica, mas de modo independente. (5)

Em dois estudos longitudinais efectuados com o objectivo de clarificar o papel do *distress* psicológico na exacerbação do LES foram encontrados resultados contraditórios. Num estudo não foi encontrada qualquer associação entre o *distress* psicológico e as avaliações laboratoriais de actividade do LES (15) e no outro estudo foi relatada uma associação significativa entre a presença de *distress* psicológico e o agravamento subsequente das queixas articulares, abdominais e dermatológicas relacionadas com o LES. Os autores argumentam que as diferenças encontradas poderão estar relacionadas com a diferente avaliação da actividade da doença, nomeadamente, no último estudo a avaliação foi efectuada apenas com base nos sintomas relatados pelo doente, facto que poderá ser explicado pela atribuição de gravidade errada dos sintomas pelos doentes com maiores índices de *distress*. (16)

Tratamento

O tratamento do LES incluiu corticosteróides, agentes imunossupressores (ex: metotrexato) e vários agentes anti-inflamatórios não esteróides. Os doentes com anticorpos antifosfolipídicos necessitam de anticoagulantes.

As manifestações que apareçam no contexto de uma exacerbação da doença deverão ser tratadas como qualquer manifestação sistémica do LES, isto é, com glicocorticóides. (7,10)

A abordagem dos sintomas neuropsiquiátricos deverá incluir o tratamento da doença em si e sempre que necessário o tratamento psicotrópico específico.

Os psicofármacos deverão ser usados tendo em atenção a importância de evitar fármacos indutores de LES, como a clorpromazina, a carbamazepina, o divalproato e o carbonato de lítio. Estes podem induzir anticorpos antinucleares e anticorpos antifosfolipídicos. Se forem descontinuados, os sintomas tipicamente resolvem em semanas, apesar da positividade dos anticorpos antinucleares ser possível por mais de um ano. (7,10) Na escolha do antidepressivo tem sido recomendado, preferencialmente, o uso de antidepressivos com actividade analgésica nomeadamente, os antidepressivos tricíclicos ou os duplos inibidores da noradrenalina e da serotonina. (10)

A psicoterapia cognitiva e comportamental tem-se mostrado eficaz na redução do *distress* psicológico e no controlo e abordagem da dor bem como na melhoria do *coping* e funcionamento na doença reumatológica. (10)

Conclusão

Qualquer sintoma neuropsiquiátrico pode fazer parte do LES neuropsiquiátrico.

Um dos grandes desafios será determinar se estamos perante uma manifestação psiquiátrica decorrente da disfunção orgânica provocada pelo LES ou de uma reacção de adaptação à doença crónica.

O psiquiatra tem, em regra, poucas oportunidades para encontrar uma causa para as doenças que trata. Os sintomas neuropsiquiátricos do LES constituem uma dessas oportunidades que nos faz recordar que os sintomas são o resultado de múltiplos desequilíbrios psiconeuroendocrinológicos que devemos conhecer de modo a alcançarmos o diagnóstico correcto.

Bibliografia

1. Purandare K.N., Wagle A.C., Parker S.. Psychiatric morbidity in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1999; 92:283-286.
2. Bae Sang-Cheol. The ACR classification of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: how this helps in diagnosis and treatment. *APLAR Journal of Rheumatology*, Volume 6, Issue 2, pages 188–191, October 2003.
3. Peralta-Ramirez M.I., Jimenez-Alonso J., Godoy-Garcia J.F., et al., The Effects of Daily Stress and Stressful Life Events on the Clinical Symptomatology of Patients with Lupus Erythematosus. *Psychosomatic Medicine* 66:788–794 (2004).
4. Gurland B. J., Hoff Ganz V., Fleiss J. L., et al. The Study of the Psychiatric Symptoms of Systemic Lupus Erythematosus. *Psychosomatic Medicine*, Vol. 34, No. 3 (May-June 1972).
5. Wekking E. M., Psychiatric Symptoms in Systemic Lupus Erythematosus: An Update. *Psychosomatic Medicine* 55:219-228 (1993) 219.
6. Van Dam A.P, Wekking J. A., Callewaert A. J., et al. Psychiatric symptoms before systemic lupus erythematosus is diagnosed. *Rheumatol Int* (1994) 14:57-62.

7. Ampélas JF, Wattiaux MJ, Van Amerongen AP., Psychiatric manifestations of lupus erythematosus systemic and Sjogren's syndrome. *Encephale*. 2001 Nov-Dec; 27(6):588-99.
8. Almeida S., Luís A., Gamito A., et al. Manifestações Neuropsiquiátricas no Lupus Eritematoso Sistémico - A propósito de um caso clínico. *Revista do Serviço de Psiquiatria do Hospital Fernando Fonseca*.
9. Bell CL, Partington C, Robbins M, et al.. Magnetic Resonance imaging of central nervous system lesions in patients with lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1991; 34:432-41.
10. Levenson J. L. Psychiatric Issues in Rheumatology Primary. *Psychiatry*. 2006;13(11): 23-27.
11. Blumenfield M., Strain J.J.. *Psychosomatic Medicine*. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
12. Heckman G.A., Papaioannou A., Adachi J.D., Denburg J.A.. “Systemic lupus erythematosus presenting as subacute delirium in an 82-year-old-woman”. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2001 April; 49(4):458-461.
13. Sparrenberger F., Santos I., Costa Lima R.,. Epidemiologia do distress psicológico: estudo transversal de base populacional. *Rev Saúde Pública* 2003;37 (4): 434-9.
14. Ward M.M., Marx A.S., Barry N.N., Psychological distress and changes in the activity of systemic lúpus erythematosus. *Rheumatology* 2002; 41:184-188.
15. Wekking E.M., Vingerhoets A.J.J.M., Van Dam A.P., et al. Daily stressors and systemic lúpus erythematosus: A longitudinal analysis-first findings. *Psychother Psychosom* 1991; 55:108-13.
16. Adams S.G., Dammers P.M., Saia T.L., Brantley P.J., et al.. Stress, depression, and anxiety predict average symptom severity and daily symptom fluctuation in systemic lupus erythematosus. *J Behav Med* 1994; 17:459-77.