



UNICAMP

Fernando Augusto Peres

O SENTIDO OLFATÓRIO E MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS NO LÚPUS

ERITEMATOSO SISTÊMICO

Campinas

2014



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

Fernando Augusto Peres

O SENTIDO OLFATÓRIO E MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS NO LÚPUS
ERITEMATOSO SISTÊMICO

Dissertação de mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP para obtenção do Título de Mestre em Ciências,
na área de concentração Clínica Médica

Orientação: Prof^ª. Dr^ª. Simone Appenzeller
Co-Orientação: Prof^ª. Dr^ª Lilian Tereza Lavras Costallat

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA POR
FERNANDO AUGUSTO PERES, E ORIENTADO PELA
PROF^ª. DR^ª. SIMONE APPENZELLER

Prof^ª. Dr^ª. Simone Appenzeller

Campinas

2014

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

P415s Peres, Fernando Augusto, 1988-
O sentido olfatório e manifestações neuropsiquiátricas no lúpus eritematoso sistêmico / Fernando Augusto Peres. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: Simone Appenzeller.

Coorientador: Lilian Tereza Lavras Costallat.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Transtornos do olfato. 2. Lúpus eritematoso sistêmico. 3. Lúpus eritematoso sistêmico neuropsiquiátrico. 4. Ansiedade. 5. Depressão. I. Appenzeller, Simone. II. Costallat, Lilian Tereza Lavras, 1952-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: The olfactory system and neuropsychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus

Palavras-chave em inglês:

Olfaction Disorders

Lupus erythematosus, Systemic

Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus

Anxiety

Depression

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestre em Clínica Médica

Banca examinadora:

Simone Appenzeller [Orientador]

Roberto Marini

Cláudia Saad Magalhães

Data de defesa: 21-03-2014

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica


BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

FERNANDO AUGUSTO PERES

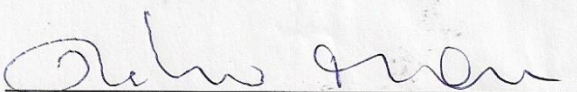
ORIENTADORA: PROF. DR. SIMONE APPENZELLER
COORIENTADORA: LILIAN TEREZA LAVRAS COSTALLAT

MEMBROS:

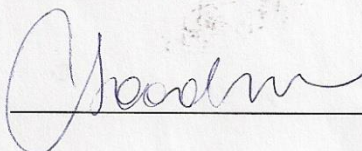
1. PROF. DR. SIMONE APPENZELLER



2. PROF. DR. ROBERTO MARINI



3. PROF. DR. CLÁUDIA SAAD MAGALHÃES



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

Data: 21 de março de 2014

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pelo incentivo contínuo, apoio e principalmente pelo exemplo de amor e dedicação a família. Ao meu pai que não pôde ver a finalização desta etapa, mas que tem importância fundamental nesse processo de aprendizado e formação.

À Prof^ª. Dr^ª. Simone Appenzeller pela oportunidade, orientação e dedicação a pesquisa e aos alunos.

Aos alunos e funcionários do laboratório de reumatologia, pela ajuda em tudo e em todos momentos.

Aos pacientes e a todos que participaram desta pesquisa.

À FAPESP, pelo apoio financeiro possibilitando a execução deste trabalho.

“O mais indispensável a um homem é reconhecer o uso que deve fazer do seu próprio conhecimento.” (Platão)

ABREVIATURAS

aCL- Anti-cardiolipina

ACR- Colégio Americano de Reumatologia

ANA- Anticorpo antinuclear

Anti-dsDNA- Anti-DNA de fita dupla

Anti-SM- Anticorpo Anti-Smith

AVE- Acidente vascular encefálico

BAI- Inventário de ansiedade de Beck

BDI- Inventário de depressão de Beck

CEP- Comitê de ética em pesquisa

DNA- Ácido dexoxirribonucléico

DO- Densidade óptica (leitura de absorbância)

DP- Desvio padrão

ELISA- Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay

FAN- Fator anti-núcleo

FCM- Faculdade de Ciências Médicas

g- gramas

HAS- Hipertensão arterial sistêmica

HC- Hospital de Clínicas

HDL- Lipoproteína de alta densidade

HRP- Solução de lavagem Horseradish Peroxidase

LCR- Líquido cefalorraquidiano

LDI- Somatório dos estágios de Limiar, discriminação e identificação olfatória

LDL- Lipoproteína de baixa densidade

LECA- Lúpus eritematoso cutâneo agudo

LECC- Lúpus eritematoso cutâneo crônico

LES- Lúpus eritematoso sistêmico

LESj- Lúpus eritematoso sistêmico juvenil

LESA- Lúpus eritematoso subcutâneo agudo

NMDA- Anticorpos contra o receptor N-metil-d-aspartato

NP- Neuropsiquiátrica

MHC- Complexo de histocompatibilidade

ml- Mililitros

mm³- milímetros cúbicos

PCR- Proteína C reativa

Prot/Crea- Relação Proteína/Creatinina

RNP- Ribonucleoproteína

RPM- Rotação por minuto

SLEDAI- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SLICC- Systemic Lupus International Collaborating Clinics

SLICC/ACR (DI)- 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

TMB- Cromógeno tetrametilbenzina

TTPA- Tempo de tromboplastina parcial ativada

UNICAMP- Universidade Estadual de Campinas

VAS – Vias aéreas superiores

VHS- Velocidade de hemossedimentação

Lista de Tabelas

Tabela 1. Revisão histórica dos critérios classificatórios de LES_____	20
Tabela 2. Manifestações neuropsiquiátricas no LES_____	25
Tabela 3. Características clínicas e demográficas_____	48
Tabela 4. Avaliação olfatória e fases do teste Sniffin' Sticks kit_____	50
Tabela 5. Avaliação olfatória e anticorpo anti-P ribossomal em pacientes _____	51

Sumário	
Resumo	xiv
Abstract	xvi
1. Introdução.....	18
1.1 Definição	18
1.2 Epidemiologia	18
1.3 Critérios classificatórios do LES.....	19
1.4 Apresentações clínicas do LES.....	21
1.5 Manifestações neuropsiquiátricas.....	23
1.5.1 Classificação	24
1.5.2 Prevalência.....	26
1.5.3 Fisiopatogenia.....	26
1.6 Anticorpo anti-P ribossomal	28
1.6.1 Prevalência.....	28
1.6.2 LES, Anti-P ribossomal e manifestações neuropsiquiátricas	30
1.6.3 Patogênese	31
1.7 Olfato	32
1.7.1 Prevalência e classificação das alterações olfatórias.....	33
2. Justificativa.....	35
3. Objetivos	36
3.1 Objetivo Geral.....	36
3.2 Objetivos Específicos.....	36
4. Hipóteses.....	37
5. Pacientes e Métodos.....	37
5.1 Tipo de Estudo.	38
5.2 Seleção dos pacientes.....	38
5.2.1 Critério de Exclusão	38
5.3 Seleção do Grupo Controle.....	39
5.4 Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....	39
5.5 Análise Clínica e Laboratorial	39
5.6 Análise de Indicadores de doença.....	41
5.6.1 Índice de atividade da doença.....	41

5.6.2 Índice de Dano Cumulativo.....	41
5.7 Avaliação neuropsiquiátrica	41
5.7.1 Avaliação dos transtornos de humor.....	42
5.8 Avaliação do olfato	42
5.9 Investigação laboratorial.....	43
5.9.1 Técnica de ELISA.....	44
5.9.1.1 Lavagem e incubação	44
5.9.1.2 Controle de qualidade	45
5.10 Análise Estatística	45
6. Resultados.....	47
6.1 Dados demográficos	47
6.2 Características clínicas e laboratoriais.....	47
6.3 Alteração Olfatória, manifestações neuropsiquiátricas.....	49
6.4 Anticorpo Anti-P Ribossomal	50
7. Discussão.....	52
7.1 Alteração Olfatória no LES.....	52
7.2 Manifestações neuropsiquiátricas e anticorpos Anti-P Ribossomal	54
8. Conclusões.....	58
9. Referências.....	59

Resumo

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune, crônica e mutissistêmica, caracterizada por períodos de atividade e remissão. As manifestações neuropsiquiátricas (NP) ocorrem em 12-95% dos pacientes. Estudos recentes têm demonstrado à alta especificidade do anticorpo anti-P ribossomal para o LES, podendo ser também um marcador para atividade de doença. Os anticorpos anti-P ribossomal são capazes de ligar-se em células neuronais em áreas relacionadas com o sistema límbico que estão associadas ao olfato.

Objetivo: Analisar a prevalência de distúrbio olfatório no LES, correlacionar essas alterações olfatórias com a presença de manifestações NP e atividade e dano da doença. Associar a presença do anticorpo anti-P ribossomal com distúrbios olfatórios, presença de manifestações NP e atividade da doença.

Pacientes e métodos: Foi realizado um estudo transversal aberto, com um grupo controle. Foram convidados pacientes com diagnóstico de LES, seguidos no ambulatório de reumatologia do HC-UNICAMP, no período de março de 2011 a dezembro de 2013. O grupo controle foi constituído por voluntários sadios com idade e gênero semelhantes aos do grupo de pacientes com LES. A atividade da doença [SLE Disease Activity Index (SLEDAI)], dano cumulativo [Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI)] foi determinado para cada paciente. Os transtornos de humor foram determinados através dos inventários de Depressão (BDI) e Ansiedade (BAI) de Beck. A dosagem do anticorpo anti-P ribossomal foi realizada por ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*). A função olfatória foi avaliada pelo Sniffin' Sticks kit.

Resultados: Foram incluídos 120 pacientes com LES, e 135 voluntários sadios. Ansiedade foi encontrada em 81 (67,5%) pacientes e em 49 (39,2%) controles ($p < 0,001$) e depressão foi identificada em 56 (46,6%) pacientes e em 39 (28,8%) controles ($p = 0,004$). Alteração olfatória foi observada em 62 (51,6%) pacientes e em 40 (29,6%)

controles ($p < 0,001$). O anticorpo anti-P ribossomal foi identificado exclusivamente em pacientes e estava presente em 13 (10,8%) deles ($p < 0,001$). Os pacientes tiveram médias significativamente menores nas três fases da avaliação olfatória. A alteração olfatória associou-se inversamente com ansiedade ($p = 0,004$; $R = -0,18$), depressão ($p = 0,01$; $R = -0,232$), dano da doença ($p = 0,002$; $R = -0,282$) e idade ($p < 0,001$; $R = -0,353$). Não encontramos associação entre alteração olfatória e gênero ($p = 0,891$) ou atividade da doença ($p = 0,914$). Pacientes com manifestações NP tinham média de LDI de 28,35 ($DP \pm 5,30$) pontos, enquanto que pacientes sem manifestações NP tinham média de LDI de 30,8 ($DP \pm 4,51$) pontos ($p < 0,001$). Pacientes com anticorpo anti-P ribossomal positivos tiveram desempenho significativamente melhor na avaliação olfatória que pacientes com anticorpo anti-P negativos ($p = 0,010$). A presença de anticorpo anti-P ribossomal associou-se ainda com psicose ($p = 0,046$) e intensidade da atividade da doença ($p = 0,036$). Conclusão: Observamos uma diminuição do olfato no LES quando comparados a controles sadios. A presença de alterações do olfato associou-se com histórico de manifestações NP, presença de ansiedade, depressão, dano da doença e idade. O anticorpo anti-P ribossomal foi identificado exclusivamente em pacientes e associou-se com psicose e atividade da doença, mas não com alterações do olfato.

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune, chronic, multisystemic disorder characterized by periods of activity and remission. The neuropsychiatric manifestations occur in 12-95 % of SLE patients. Recent studies have demonstrated the high specificity of antiribosomal P antibodies for SLE, suggesting that antiribosomal P antibodies may be a biomarker for disease activity. The antiribosomal P antibodies are able to bind to neuronal cells in areas of the limbic system which are associated to the olfactory. Objective: To analyze the prevalence of olfactory disorders in SLE and to correlate olfactory abnormalities with the presence of neuropsychiatric manifestations, disease activity and damage. To associate the presence of antiribosomal P antibodies with olfactory abnormalities, presence of neuropsychiatric manifestations and disease activity. Patients and methods: We performed open cross-sectional study with a control group. We invited patients with SLE followed at the outpatient rheumatology unit of State Hospital UNICAMP, from March 2011 to December 2013. The olfactory function was assessed by Sniffin'Sticks kit. The control group consisted of healthy volunteers with similar age and gender. Disease activity [SLE Disease Activity Index (SLEDAI)], cumulative damage [Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI)] was determined for each patient. Mood disorders were determined through Beck's Depression inventory (BDI) and anxiety (BAI) inventory. The presence of antiribosomal P antibody was performed by Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA). Results: 120 SLE patients and 135 healthy volunteers were included. Anxiety was observed in 81(67.5%) SLE patients and in 49 (39.2%) controls ($p<0.001$) and depression was identified in 56 (46.6%) SLE patients and in 39 (28.8%) controls ($p=0.004$). Olfactory deficit were observed in 62 (51.6%) SLE patients and in 40 (29.6%) controls ($p<0.001$). Anti-ribosomal P antibodies were identified

exclusively in SLE patients and were present in 13 (10.8%) (p<0,001) their. The patients had significantly lower mean in all three phases of the olfactory assessment, consequently, in the total sum test (TDI). The olfactory deficit was also inversely associated with anxiety (p=0.004, R=-0.18), depression (p=0.01, R =-0.232), cumulative damage (p=0.002, R =-0.282) and age (p<0.001, R=-0.353). We did not observe an association between olfactory deficit and gender (p=0.914). Patients with neuropsychiatric manifestations had mean TDI of 28.35 (SD \pm 5.30) points, whereas patients without neuropsychiatric manifestations had a mean TDI of 30.8 (SD \pm 4.51) points (p<0.001). Patients with positive antiribosomal P antibodies had improved performance in the olfactory assessment what patients with negative antiribosomal P antibodies (p=0.010). The presence of antiribosomal P antibodies also associated with psychosis (p=0.046) and disease activity (p=0.036). Conclusion: SLE patients have a significant decrease of smell when compared to healthy controls. Olfactory changes are associated with a history of neuropsychiatric manifestations, anxiety, depression, cumulative damage, and age. Antiribosomal P antibodies were exclusively observed in SLE patients compared to healthy controls and they were associated with psychosis and disease activity, but not with olfactory deficit.

1. Introdução

1.1 Definição

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença do tecido conjuntivo com manifestações clínicas diversas, caracterizada por períodos de remissão e exacerbação. (Dubois, 1964; West, 1994; Ruiz-Irastorza, 2001; Rahman, 2008; Lanna, 2008; O'Neill, 2010). A presença de autoanticorpos, particularmente anticorpos antinucleares, sugere rupturados mecanismos de vigilância imunológica levando a uma perda da tolerância (Borba, 2008; Pons-Estel, 2010).

1.2 Epidemiologia

O gênero, a etnia e o estatus socioeconômico interferem consideravelmente na incidência e prevalência do LES. A prevalência do LES é de aproximadamente 0,1% na população geral (Lee, 1973; Petri, 2002; Shim, 2013; Nasonov, 2014). A incidência mundial estimada é 1 a 22 casos num grupo de 100 mil pessoas. Já a prevalência é de 7 a 160 casos num grupo de 100.000 pessoas (D´Cruz, 2007; Pons-Estel, 2010).

No Brasil, há um estudo que relata uma incidência de 8,7 adultos com LES para cada 100 mil habitantes (Villar, 2002).

Em relação às diferentes raças, observa-se a frequência de 1 caso para cada 250 mulheres afroamericanas; 22,4 casos para cada 100.000 asiáticos e 10,3 casos para cada 100.000 caucasianos (Fessel, 1974; Hopkinson, 1994; Alarcon, 2001; Petri, 2002). Apresenta-se, entretanto, como uma doença rara entre os negros africanos (Molina, 1997;

Molokhia, 2001). Estudos na região sudeste apontaram maior frequência do LES em caucasoides (Chahade, 1995).

A doença acomete, principalmente, mulheres (9:1) em idade fértil, entre 15 e 50 anos de idade (Rahman, 2008; Chiu, 2010; Habibi, 2011; Silva, 2012; Feldman, 2013; Lim, 2014).

1.3 Critérios classificatórios do LES

Não existem critérios definitivos para o diagnóstico do LES. O Colégio Americano de Reumatologia (ACR) adotou critérios classificatórios, sendo necessários, no mínimo, quatro critérios clínicos e/ou laboratoriais dentre onze existentes (Tan, 1982). Estes critérios foram revisados em 1997, e o item “presença de células LE”, presente no critério “alterações imunológicas”, foi excluído assim como o teste falso positivo para sífilis que foi substituído pela presença de anticorpos antifosfolípidos (Hochberg, 1997). Nos últimos anos, o aumento do conhecimento sobre a fisiopatologia, imunologia e manifestações clínicas no LES, tornou necessário à revisão dos critérios anteriormente propostos. As últimas alterações foram propostas em 2012 (Tabela 1).

Tabela 1. Revisão histórica dos critérios classificatórios de LES

	1971 ACR	1982 ACR	1997 ACR	2012 SLICC
Manifestações Cutâneas	6 itens Eritema facial, Alopecia Rash discóide, Raynaud Fotossensibilidade, Úlcera oral ou nasofatígea	4 itens Rash Malar, Rash discóide, Fotossensibilidade, Úlcera oral	4 itens Rash malar, Rash discóide, Fotossensibilidade, Úlcera oral	4 itens LEAC/LECS, LECC, Úlcera oral, Alopecia sem cicatriz
Articulações	1 item Artrite sem deformação, ≥ 1 articulação periférica, caracterizada por dor, sensibilidade ou edema	1 item Artrite não erosiva, ≥ 2 articulações periféricas, caracterizadas por dor, sensibilidade ou edema	1 item Artrite não erosiva, ≥ 2 articulações periféricas, caracterizadas por dor, sensibilidade ou edema	1 item Sinovite ≥ 2 articulações periféricas, caracterizadas por dor, edema ou rigidez matinal > 30 min
Serosite	1 item Serosite	1 item Serosite	1 item Serosite	1 item Serosite
Disordem Renal	2 itens Proteinúria ≥ 3,5g/dia,	1 item Proteinúria ≥ 0,5 g/dia,	1 item Proteinúria ≥ 0,5 g/dia,	1 item Prot/Crea 0,5g/24hrs, Presença de hemácias dismórficas
Disordem Hematológica	1 item Anemia hemolítica, leucopenia (< 4000/mm ³) ≥ 2 eventos, trombocitopenia (< 100.000/mm ³)	1 item Anemia hemolítica, leucopenia (<4000/mm ³), trombocitopenia (< 100.000/mm ³)	1 item Anemia hemolítica com reticulócitos elevados, leucopenia < 4000/mm ³ em duas ou mais ocasiões, trombocitopenia < 100.000/mm ³	3 itens Anemia hemolítica, leucopenia ou linfopenia (<4000/mm ³ , < 1000/mm ³), trombocitopenia (100.000/mm ³)
Anormalidades Imunológicas	2 itens Células LE, teste sorológico Falso positivo para sífilis	2 itens FAN positivo, Anti-DNA de fita dupla, anti-Sm ou falso positivo para sífilis.	2 itens Anti-DNA, anti-SM, ou anti-fosfolípidos positivos. FAN positivo	6 itens FAN positivo, Anti-Sm positivo, Anti-DNA (2x), anti-fosfolípido, Hipocomplementemia, testes de Coombs direto na ausência de hemolítica
Diagnóstico	4 ou mais itens	4 ou mais itens	4 ou mais itens	4 ou mais itens (com no mínimo um clínico e um imunológico)

ACR: American College of Rheumatology; SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics; LECA: Lúpus eritematoso cutâneo agudo; LESA: Lúpus eritematoso subcutâneo agudo; LECC: Lúpus eritematoso cutâneo crônico; FAN: Fator Antinuclear; Anti-DNA de fita dupla: anti ácido desoxirribonucleico de dupla fita; Anti-SM: Anticorpo Anti-Smith; Prot/Crea: Relação proteína/creatinina; mm³: milímetros cúbicos; g: gramas.

1.4 Apresentações clínicas do LES

As apresentações clínicas do LES variam de manifestações mucocutâneas a manifestações do sistema nervoso central (SNC), como convulsões e psicose. Os sintomas constitucionais como fadiga, perda de peso e febre são frequentemente observados e tem um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes (Tench, 2000; Rahman, 2008).

O envolvimento cutâneo é muito comum no LES, e acomete até 90% dos pacientes. Além do *rash* malar e das lesões discóides, a fotossensibilidade também é frequentemente observada. A Alopecia tende a ser transitória e associada com a atividade da doença, que por sua vez pode ocasionar cicatrizes quando associada à lesão discóide. Outra característica de doença ativa são úlceras orais recorrentes (Manson, 2006; Rahman, 2008; Renner, 2009; Kuhn, 2011).

A Artralgia e mialgia acometem a maioria dos pacientes. A Artrite acomete geralmente as pequenas articulações das mãos. A clássica "Artropatia de Jaccoud", resulta em deformidade e incapacidade funcional significativa (Manson, 2006; Rahman, 2008; Ball, 2011).

As manifestações renais acometem cerca de 30% dos pacientes com LES (Rahman, 2008; O'Neill, 2010). O desenvolvimento da nefrite lúpica é mais comum nos primeiros anos da doença. A nefrite lúpica é caracterizada por proteinúria (>0,5 gramas/24 horas), presença de sedimento urinário (hemácias dismórficas, leucocitúria na ausência de infecção) e achados histológicos. Como o envolvimento renal é muitas vezes assintomático, os exames rotineiros de urina e monitoramento da pressão arterial tornam-se importantes (O'Neill, 2010).

As alterações hematológicas incluem anemia hemolítica, trombocitopenia e leucopenia. A doença hematológica grave pode ocorrer, mas é relativamente rara (Sultan, 2003; Rahman, 2008). A trombocitopenia é definida quando a contagem de plaquetas é inferior a 100.000 células/mm³ sendo um achado frequente no LES. A trombocitopenia transitória muitas vezes aparece durante uma fase de exacerbação da doença sem causar tendência hemorrágica (Sultan, 2003; Rahman, 2008). A leucopenia é comum e pode ser resultado da doença ativa ou de à reação adversa à drogas (Sultan, 2003; Rahman, 2008).

A pleurite é a manifestação pulmonar mais comum no LES (Paran, 2004) e seus sintomas podem estar relacionados diretamente à atividade da doença. A embolia pulmonar deve ser sempre considerada principalmente em indivíduos com anticorpos antifosfolípidos positivos (Paran, 2004; Torre, 2011).

As complicações cardíacas incluem pericardite, doenças valvares, endocardite de Libman-Sacks, miocardite, cardiomiopatia, doenças da artéria coronária e distúrbios da condução (Yeh, 2007). Vinte e cinco por cento dos pacientes com LES apresentam envolvimento cardiovascular em algum momento da doença. As complicações cardiovasculares representam a terceira maior causa de mortalidade nestes pacientes, sendo que uma significativa porcentagem dos casos é atribuída à aterosclerose (Urowitz, 1997; Jacobsen, 1998).

O sistema nervoso é acometido frequentemente no LES, e está associado a um pior prognóstico e a presença de danos cumulativos (Brey, 2007).

1.5 Manifestações neuropsiquiátricas

As manifestações neuropsiquiátricas (NP) no LES são complexas e podem ser definidas como manifestações neurológicas do SNC ou psiquiátricas. As manifestações do SNC podem comprometer o SNC, o sistema nervoso periférico (SNP) ou o sistema nervoso autônomo em pacientes com LES (ACR, 1999; Hanly, 2005; Hanly & Harrison, 2005; Postal, 2011; Abdul-Sattar, 2013; Beltrão, 2013). Estas manifestações podem preceder o início da doença ou ocorrer em qualquer momento durante o curso da doença (Ward, 1991; Van Dam, 1994), apresentando-se como eventos neurológicos únicos ou múltiplos no mesmo indivíduo (ACR, 1999; Morrison, 2014).

As manifestações NP podem ser causadas diretamente pela atividade do LES ou secundárias a comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, uremia e infecção (Hanly, 2004; Hanly, 2005; Hanly & Harrison, 2005; Postal, 2011). Para serem consideradas decorrentes do LES, causas secundárias necessitam ser excluídas (Hanly, 2005; Hanly & Harrison, 2005; Postal, 2011). As manifestações NP primárias correspondem à aproximadamente 40% das manifestações NP observadas em pacientes com LES (Hanly, 2004) e estão associadas a uma maior mortalidade, pior qualidade de vida e um aumento nos danos permanentes (Feng, 1973; Cheatum, 1973; Sergeant, 1975; Lee, 1977; Ginzler, 1982; Sibley, 1992; Kovacs, 1993; Carlomagno, 2000; Jonson, 2002; Mikdashi e Handwerger, 2004, Bernatsky, 2006).

As queixas cognitivas e o distúrbio cognitivo são frequentemente observados em pacientes com LES, e acometem entre 17-87% dos pacientes (Hanly, 1997; Denburg, 2003; Hanly, 2006).

A cefaleia e as desordens do humor são as manifestações NP mais frequentemente observadas no LES (Mirsikostas, 2004; Abdul-Satar, 2013, Beltrão, 2013, Hanly, 2014). O uso de questionários de autorrelatos pode ser útil na identificação desses sintomas (Bachen, 2009). A vasculite é raramente observada (Hanly, 2014).

1.5.1 Classificação

Em 1999, o ACR elaborou um novo consenso para terminologia e definição das síndromes NP no LES, com a ajuda de reumatologistas, neurologistas, hematologistas, psiquiatras e psicólogos (ACR, 1999) foram definidas 19 síndromes mais prevalentes no LES (tabela 2), cada definição incluindo critérios diagnósticos e métodos para investigação. Estes critérios apresentaram uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 46% (Ainiala, 2001). A baixa especificidade pode ser explicada pela presença de ansiedade, cefaleia, depressão leve, distúrbio cognitivo leve e polineuropatia não confirmada por eletroneuromiografia (Ainiala, 2001). Quando estas manifestações foram excluídas, observou-se uma especificidade de 93% (Ainiala, 2001).

Tabela 2. Manifestações neuropsiquiátricas no LES.

Manifestações do SNC	Manifestações do SNP
Cefaleia	Desordem autonômica
Convulsão	Miastenia grave
Desordens de ansiedade	Mononeuropatia
Desordens de humor	Neuropatia craniana
Desordens de movimento	Plexopatia
Distúrbio cognitivo	Polineuropatia
Doença cerebrovascular	Polirradiculopatia inflamatória desmielinizante aguda
Estado confusional agudo	
Meningite asséptica	
Mielopatia	
Psicose	
Síndromes desmielinizantes	

1.5.2 Prevalência

A prevalência de manifestações NP no LES varia de 14 a 90%, dependendo dos critérios de diagnósticos aplicados (Arnett, 1996; Zandman-Goddard, 2007; Appenzeller, 2008; Postal, 2011). O prognóstico do LES melhorou consideravelmente nas últimas décadas, no entanto, as complicações decorrentes de manifestações NP continuam sendo umas das principais causas de morbidade e mortalidade nesses pacientes (Cervera, 2003; O'Neill, 2010).

As manifestações NP primárias do LES podem ocorrer em qualquer época da doença, no entanto, em aproximadamente 50% dos pacientes, elas aparecem nos primeiros dois anos após o diagnóstico (Stajonovich, 2007; Bertias, 2010; Postal, 2011).

1.5.3 Fisiopatogenia

O LES é caracterizado pelo envolvimento de mais de 150 anticorpos diferentes, sendo que 20 deles agem especificamente no cérebro e alguns têm sido associados com manifestações NP (Senecal, 2004; Sherer, 2004).

A fisiopatogenia das manifestações NP no LES é multifatorial e envolvem vários mecanismos patogênicos, incluindo danos vasculares e neuronais mediados por anticorpos (Antifosfolípides, anti-ribossomal P, anti-receptor de N-metil-D-aspartato), à produção intratecal de citocinas inflamatórias e aterosclerose (Costallat, 1990; Muscal, 2007; Toubi, 2007; Efthimiou, 2009; Bertias, 2010; Aldar, 2012; Rekvig, 2012). Em modelo animal foi demonstrado que anticorpos antineuronais induzem déficits de memória, convulsões e alterações neuropatológicas (Kobiler, 1976; Morris, 1986).

Em pacientes com manifestações do SNC observou-se um aumento dos anticorpos N-metil-D-aspartato (NMDA), NR2a e NR2b, sugerindo que a lesão neural encontrada nesses pacientes, possa ser desencadeada, em partes, por uma desregulação causada por estes anticorpos (Lipton 1994). Estes anticorpos são capazes de ligar-se em neurônios do prosencéfalo, região relacionada aos processos de aprendizagem e memória (Akbarian, 1996). Foi demonstrado que os anticorpos anti-NR2 estão associados a déficit de memória (Akbarian, 1996), e psicose (Teh, 1998). Estudos *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado efeitos citotóxicos em células neuronais (Diamont, 2001; Kowal, 2004), levando a um possível mecanismo para o acometimento NP no LES (Hanly, 2006).

Os anticorpos antifosfolípides estão relacionados primariamente a manifestações focais. No LES, são associados à doença cerebrovascular, porém já foram descritas associações com convulsão, coreia, mielite transversa e disfunção cognitiva (Love, 1990; Menon, 1999; Chapman, 1999; Hanly, 2003; Hanly, 2005). A positividade deste anticorpo é associada a uma variedade de alterações nas plaquetas, nas proteínas de coagulação, e as células endotéliais contribuindo para o desenvolvimento de trombose e de outras manifestações NP (Robin, 2007), como migrânea e epilepsia além de manifestações difusas como distúrbios cognitivos (Costallat, 1990; Brey, 1993; Sanna, 2003; Kang, 2008).

Os anticorpos anti-P ribosomais apresentam uma prevalência de 6-46% no LES, dependendo do grupo étnico, idade e variáveis clínicas analisadas (Arnett, 1996), e estão associados ao envolvimento do SNC, especialmente à psicose, depressão e ansiedade (Bonfa, 1987; Tzioufas, 2000; Gerli, 2002; Pego-Reigosa, 2008; Aldar, 2012; Govoni, 2012).

1.6 Anticorpo anti-P ribossomal

A proteína ribossomal P é um pentâmero constituída por três fosfoproteínas ribossomal, P0, P1 e P2, e desempenha um papel importante em todas as fases da síntese de proteínas (Elkon, 1985). As fosfoproteínas são encontradas no meio intracelular, fazendo parte do componente 60S dos ribossomos de células eucarióticas (Elkon, 1985; Elkon, 1986). Os anticorpos anti-P ribossomal ligam-se em células T, a monócitos, hepatócitos e neurônios (Nagai, 2005; Toubi, 2007). No SNC desregulam a síntese de proteínas, levando a apoptose. Esses anticorpos são altamente específicos para o LES e podem ser marcadores para atividade da doença (Mahler, 2006; Toubi, 2007; Haddouk, 2009). A presença de anticorpo anti-P ribossomal em paciente com LES tem sido associada com menor idade de início da doença e diversas outras manifestações, dentre elas o acometimento do SNC (Gerli, 2002; Mahler 2006; Toubi, 2007; Mahler 2008; Heinlen, 2010; Doria, 2010; Aldar, 2012).

1.6.1 Prevalência

A prevalência do anticorpo anti-P ribossomal na população de LES varia de 6 a 46%, sendo maior em populações asiáticas e menor em negros e caucasianos (Sato 1991; Koscec, 1997; Sun, 2001; Mahler, 2003; Olesinska, 2010; Aldar 2012; Calich, 2013). Fatores genéticos e ambientais provavelmente influenciam nessa discrepância (Olesinska, 2010). A variabilidade étnica é atribuída à associação com certos alelos da classe II do complexo de histocompatibilidade (MHC II), especialmente o HLA-DQB1 * 0602 (Arnett, 1996), por exemplo, de 30 a 42% dos pacientes com LES na China e no Japão apresentam positividade para o anticorpo anti-P ribossomal (Nojima, 1992; Teh 1993; Arnett, 1996). Na maioria dos

estudos, a prevalência para o anticorpo anti-P ribossomal fica entre 6 e 20% (Gerli, 2002; Mahler, 2006; Toubi, 2007; Mahler, 2008; Olesinska, 2010, Aldar 2012). Em estudos com pacientes asiáticos, esta prevalência é maior, atingindo 46% (Isenberg, 1997).

O anticorpo anti-P ribossomal é altamente específico para o LES, porém pode ser encontrado em títulos baixos em outras doenças autoimunes e até em indivíduos saudáveis (Press, 1996; Agmon-Levi, 2009; Moscovitch, 2009).

Observa-se ainda uma maior prevalência do anticorpo anti-P ribossomal em pacientes com LESj e LES adultos com idade de início da doença inferior a 23 anos (Press, 1996; Reichlin, 1999; Gerli, 2002; Olesinska, 2010).

No LES, a presença do anticorpo anti-P ribossomal é associada com a atividade da doença (Mahler, 2004; Toubi, 2007; Haddouk, 2009), ansiedade (Aldar, 2012), nefrite (Chindalore, 1998; Reichlin, 1999; Nascimento, 2006; Mahler, 2006; Olesinska, 2010; Quintana, 2010), presença de anti-dsDNA (Hulsey, 1995; Sun, 1995; Chindalore, 1998; Reichlin, 1998; Reichlin, 1999; Takeda, 1999; Tzioufas, 2000; Frampton, 2000; Caponi, 2002; Nascimento, 2006; Olesinska, 2010; Quintana, 2010), linfopenia (Hoffman, 2004; Garcia-Valladares, 2006), alopecia (Hoffman, 2004); anemia hemolítica (Hoffman, 2004); artrite (Isenberg, 1997; Haddouk, 2009); hipocomplementeria (Tzioufas, 2000; Mahler, 2010; Olesinska, 2010), anticorpos antifosfolípidos (Ghirardello, 2000; Tzioufas, 2000; Gerli, 2002; Briani, 2009; Haddouk, 2009), anticorpos anti endotélio (Frampton, 2000), rash malar (Gerli, 2002; Mahler, 2006; Olesinska, 2010), rash discóide (Gerli, 2002), fotossensibilidade (Gerli, 2002), anti-U1-RNP (Reichlin, 1999), anti-Sm (Reichlin, 1999), vasculite (Shinjo, 2010) e inversamente associados a serosite (Mahler, 2006).

1.6.2 LES, Anti-P ribossomal e manifestações neuropsiquiátricas

A primeira associação entre o anticorpo anti-P ribossomal e manifestações NP no LES foi descrita em 1987 (Bonfá, 1987). Neste estudo observou-se uma associação entre o anticorpo anti-P ribossomal e a psicose em pacientes com LES. No acompanhamento longitudinal, observou-se que os níveis de anticorpo anti-P ribossomal aumentaram em até 30 vezes antes e durante as fases ativas de psicose, permanecendo seus títulos inalterados durante outras manifestações da doença (Bonfá, 1987).

Esta associação entre anticorpos anti-P ribossomal e psicose foi confirmada em outras coortes (Nojima, 1992; Press, 1996; Chan, 1998; Isshi, 1998; Kao, 1999; Tzioufas, 2000; Ebert, 2005; Yoshio, 2005; Mahler, 2006; Hirohata, 2007; Shoenfeld, 2007; Abdel-Nasser, 2008; Hanly, 2008; Briani, 2009; Olesinka, 2010; Hanly, 2011), porém alguns estudos não conseguiram encontrar estas mesmas associações, possivelmente pelos diferentes métodos utilizados para a dosagem de anti-P ribossomal, pela diversidade étnica dos grupos estudados, diferenças no curso da doença apresentando períodos de atividade e remissão e pelas diferentes definições de distúrbios neuropsiquiátricos adotados (Derksen, 1990; Van Dam, 1991; Teh, 1992; Teh, 1994; Yoshio, 1995; Gerli, 2002; Almeida, 2002; Conti, 2004; Karassa, 2006; Nery, 2007; Fragoso-Loyo, 2008; Haddouk, 2009; Mahler, 2010; Carmona-Fernandes, 2013). Estudos multicêntricos observaram a associação entre os anticorpos anti-P ribossomal e manifestações NP focais e difusas, incluindo psicose (Mahler, 2006; Hanly, 2008; Hanly, 2011).

A associação entre anticorpo anti-P ribossomal e transtornos do humor também foram relatadas (Scheneebaum, 1991; Kao, 1999; Shoenfeld, 2007; Abdel-Nasser, 2008; Aldar, 2012).

Yoshio, et al (2005) observou alta frequência de anticorpo anti-P ribossomal no líquido cefaloraquidiano de pacientes com LES NP. Esta observação fortaleceu o papel patogênico do anticorpo anti-P ribossomal em pacientes com LES e manifestações NP.

1.6.3 Patogênese

Vários mecanismos patogênicos têm sido propostos para o anticorpo anti-P ribossomal, tais como ligação aos epítomos da membrana de superfície das células, desregulação intracelular, inibição de síntese proteica, produção de citocinas pró-inflamatórias e apoptose celular (Koscec, 1997; Reichlin, 1998; Matus, 2007; Shoenfeld, 2007; Toubi, 2007; Bonfá, 2008). No entanto o maior avanço na compreensão do possível mecanismo fisiopatológico foi resultado de um trabalho experimental em camundongos que demonstrou a ligação do anticorpo anti-P ribossomal a uma proteína presente na superfície de neurônios do córtex piriforme e cingulado, hipocampo e amígdala. Estas áreas estão associadas com a memória e o conhecimento e as emoções. Em cultura celular, a adição do anticorpo anti-P ribossomal nesses neurônios resultou no aumento do influxo de íons cálcio, levando a morte neuronal por apoptose (Matus, 2007).

Em modelos animais, a injeção intraventricular do anticorpo anti-P ribossomal, levou ao desenvolvimento de comportamento depressivo e diminuição da resposta a estímulos olfatórios (Katzav, 2007). Quando posteriormente tratados com antidepressivos, estes animais voltaram ao seu estado de humor normal, porém as respostas a estímulos olfatórios permaneceram reduzidas (Katzav, 2007). A análise histológica do cérebro desses animais revelou a presença do anticorpo anti-P ribossomal nos neurônios do hipocampo, da amígdala, do córtex cingulado e piriforme e das camadas neocorticais II, V, VI (Katzav, 2008). Estes

achados sugerem que o anticorpo anti-P ribossomal pode estar associado a uma ampla gama de disfunções do SNC (Moscavitch, 2009).

1.7 Olfato

O olfato é um processo complexo do SNC que envolve várias áreas específicas do cérebro, principalmente regiões do sistema límbico como amígdala e hipocampo (Shoenfeld, 2009). O córtex olfativo inclui o núcleo olfativo anterior, o tubérculo olfativo, córtex entorrinal, córtex periamigdaliano e os núcleos corticais da amígdala (Cleland, 2003). O sistema límbico, amígdala e córtex orbitofrontal são associados com o sistema olfatório e depressão (Licznarski, 2013).

Nas últimas três décadas observou-se um aumento crescente no número de pesquisas envolvendo o olfato e suas associações, principalmente com o SNC (Doty, 2012). Sem a percepção do cheiro, experiências como sentir fome, provocar atração ou repulsão, memória, e ativação do estado de alerta para perigos são prejudicadas (Cullen, 1999; Shoenfeld, 2009).

O poder de percepção e discriminação do olfato humano é extremamente elevado (Shepherd 2004, Yeshurum, 2010). A variedade de odores que uma pessoa pode sentir é imensa. No homem são cerca de 25 milhões de receptores olfativos, o que leva a um poder de distinção de cerca de 1 trilhão de odores diferentes (Bushdid, 2014), o que possibilita diferenciar moléculas odoríferas com diferença de concentração de apenas 7% (Cain, 1977; Sela, 2010). Em animais em que o olfato apresenta-se como um dos sentidos mais importantes, como por exemplo, em cães de caça, a quantidade de receptores olfativos pode chegar a 220 milhões, (American Rescue Dog Association, 2002).

Na última década tem crescido as evidências da inter-relação entre o sistema imunológico e o SNC (Rothermundt, 2003; Diamond, 2006; Kowal, 2006; Nishimura, 2008), em especial o sistema olfatório (Strous, 2006; Shoenfeld, 2007).

Em abelhas, cujo sistema imunológico foi parcialmente inibido, observou-se a diminuição da associação de odor com a recompensa de açúcar, concluindo-se que efeitos sobre a resposta imune podem afetar o olfato e posteriormente a formação da memória (Mallon, 2003).

A bulbectomia olfativa bilateral em camundongos resultou em inúmeras alterações imunológicas, incluindo a redução da fagocitose por neutrófilos, mitogênese de linfócitos, aumento da adesividade de leucócitos, da fagocitose de monócitos, de proteínas da fase aguda positivas, dentre outras (Kelly, 1997).

1.7.1 Prevalência e classificação das alterações olfatórias

A prevalência de disfunção olfatória na população em geral é controversa, porém acredita-se que cerca de 1% da população tenha anosmia (perda severa de olfato) e de 5 a 13,3% tenham hiposmia (perda moderada de olfato) (Mombaerts, 2004). Há uma maior prevalência de disfunção olfatória no gênero masculino e uma piora com o avanço da idade em ambos os gêneros (Shoenfeld, 2009).

Embora raramente relatadas pelos pacientes com doenças autoimunes, o olfato é frequentemente prejudicado e pode ser correlacionado com a gravidade do comprometimento neurológico (Zivadinov, 1999).

Em um estudo prévio, observou-se uma diminuição do olfato em pacientes com LES quando comparado ao grupo controle (46% vs 25%). A disfunção olfatória correlacionou-se

com índice de dano e manifestações do SNC, sugerindo um mecanismo autoimune na patogênese do distúrbio olfatório (Shoenfeld, 2009).

2. Justificativa

Existe apenas um estudo que avalia a prevalência de alteração olfatória no LES associadas a manifestações NP, assim, a análise da inter-relação do sistema olfatório, das manifestações NP e dos níveis de anticorpo anti-P ribossomal pode contribuir na elucidação da fisiopatologia do envolvimento do SNC no LES.

3. Objetivos

3.1 Objetivo Geral

Analisar a prevalência de distúrbio olfatório em pacientes com LES.

3.2 Objetivos Específicos

- a) Correlacionar à presença de alterações olfatórias a presença de manifestações NP e atividade e dano do LES.

- b) Associar a presença do anticorpo anti-P ribossomal com os distúrbios olfatórios, presença de manifestações NP e atividade de doença.

4. Hipóteses

A prevalência de distúrbios olfatórios é maior no LES.

Atividade da doença, alterações de humor e distúrbio cognitivo estão associados à alteração olfatória.

Anticorpos anti-P ribossomal são mais frequentemente encontrados em pacientes com distúrbios olfatórios e estão associados a manifestações NP no LES.

5. Pacientes e Métodos

5.1 Tipo de Estudo.

Trata-se de um estudo transversal, aberto, com grupo controle.

5.2 Seleção dos pacientes

Foram convidados pacientes com diagnóstico de LES acompanhados no ambulatório de reumatologia do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), no período de março de 2011 a dezembro de 2013, cujas manifestações clínicas e laboratoriais foram rotineiramente estudadas de acordo com um protocolo estabelecido.

5.2.1 Critério de Exclusão

Foram excluídos pacientes que:

1. Não concordaram em participar da pesquisa,
2. Apresentavam alterações estruturais de vias aéreas superiores,
3. Relataram algum tipo de resposta alérgica a odores presentes no teste do olfato,
4. Apresentavam infecções de vias aéreas superiores (VAS) ou com qualquer alteração que pudesse levar a um pior desempenho na avaliação olfatória.

5.3 Seleção do Grupo Controle

O grupo controle foi constituído por voluntários sadios com idade e gênero semelhantes aos do grupo de pacientes com LES, que não apresentavam histórico de doenças autoimunes. Os critérios de exclusão foram os mesmos apresentados no item 5.2

5.4 Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Todos pacientes e controles foram previamente informados e assinaram o TCLE, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UNICAMP (nº920/2007).

5.5 Análise Clínica e Laboratorial

As manifestações clínicas, laboratoriais e de tratamento progressas foram analisadas através da revisão do prontuário médico. Foram analisadas: presença de adinamia; emagrecimento (perda ponderal > 4 kg); febre ($\geq 37,8^{\circ}$ 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 discoides (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 hematúria dismórfica, 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 da saúde (OMS); HAS: pressão sistólica maior que 130 mmHg e/ou pressão diastólica maior que 90 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 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 avaliados foram: envolvimento intestinal, hepático, e do sistema retículoendotelial, 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 -UNICAMP. Foram considerados: leucopenia (< 4000 células/mm³); linfopenia (< 1500 células/mm³); anemia hemolítica (Coombs direto positivo); trombocitopenia (< 100000 células/mm³); proteína C reativa (por PCR – ultra sensível); velocidade de hemossedimentação (VHS) (por Método de Westergren automatizado); fator anti-núcleo (FAN) (por imunofluorescência indireta em células de Hep 2, 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).

5.6 Análise de Indicadores de doença

5.6.1 Índice de atividade da doença

Definiu-se como atividade da doença todas as manifestações reversíveis que resultaram diretamente do processo inflamatório. A atividade da doença foi avaliada pelo Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) (Bombardier, 1992), composto por 24 itens. O índice utiliza uma pontuação ponderada com escores variando de 0-105. A doença foi considerada em atividade se o somatório de pontos do SLEDAI resultasse em valores ≥ 3 (Yee, 2011).

5.6.2 Índice de Dano Cumulativo

Definiu-se como dano as alterações persistentes e irreversíveis presentes por pelo menos 6 meses (anatômicas, fisiológicas ou patológicas) (Gladman, 1997). O dano cumulativo foi avaliado pelo Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology- damage index (SLICC/ACR-DI) no dia dos exames laboratoriais (Gladman, 1996). Os escores variam de 0 a 47 e a presença de dano foi definida pelo escore ≥ 1 .

5.7 Avaliação neuropsiquiátrica

As manifestações NP foram analisadas segundo as definições do ACR (ACR, 1999), através da revisão de prontuários médicos e de aplicação de questionários específicos.

5.7.1 Avaliação dos transtornos de humor

Todos os indivíduos completaram os Inventários de Ansiedade (BAI) (Beck, 1988; Cunha, 2001) e Depressão de Beck (BDI) (Beck, 1961; Cunha, 2001). Estas escalas consistem em 21 itens, cada um descrevendo um sintoma comum de ansiedade/depressão. O participante ranqueou o quanto ele ou ela tem sido incomodado por cada sintoma na última semana em uma escala variando de 0 a 3. Os valores obtidos em cada item foram somados. A pontuação total pode variar de 0 a 63 pontos. Os limiares utilizados para o BDI foram: 0 a 13 sem depressão ou depressão mínima; de 14 a 19 depressão leve; de 20 a 28 depressão moderada; e de 29 a 63 depressão grave (Beck, 1961; Kovacs, 1985; Cunha, 2001). Para o BAI, os limiares utilizados foram: de 0 a 7 sem ansiedade ou nível mínimo de ansiedade; de 8 a 15 ansiedade leve; de 16 a 25 ansiedade moderada; e de 26 a 63 ansiedade grave (Beck, 1961; Beck, 1988; Cunha, 2001; Lindsay, 2007).

5.8 Avaliação do olfato

Avaliamos a função olfatória através dos três estágios do teste Sniffin' Sticks kit (Burghart Medizintechnik, Wedel, Germany) (Hummel, 1997). O teste é realizado através de um dispositivo em forma de caneta, que dispensa diversos odores. É avaliado o limiar olfatório, a capacidade de discriminação entre dois odores diferentes e a capacidade de identificação de odores. No primeiro estágio, o limiar olfatório foi avaliado pelo n-butanol. Para a referida avaliação utilizamos dezesseis trios de canetas, sendo que em cada trio, havia uma caneta com o odor de n-butanol (com diferentes concentrações em cada trio) e duas canetas continham substâncias inodoras. Era solicitado que o indivíduo, após apresentado as

três canetas, informasse qual caneta continha o odor do n-butanol. No segundo estágio era avaliada a capacidade de discriminação entre dois odores diferentes. Novamente utilizamos dezesseis trios de canetas, sendo que em cada trio, continham duas canetas com o mesmo odor e uma com odor diferente. No terceiro estágio era apresentada uma caneta com odor conhecido e, em seguida, fornecido quatro opções de resposta para identificação do odor apresentado. A pontuação máxima em cada estágio era de 16 pontos, resultando numa pontuação máxima de 48 pontos. Os participantes que tiveram o somatório total das três fases superior a 30 pontos foram classificados com olfato normal (normosmia), entre 15-30 pontos com diminuição do olfato (hiposmia) e pontuação total menor que 15 pontos com anosmia (perda severa de olfato).

5.9 Investigação laboratorial

Foram coletados 10 ml de sangue periférico dos participantes da pesquisa. Estas amostras permaneciam 30 minutos em temperatura ambiente para coagular, sendo em seguida centrifugadas a 3000 rotações por minuto (rpm) durante 15 minutos. Após a centrifugação, o soro foi imediatamente separado do precipitado de células vermelhas e aliquoteado em tubos graduados (2 ml). Estes tubos contendo o soro foram armazenados em um freezer a -80° C para posterior dosagem dos anticorpos anti-P ribossomal por técnica de Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay (ELISA).

5.9.1 Técnica de ELISA

ELISA é um teste imunoenzimático que permite a detecção de anticorpos específicos no plasma sanguíneo. O método utilizado para realizar o teste baseia-se na interação anticorpo-antígeno.

5.9.1.1 Lavagem e incubação

Primeiramente todos os reagentes e amostras foram homogeneizados em temperatura ambiente (20-26°C). A solução de lavagem Horseradish Peroxidase (HRP) foi diluída em 1:40, adicionando o conteúdo do frasco de solução de lavagem HRP a 975 ml de água destilada ou deionizada. A amostra de cada paciente foi diluída em 1:100, misturando 5 microlitros de amostra para 500 microlitros do diluente das amostras HRP.

Foram adicionados à placa 100 microlitros de Positivo Baixo, Positivo Alto, Controle Negativo ELISA pré-diluídos, e as amostras diluídas aos respectivos micropoços da placa. Em seguida, a placa foi incubada durante 30 minutos em temperatura ambiente, em uma superfície nivelada.

Para a lavagem, os conteúdos de cada cavidade foram aspirados completamente e adicionados 200-300 microlitros de solução de lavagem HRP a todos os poços, seguida por uma nova aspiração. Este procedimento foi repetido mais duas vezes, totalizando um total de três lavagens. Depois da última lavagem, a placa foi invertida e colocada sobre um papel absorvente para retirar qualquer líquido residual. Após este procedimento, foram adicionados 100 microlitros do conjugado IgG HRP em cada micropoço da placa que permaneceram incubadas por 30 minutos. A lavagem repetiu-se depois da incubação e 100 microlitros do

cromógeno tetrametilbenzina (TMB) foram adicionados em cada micropoço. A placa foi incubada por 30 minutos no escuro em temperatura ambiente. Ao término da incubação foram adicionados 100 microlitros de solução de parada HRP em cada micropoço. A leitura de absorbância (DO) de cada poço foi feita a 450nm em até 1 hora após a última incubação.

5.9.1.2 Controle de qualidade

O Positivo Baixo ELISA, Positivo Alto ELISA e o Controle Negativo ELISA pré-diluídos foram introduzidos em todos os ensaios, servindo de padrão para análise das DO.

Para que os resultados dos testes realizados fossem considerados válidos, todos os critérios listados abaixo deveriam ser cumpridos:

- a) A absorbância do Positivo Alto ELISA pré-diluído teve que ser maior que a absorbância do Positivo Baixo ELISA pré-diluído, que por sua vez teve que ser maior que a absorbância do Controle Negativo ELISA.
- b) O Positivo Alto ELISA pré-diluído para os diferentes anticorpos pesquisados teve que apresentar uma absorbância maior que 1,0 enquanto que a absorbância do Controle Negativo ELISA não poderia ultrapassar 0,2.
- c) O Positivo Baixo ELISA deveria ter absorbância duas vezes maior que o Controle Negativo ELISA e/ou ter oscilado entre 0,25 e 0,6 unidades de DO. O Controle Negativo ELISA e o Positivo Alto ELISA serviram para monitorar falhas substanciais nos reagentes.

5.10 Análise Estatística

Para a determinação dos resultados foi utilizado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Para as variáveis de distribuição normal utilizamos o teste T. As variáveis categóricas

foram analisadas pelos testes de Qui-quadrado e Exato de Fisher. Para as variáveis não-normais categóricas utilizamos o teste de Kruskal-Wallis, e o teste de Mann-Whitney para comparar as variáveis categóricas. As correlações de Pearson e Spearman foram realizadas para analisar as variáveis contínuas. Para todas as análises, $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

6. Resultados

6.1 Dados demográficos

Foram avaliados 120 pacientes com LES (93,3% mulheres) com idade média de 0,31 anos [Desvio Padrão (DP) \pm 11,37 anos, intervalo: 21-67 anos] e 135 voluntários sadios (91,1% mulheres) com idade média de 37,68 anos (DP \pm 12,42 anos, intervalo: 19-75 anos). Não observamos diferenças estatisticamente significantes entre pacientes e indivíduos sadios não aparentados e idade ($p=0,075$) e sexo ($p=0,275$) (Tabela 3).

6.2 Características clínicas e laboratoriais

Na data da avaliação olfatória e coleta de sangue, 55 (45,83%) pacientes com LES apresentavam doença ativa (SLEDAI \geq 3), com pontuação média de SLEDAI de 7,24 (DP \pm 3,27, intervalo: 3-18 pontos). Pacientes com doença inativa [N=65 (54,17%)] apresentavam uma média de pontuação de SLEDAI de 0,53 (DP \pm 0,85, intervalo: 0-2 pontos).

A Ansiedade foi identificada em 81 (67,5%) pacientes e em 53 (39,2%) controles ($p<0,001$) e depressão em 56 (46,6%) pacientes e em 39 (28,8%) controles ($p=0,004$) (Tabela 3).

Observamos manifestações NP em 90 (75%) pacientes. Em ordem decrescente observamos ansiedade (67,5%), depressão (46,6%), cefaleia (19,1%), convulsão (4,1%), psicose (3,3%), transtorno de movimento (coreia) (2,5%), acidente vascular encefálico (AVE) (2,5%) e síndrome confusional aguda (0,8%).

Tabela 3 – Características clínicas e demográficas

	Pacientes (n = 120)	Controles (n = 135)	P
Gênero			
Feminino (%)	112 (93,3)	123 (91,1)	0,275
Idade			
(média ± DP)	40,31 ± 11,3	37,68 ± 12,4	0,075
Tabagismo (%)	10 (8,3%)	11 (8,14%)	0,957
Ansiedade (BAI)			
Leve	31 (25,83%)	28 (20,74%)	
Moderada	22 (18,33%)	11 (8,14%)	
Severa	28 (23,34%)	10 (7,41%)	
Total	81 (67,5%)	53 (39,26%)	0,064
(média ± DP)	16,67±13,72	9,09±10,42	<0,001
Depressão (BDI)			
Leve	23 (19,16%)	21 (15,55%)	
Moderada	20 (16,66%)	14 (10,37%)	
Severa	13 (10,84%)	4 (2,96%)	
Total	56 (46,66%)	39 (28,88%)	0,004
(média ± DP)	14,81±11,34	7,99±8,82	<0,001
SLEDAI			
mediana (intervalo)	2 (0-18)	-	
Sledai ≥ 3 (%)	55 (45,83%)	-	
Sledai ≥ 10 (%)	9 (7,50%)	-	
SLICC			
Slicc ≥ 1 (%)	82 (68,3%)	-	

6.3 Alteração Olfatória, manifestações neuropsiquiátricas

As alterações olfatórias foram observadas em 62 (51,6%) pacientes e em 40 (29,6%) controles ($p < 0,001$), sendo que a hiposmia estava presente em 60 (50%) pacientes e 39 (28,8%) controles ($p < 0,001$) e a anosmia estava presente em 2 (1,6%) pacientes e em 1 (0,7%) controle ($p = 0,603$) (Tabela 4).

Os pacientes tiveram médias significativamente menores nas três fases da avaliação olfatória e, conseqüentemente, no somatório total do teste (LDI) (Tabela 4). A alteração olfatória associou-se inversamente com a presença de ansiedade ($p = 0,004$; $R = -0,18$), depressão ($p = 0,001$; $R = -0,232$), dano da doença ($p = 0,002$; $R = -0,282$) e maior idade ($p < 0,001$; $R = -0,353$). Não encontramos associação entre alteração olfatória e sexo ($p = 0,891$) ou atividade da doença ($p = 0,914$).

O LDI correlacionou com manifestações NP pregressas, sendo que pacientes com manifestações NP tinham média de LDI de 28,35 ($DP \pm 5,30$) pontos, enquanto que pacientes sem manifestações NP tinham média de LDI de 30,8 ($DP \pm 4,51$) pontos ($p = 0,047$).

Tabela 4. Avaliação olfatória e fases do teste Sniffin’Sticks.

	Pacientes	Controles	Valor P
	(n = 120)	(n = 135)	
Alteração de			
Olfato (%)	62 (51,6%)	40 (29,6%)	0,001
Hiposmia	60 (50%)	39(28,8%)	<0,001
Anosmia	2 (0,7%)	1(0,7%)	0,603
Teste do Cheiro			
Limiar	7,01±3,30	8,74±3,73	<0,001
Discriminação	11,01±2,47	11,82±2,25	0,003
Identificação	10,93±2,24	11,74±2,28	0,004
Total	28,97±5,20	32,27±5,57	<0,001

6.4 Anticorpo Anti-P Ribossomal

O anticorpo anti-P ribossomal foi identificado exclusivamente em pacientes e estava presente em 13 (10,8%) deles, sendo que 11 destes tinham histórico de manifestações NP no decorrer da doença ($p < 0,001$).

Os pacientes com anticorpos anti-P ribossomal positivos tiveram desempenho significativamente melhor na avaliação olfatória, sendo que estes obtiveram uma média de LDI de 32,30 (DP±4,24) pontos, enquanto pacientes com anticorpo anti-P ribossomal negativos obtiveram uma media de LDI de 28,56 (DP±5,18) pontos ($p = 0,010$). Observando-se as fases da avaliação olfatória, pacientes com anticorpo anti-P ribossomal positivos

tiveram desempenho significativamente superiores na fase de identificação ($p=0,004$) somente, sendo que na fase de avaliação de limiar olfatório ($p=0,366$) e discriminação de odores ($p=0,526$), estes não foram estatisticamente significativos (Tabela 5).

O anticorpo Anti-P ribossomal não associou-se com a presença de manifestações NP pregressas ($p=0,730$), porém quando analisamos os subitens de manifestações NP separadamente, observamos associação entre anticorpo anti-P ribossomal positivo e psicose ($p=0,046$).

Observamos ainda associação do anticorpo anti-P ribossomal com intensidade da atividade da doença, sendo que pacientes com anticorpo anti-P ribossomal positivos tinham média de SLEDAI de 6,07 ($DP\pm 4,59$), enquanto pacientes com anticorpo anti-P ribossomal negativos tinham média de SLEDAI de 3,37 ($DP\pm 3,96$) ($p=0,021$). A presença do anticorpo anti-P ribossomal não foi associada com outras manifestações clínicas, laboratoriais e de tratamento.

Tabela 5. Avaliação olfatória e anticorpo anti-P ribossomal em pacientes.

	Pacientes	Pacientes	P
	Anti-P + (13)	Anti-P - (107)	
Teste do Cheiro			
Limiar	8,07 \pm 3,54	6,89 \pm 3,26	0,366
Discriminação	11,61 \pm 2,36	10,94 \pm 2,47	0,526
Identificação	12,61 \pm 1,76	10,72 \pm 2,21	0,004
Total	32,30 \pm 4,24	28,56 \pm 5,18	0,010

7. Discussão

7.1 Alteração Olfatória no LES

O olfato tem um papel importantíssimo no reconhecimento de ambiente, ativação do estado de alerta, humor e gustação (Buck, 1991).

As alterações olfatórias podem trazer, através de mecanismos complexos, efeitos sobre o humor, comportamento, qualidade de vida e resposta imune nos pacientes com LES (Moscavitch, 2009; Shoenfeld, 2009).

O processo de identificação do olfato é extremamente complexo (Strous, 2006). Foram identificados 1000 genes em murinos e 350 em humanos que codificam os sinais recebidos dos receptores de odor do epitélio olfativo que possibilitam a distinção de aproximadamente 1 trilhão de odores diferentes (Buck, 1991; Bushdid, 2014).

Em pacientes com doença de Parkinson, a alteração olfatória é considerada um marcador diagnóstico pré-clínico (Doty, 1988; Becker, 2002; Braak, 2003; Siderowf, 2006; Oka, 2010; Takashi, 2013) e está presente em até 90% dos pacientes (Doty, 2007). Outro estudo por tomografia por emissão de pósitrons apontou que o desempenho na identificação de odores foi intimamente associado com uma ampla disfunção cortical do córtex piriforme e da amígdala (Baba, 2011).

As alterações olfatórias também foram estudadas em doença de Alzheimer (Graves, 1999; Wilson, 2007; Hawkes, 2009; Devanand, 2010; Schofield, 2012), esquizofrenia (Malaspina, 1994; Malaspina, 2002; Malaspina, 2003; Seckinger, 2004; Compton, 2006; Moberg, 2006) e outras doenças neurodegenerativas, associando-se principalmente com surgimento de disfunções motoras e de acometimento neuropsiquiátrico.

As alterações olfatórias estão associadas à alteração da sensibilidade gustativa, levando a uma diminuição do prazer de comer com consequente mudança na dieta alimentar, interferindo de forma significativa na qualidade de vida do indivíduo (Aschenbrenner, 2008). As alterações olfatórias também estão associadas com diversas alterações imunológicas, como vem sendo descritos em modelos animais (Schiffman, 1999; Menzel, 2001; Song, 2002; Song, 2005).

A elucidação das ligações neuroanatômicas existentes entre o sistema olfatório, regiões do sistema límbico e técnicas de imagem vêm contribuindo para o fortalecimento da proposta de que existe um mecanismo autoimune desencadeador de alterações olfativas.

No LES existe apenas um estudo que avaliou o sistema olfatório em 50 pacientes e 50 controles (Shoenfeld, 2009). Neste estudo, observou-se um déficit olfatório no LES quando comparados a controles. Nos pacientes, o déficit olfatório associou-se com atividade da doença, envolvimento do SNC, sexo masculino e idade mais avançada, porém, este estudo não avaliou alterações de humor e ansiedade (Shoenfeld, 2009).

Em nossa coorte, assim como no estudo prévio (Shoenfeld, 2009) observamos déficit olfatório mais frequentemente em pacientes quando comparados aos controles. Não observamos correlação entre o LDI e atividade da doença e sexo masculino, porém observamos que o LDI correlacionou-se indiretamente com índice de ansiedade, de depressão e com a presença de manifestações NP.

7.2 Manifestações neuropsiquiátricas e anticorpos Anti-P Ribossomal

As manifestações NP estavam presentes em 75% dos pacientes estudados, sendo que as mais frequentemente encontradas foram ansiedade (67,5%), depressão (46,6%), e cefaleia (19,1%). A psicose estava presente em 4 (3,3%) pacientes.

Na literatura, as manifestações NP mais frequentemente observadas são transtornos de humor (Ainiala, 2001; Brey, 2002; Afeltra, 2003; Sanna, 2003; Hanly, 2004; Nery, 2008; Scinska, 2008), transtornos de ansiedade (Brey, 2002; Afeltra, 2003; Nery, 2008; Aldar, 2012), psicose (Ainiala, 2001; Brey, 2002; Sanna, 2003; Hanly, 2004; Nery, 2008) e estado confusional agudo (Brey, 2002; Hanly, 2004; Nery 2008).

Vinte anticorpos específicos para o cérebro têm sido associados com envolvimento NP (Zandman-Goddard, 2007). No LES, o anticorpo anti-P ribossomal se destaca pela sua alta especificidade para o LES e pela baixa prevalência e em baixos títulos em outras doenças e indivíduos saudáveis (Isshi, 1996; Ghirardello, 2000; Mahler, 2006; Shovman, 2006).

Embora descrito há mais de 30 anos, o anticorpo anti-P ribossomal não é rotineiramente dosado em pacientes com LES e não há consenso quanto à sua correlação com quadro clínico e quanto ao seu papel na patogênese de LES (Elkon, 1985; Caponi, 1995; Conti, 2004; Nery, 2007; Fragoso-Loyo, 2008; Olesinska, 2010; Carmona-Fernandes, 2013). Estes anticorpos não são exclusivos do LES, tendo sido já descritos em esclerose sistêmica, síndrome de Sjogren e dermatomiosite (Muro, 2009), estando também presentes no soro de indivíduos saudáveis em estudos clínicos (Press, 1996; Agmon-Levin, 2009; Moscovitch, 2009) e laboratoriais (Stafford, 1995; Anderson, 1998; Pan, 1998). Especificamente no LES, o anticorpo anti-P ribossomal está associado a apoptose e neurodegeneração da amígdala e

do hipocampo, regiões relacionadas com emoções, memória, e sentido olfatório (Katzav, 2007; Matus, 2007; Appenzeller, 2006; Emmer, 2006).

O anticorpo anti-P ribossomal é altamente específico para o LES e na maioria dos estudos ele está presente em 6 a 20% dos pacientes (Gerli, 2002; Mahler, 2004; Mahler, 2006; Toubi, 2007; Aldar, 2012), sendo encontrado em 46% dos pacientes em um estudo asiático (Isenberg, 1997).

Um estudo multicêntrico, com 947 pacientes e 1113 controles, demonstrou a especificidade do anticorpo anti-P ribossomal para o LES (99,3%) (Mahler 2006). As discrepâncias nas frequências de anticorpos anti-P ribossomal relatadas no LES podem estar associadas a características genéticas e ambientais das populações estudadas (Sato, 1991; Nojima, 1992; Teh, 1993; Teh, 1994; Arnett, 1996; Reichlin, 1999; Gerli, 2002; Mahler, 2006; Ortega-Hernandes, 2009).

A associação entre anticorpo anti-P ribossomal e manifestações NP no LES ainda é controversa (Derksen, 1990; Scheneebaum, 1991; Van Dam, 1991; Teh, 1992; Gerli, 2002; Conti, 2004; Nery, 2007; Fragoso-Loyo, 2008; Haddouk, 2009). Diferentes técnicas de dosagem e intervalos de tempo diferentes entre as manifestações e a dosagem dos anticorpos podem explicar algumas das discrepâncias relatadas (Agmon-Levin, 2009; Carvalho, 2010). Ao contrário das dosagens de anticorpo anti-P ribossomal a partir do soro, dosagens a partir do líquido cefalorraquidiano (LCR) parecem ser mais específicas (Yoshio, 2005; Hirohata, 2007).

Nas últimas duas décadas, houve um grande avanço na elucidação do possível papel patogênico do anticorpo anti-P ribossomal e sua possível associação com manifestações NP no LES. Apesar de todas as evidências, nem todos os pacientes com anticorpo anti-P ribossomal tem psicose ou outras manifestações NP e estes anticorpos não estão presentes em todos

pacientes com psicose (Carvalho, 2010). Assim, outro estudo sugere que as lesões neuronais que supostamente provocam psicose e outras manifestações NP, não devam ser causadas exclusivamente pelo anticorpo anti-P ribossomal, tendo como coadjuvantes citocinas (IL6 e IL8), complexos imunes e outros autoanticorpos (DeGiorgio, 2001; Kowal, 2004; Yoshio, 2005; Carmona-Fernandes, 2013).

Em estudo animal, a injeção intracerebral do anticorpo anti-P ribossomal, resultou em desenvolvimento de comportamento depressivo e diminuição da resposta a estímulos olfatórios (Katzav, 2007). A análise histológica do cérebro dos animais demonstrou a presença de anticorpo anti-P ribossomal em regiões do sistema límbico, relacionadas com o olfato e transtornos de humor e ansiedade (Katzav, 2008).

Em um estudo anterior do nosso grupo em pacientes com LESj, resultou em associação entre níveis de anticorpo anti-P ribossomal e ansiedade, sugerindo o envolvimento da amígdala. Não foi observada associação com quaisquer outras manifestações laboratoriais e de tratamento (Aldar, 2012).

Não observamos associação entre positividade do anticorpo anti-P ribossomal e presença de manifestações NP, porém, em nossa coorte, tivemos 13 (10,8%) pacientes com anticorpo anti-P ribossomal positivo, similar a porcentagem encontrada em outras coortes (Gerli, 2002; Mahler, 2006; Toubi, 2007; Mahler, 2008; Olesinka, 2010; Hanly, 2011). Quando analisamos separadamente os critérios de manifestações NP, observamos correlação do anticorpo anti-P ribossomal com psicose, como previamente relatado (Nojima, 1992; Press, 1996; Chan, 1998; Isshi, 1998; Kao, 1999; Tzioufas, 2000; Ebert, 2005; Yoshio, 2005; Mahler, 2006; Hirohata, 2007; Shoenfeld, 2007; Abdel-Nasser, 2008; Hanly, 2008; Briani, 2009; Olesinka, 2010; Hanly, 2011). O anticorpo anti-P ribossomal também associou com atividade da doença, como vem sendo sugerido por diversos estudos (Bonfá, 1987; Hockberg,

1997; Gerli, 2002; Arbuckle, 2003; Mahler, 2004; Mahler, 2006; Toubi, 2007; Olesinska, 2010; Carmona-Fernandes, 2013).

Ao contrário do que esperávamos, observamos que pacientes com positividade para o anticorpo anti-P ribossomal, tinham um desempenho significativamente melhor na avaliação olfatória do que pacientes com anticorpo anti-P ribossomal negativos. Não existe na literatura estudos que avaliaram anticorpo anti-P ribossomal e olfato. Acreditamos que este achado pode ser melhor compreendido em um estudo longitudinal, acompanhando o padrão de positividade do anticorpo anti-P ribossomal, podendo assim avaliar se esses pacientes com anticorpo anti-P ribossomal positivo terão o desenvolvimento de alterações olfatórias no decorrer do tempo e/ou desenvolvimento de manifestações NP.

8. Conclusões

8.1 Observamos uma prevalência de distúrbios olfatório significativamente maior no LES (51,6%) quando comparados aos controles (29,6%).

8.2 A presença de alterações olfatórias correlacionou-se com ansiedade, depressão, idade e ao dano cumulativo no LES.

8.3 Os anticorpos anti-P ribossomal estavam presentes exclusivamente em pacientes (10,8%) e associaram-se com psicose e atividade da doença. Não observamos associação entre anticorpos anti-P ribossomal e diminuição do olfato.

9. Referências

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;27:1377–1385

Abdul-Sattar AB, Goda T, Negm MG. Neuropsychiatric manifestations in a consecutive cohort of systemic lupus erythematosus; a single center study. *Int J Rheum Dis.* 2013;16:715-723

ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42:599-608

Afeltra A, Garzia P, Mitterhofer AP, Vadacca M, Galluzzo S, Del Porto F, et al. Neuropsychiatric lupus syndromes — relationship with antiphospholipid antibodies. *Neurology.* 2003;61:108–110

Agmon-Levin N, Gilburd B, Kivity S, Katz BS, Flitman-Katzevman I, Shoenfeld N, et al. Anti-ribosomal-P antibodies in lupus patients and healthy controls: evaluation of three ELISA assays. *Isr Med Assoc J.* 2009;11:403-406

Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hiertahaju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology.* 2001;57:496–500

Akbarian S, Sucher NJ, Bradley D, Tafazzoli A, Trinh D, Hetrick WP, et al. Selective alterations in gene expression for NMDA receptor subunits in prefrontal cortex of schizophrenics. *Journal of Neuroscience.* 1996;16:19–30

Alarcon GS. Of ethnicity, race and lupus. *Lupus.* 2001;10:594–596

Aldar H, Lapa AT, Bellini B, Sinicato NA, Postal M, Fernandes PT, et al. Prevalence and significance of anti-ribosomal P antibody in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2012;11:1225-1131

Almeida da Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for Systemic Lupus Erythematosus with Onset Before Adulthood. *Arthritis Care Res.* 2012;64:1787-93

American Rescue Dog Association. Search and rescue dogs: Training the k-9 hero. 2002; 2nd ed. (New York, NY: Howell Book House, Wiley Publishing, Incorporated).

Anderson CJ, Neas BR, Pan Z, Taylor-Albert E, Reichlin M, Stafford HA. The presence of masked antiribosomal P autoantibodies in healthy children. *Arthritis Rheum.* 1998;41:33-40

Appenzeller S, Faria A, Marini R, Costallat LT, Cendes F. Focal transient lesions of the corpus callosum in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2006;25:568-571

Appenzeller S, Pike GB, Clarke AE. Magnetic resonance imaging in the evaluation of central nervous system manifestations in systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008;34:361-366

Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, Harley JB: Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349:1526–1533

Arnett FC, Reveille JD, Moutsopoulos HM, Georgescu L, Elkon KB. Ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Frequencies in different ethnic groups and clinical and immunogenetic associations. *Arthritis and Rheumatism.* 1996;39:1833–1839

Aschenbrenner K, Hummel C, Teszmer K, Krone F, Ishimaru T, Seo HS, Hummel T. The influence of olfactory loss on dietary behaviors. *Laryngoscope.* 2008;118:135–144

Bachen EA, Chesney MA, Criswell LA. Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;61:822-829

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-571

Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56:893-897

Becker G, Müller A, Braune S, Büttner T, Benecke R, Greulich W, et al. Early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2002; 249:40-48

Beltrão SM, Gigante LB, Zimmer DB, Zimmermann PR, Schmoeller D, Batistella F, et al. Psychiatric symptoms in patients with systemic lupus erythematosus: frequency and association with disease activity using the Adult Psychiatric Morbidity Questionnaire. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53:328-334

Bernatsky S. Mortality related to cerebrovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15:835–839

Bertsias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:358–367

Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, Skelly S, Weissbach H, Brot N, et al. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med*. 1987;317:265–271

Borba EF, Araujo DB, Bonfá E, Shinko SK. Clinical and immunological features of 888 Brazilian systemic lupus patients from a monocentric cohort: comparison with other populations. *Lupus*. 2013;22:744-749

Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24:197-211

Brey RL, Holliday SL, Saklad MS, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus. *Neurology*. 2002;58:1214–1220

Brey RL. Neuropsychiatric lupus: clinical and imaging aspects. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007;65:194-199

Briani C, Lucchetta M, Ghirardello A, Toffanin E, Zampieri S, Ruggero S, et al. Neurolyupus is associated with anti-ribosomal P protein antibodies: an inception cohort study. *J Autoimmun*. 2009;32:79-84

Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*. 1991;65:175–183

Bushdid C, Magnasco MO, Vosshall LB, Keller A. Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli. *Science*. 2014;343:1370-1372

Calich AL, Viana VS, Cancado E, Tustumi F, Terrabuio DR, Leon EP, Silva CA, Borba EF, Bonfa E. Anti-ribosomal P protein: a novel antibody in autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2013;33:909-913

Caponi L, Pegoraro S, Di Bartolo V, Rovero P, Revoltella R, Bombardieri S. Anti-P protein antibodies in systemic lupus erythematosus: correlations with clinical and serological data. *J Immunol Methods*. 1995;179:193-202

Carlomagno S, Migliaresi S, Ambrosone L, Sannino M, Sanges G, Di Iorio G. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a follow-up study. *J Neurol*. 2000;247:273-279

Carmona-Fernandes D, Santos MJ, Canhão H, Fonseca JE. Anti-ribosomal P protein IgG autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus: diagnostic performance and clinical profile. *BMC Med*. 2013;11:98

Carvalho JF, Trindade Viana VS, Bonfá E. Deciphering the association of anti P ribosomal antibodies and neuropsychiatric affection in systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin*. 2010;6:73-75

Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Med (Baltimore)* 2003;82:299–308

Chahade WH, Sato EI, Moura JE Jr, Costallat LT, Andrade LE. Systemic lupus erythematosus in Sao Paulo/Brazil: a clinical and laboratory overview. *Lupus*. 1995;4:100-103

Chan EY, Ko OK, Lawton JW, Lau CS. The use of anti-ribosomal P antibodies in the diagnosis of cerebral lupus superiority of western blotting over enzyme-linked immunosorbent assay. *Hong Kong Med J*. 1998;4:145-150

Chapman J, Cohen-Armon M, Shoenfeld Y, Korczyn AD. Antiphospholipid antibodies permeabilize and depolarize brain synaptoneuroosomes. *Lupus*. 1999;8:127–133

Cheatum DE, Hurd ER, Strunk SW, Ziff M. Renal histology and clinical course of systemic lupus erythematosus. A prospective study. *Arthritis Rheum*. 1973;16:670-676

Chindalore V, Neas B, Reichlin M. The association between anti-ribosomal P antibodies and active nephritis in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol*. 1998;87:292-296

Chiu YM, Lai CH. Nation wide population-based epidemiologic study of systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Lupus*. 2010;19:1250-1255

Cleland TA, Linster C. Central olfactory processing. Handbook of olfaction and gestation, 2nd ed. 2003;165-180.

Compton MT, McKenzie Mack L, Esterberg ML, Bercu Z, Kryda AD, Quintero L, et al. Associations between olfactory identification and verbal memory in patients with schizophrenia, first-degree relatives, and non-psychiatric controls. *Schizophr Res*. 2006;86:154-166

Conti F, Alessandri C, Bompane D, Bombardieri M, Spinelli FR, Rusconi AC, et al. Autoantibody profile in systemic lupus erythematosus with psychiatric manifestations: a role for antiendothelial-cell Abs. *Arthritis Res Ther*. 2004;6:366-372

Costallat LT, de Oliveira RM, Santiago MB, Cossermelli W, Samara AM. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: the value of anticardiolipin, antigangliosides and antigalactocerebrosides antibodies. *Clin Rheumatol*. 1990;9:489-497

Cunha, JA Manual da versão em português das Escalas Beck. São Paulo: *Casa do Psicólogo*, 2001

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;7:1189-1193

Denburg SD, Denburg JA. Cognitive dysfunction and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12:883-890

Derksen RH, van Dam AP, Gmelig Meyling FH, Bijlsma JW, Smeenk RJ. A prospective study on antiribosomal P proteins in two cases of familial lupus and recurrent psychosis. *Ann Rheum Dis*. 1990;49:779-82

Devanand DP, Tabert MH, Cuasay K, Manly JJ, Schupf N, Brickman AM, et al. Olfactory identification deficits and MCI in a multi-ethnic elderly community sample. *Neurobiol Aging*. 2010;31:1593–1600

Diamond B, Volpe BT. Antibodies and brain disease: a convergence of immunology and physiology. *PLoS Med*. 2006;3:498

Diego MA, Jones NS, Field T, Hernandez-Reif M, Schanberg S, Kuhn C, et al. Aromatherapy positively affects mood, EEG patterns of alertness and math computations. *J Neurosci*. 1998;96:217-224

Doria A, Zen M, Canova M, Bettio S, Bassi N, Nalotto L, Rampudda M, Ghirardello A, Iaccarino L: SLE diagnosis and treatment: when early is early. *Autoimmun Rev.* 2010; 10:55–60

Doty RL. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2007;8:329-339

Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology.* 1988;38:1237-1244

Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases. *JAMA.* 1964;190:104-111

Eber T, Chapman J, Shoenfeld Y. Anti-ribosomal P-protein and its role in psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: myth or reality? *Lupus,* 2005;14:571–575

Efthimiou P, Blanco M. Pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and potential biomarkers. *Mod Rheumatol.* 2009;19:457–68

Elkon K, Parnassa A, Foster C. Lupus autoantibodies target ribosomal P proteins. *J Exp Med.* 1985;162:459–471

Elkon K, Skelly S, Parnassa A, Moller W, Danho W, Weissbach H, et al. Identification and chemical synthesis of a ribosomal protein antigenic determinant in systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci.* 1986;83:7419–7423

Emmer BJ, van der Grond GM, Steup-Beekman TW, Huizinga MA. Selective involvement of the amygdala in systemic lupus erythematosus, *PLoS.* 2006;3:499

Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcón GS, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Arthritis Rheum.* 2013;65:753-763

Feng PH, Cheah PS, Lee YK. Mortality in systemic lupus erythematosus: a 10-year review. *Br Med J.* 1973;4:772-774

Fessel WJ. Systemic lupus erythematosus in the community: incidence, prevalence, outcome, and first symptoms; the high prevalence in black women. *Archives of Internal Medicine.* 1974;134:1027-1035

Fragoso-Loyo H, Cabiedes J, Orozco-Narváez A, Dávila-Maldonado L, Atisha-Fregoso Y, Diamond B, et al. Serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in patients with neuropsychiatric lupus erythematosus. Implications for diagnosis and pathogenesis. *PLoS One*. 2008; 3:e3347

Frampton G, Moriya S, Pearson JD, Isenberg DA, Ward FJ, Smith TA, et al. Identification of candidate endothelial cell autoantigens in systemic lupus erythematosus using a molecular cloning strategy: a role for ribosomal P protein P0 as an endothelial cell autoantigen. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:1114-20

Gerli R, Caponi L, Tincani A, Scorza R, Sabbadini MG, Danieli MG, et al. Clinical and serological Associations of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus: prospective evaluation in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology*. 2002;41:1357-1366

Ghirardello A, Doria A, Zampieri S, Gerli R, Rapizzi E, Gambari PF. Anti-ribosomal P protein antibodies detected by immunoblotting in patients with connective tissue diseases: their specificity for SLE and association with IgG anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:975-981

Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, Schlesinger M, Fries JF, Wasner C, et al. Juvenile systemic lupus erythematosus: Review of clinical features and management. *Indian Pediatr*. 2011;48:879-887

Gladman DD, Ginzler EM, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39:363-369

Govoni M, Bombardieri S, Bortoluzzi A et al. Factors and comorbidities associated with first neuropsychiatric event in systemic lupus erythematosus: does a risk profile exist? A large multicentre retrospective cross-sectional study on 959 Italian patients. *Rheumatology*. 2012;51:157-68

Graves AB, Bowen JD, Rajaram L, McCormick WC, McCurry SM, Schellenberg GD, et al. Impaired olfaction as a marker for cognitive decline: interaction with apolipoprotein E epsilon4 status. *Neurology*. 1999;53:1480-1487

Habibi S, Saleem MA, Ramanan AV. Juvenile systemic lupus erythematosus: Review of clinical features and management. *Indian Pediatr*. 2011;48:879-887

Haddouk S, Marzouk S, Jallouli M, Fourati H, Frigui M, Hmida YB, et al. Clinical and diagnostic value of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:953-957

Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA, Thompson K. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *J Rheumatol*. 2004;32:2156-2162

Hanly, JG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;31:273-298

Hanly JG, Harrison MJ. Management of neuropsychiatric lupus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19:799-821

Hanly JG, Urowitz MB, Siannis F, Farewell V, Gordon C, Bae SC, et al. Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis: results from an international inception cohort study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:843-853

Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Bae SC, Gordon C, Clarke A, et al. Autoantibodies as biomarkers for the prediction of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1726-1732

Hanly, FG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2014. doi:10.1038/nrrheum.2014.15

Hawkes CH, Doty RL: The neurology of olfaction. Cambridge, UK: Cambridge Univ. Press; 2009

Heinlen LD, Ritterhouse LL, McClain MT, Keith MP, Neas BR, Harley JB, James JA: Ribosomal P autoantibodies are present before SLE onset and are directed against non-C-terminal peptides. *J Mol Med*. 2010;88:719–727

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;9:44

Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725

Hoffman IE, Peene I, Meheus L, Huizinga TW, Cebeacuer L, Isenberg D, et al. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1155-1158

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; 53:675–680

Hulsey M, Goldstein R, Scully L, Surbeck W, Reichlin M. Antiribosomal P antibodies in systemic lupus erythematosus: a case control study correlating hepatic and renal disease. *Clin Immunol Immunopathol*. 1995;74:252–256

Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. “Sniffin’sticks”: olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*. 1997;22:39–52.

Isenberg DA. Autoantibodies: markers of disease or pathogenic? *Ann N Y Acad Sci*. 1997; 823:256-262

Isshi K, Hirohata S. Association of antiribosomal P protein antibodies with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1483-1490

Isshi K, Hirohata S. Differential roles of the anti-ribosomal P antibody and antineuronal antibody in the pathogenesis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1819–182

Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM, et al. A multicentre study of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. II. Disease mortality and clinical factors of prognostic value. *Clin Rheumatol*. 1998;17:478-484

Johnson RT, Richardson, EP. The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Medicine*. 1968;47:337-369

Kang P, Kloke J, Jain S. Olfactory dysfunction and parasympathetic dysautonomia in Parkinson's disease. *Clin Auton Res*. 2012;22:161-166

Karassa FB, Afeltra A, Ambrozic A, Chang DM, De Keyser F, Doria A, et al. Accuracy of anti-ribosomal P protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: an international meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:312–324

Katzav A, Solodeev I, Brodsky O, Chapman J, Pick CG, Blank M, et al. Induction of autoimmune depression in mice by anti-ribosomal P antibodies via the limbic system. *Arthritis Rheum*. 2007;56:938-948

Katzav A, Ben-Ziv T, Chapman J, Blank M, Reichlin M, Shoenfeld Y. Anti-P ribosomal antibodies induce defect in smell capability in a model of CNS-SLE (depression). *J Autoimmun.* 2008;31:393–398

Kelly JP, Wrynn AS, Leonard BE. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: an update. *Pharmacol Ther.* 1997;74:299–316

Kobiler D, Allweis C. The effect of anti synaptosomal plasma membrane antibodies on memory. *Brain Res.* 1976;115:129-138

Kohut SA, Williams TS, Jayanthikumar J, Landolt-Marticorena C, Lefebvre A, Silverman E, Levy DM. Depressive symptoms are prevalent in childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE). *Lupus,* 2013;22:712-720

Koscec M, Koren E, Wolfson-Reichlin M, Fugate RD, Trieu E, Targoff IN, et al. Autoantibodies to ribosomal P proteins penetrate into live hepatocytes and cause cellular dysfunction in culture. *J Immunol.* 1997;159:2033-2041

Kovacs JA, Urowitz MB, Gladman DD. Dilemmas in neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1993;19:795-814

Kovacs M. The Children's Depression, Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull.* 1985; 21:1995-21998

Kowal C, DeGiorgio LA, Nakaoka T, Hetherington H, Huerta PT, Diamond B, et al. Cognition and immunity; antibody impairs memory. *Immunity.* 2004;21:179–188

Kowal C, Degiorgio LA, Lee JY, et al. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:19854-19859

Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part I. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:e179-93

Lanna CC, Ferrai M de L, Rocha SL, Nascimento E, de Carvalho MA, da Cunha AS. A cross-sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: analysis of articular and ophthalmologic manifestations. *Clin Rheumatol.* 2008; 27:503-509

Lee P, Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Smythe HA, Gordon DA, Ogryzlo MA. Systemic lupus erythematosus. A review of 110 cases with reference to nephritis the nervous system, infections, aseptic necrosis and prognosis. *Q J Med.* 1977;46:1-32

Licznerski P, Duman RS. Remodeling of axo-spinous synapses in the pathophysiology and treatment of depression. *Neuroscience*. 2013;251:33-50

Lindsay W, Skene D. The Beck Depression Inventory II and the Beck Anxiety Inventory in people with intellectual disabilities: factor analyses and group data. *J Appl Res Intellect Disabi*. 2007;20:401–408

Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med*. 1994;330:613-622

Mahler M, Kessenbrock K, Raats J, Williams R, Fritzler MJ, Bluthner M. Characterization of the human autoimmune response to the major C-terminalepitope of the ribosomal P proteins. *J Mol Med*. 2003;81:194–204

Mahler M, Kessenbrock K, Szmyrka M, Takasaki Y, Garcia-De La Torre I, Shoenfeld Y, et al. International multicenter evaluation of autoantibodies to ribosomal P proteins. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13:77-83

Mahler M, Ngo JT, Schulte-Pelkum J, Luettich T, Fritzler MJ: Limited reliability of the indirect immunofluorescence technique for the detection of anti-Rib-P antibodies. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:R131

Mahler M, Agmon-Levin N, van Liempt M, Shoenfeld Y, Waka A, Hiepe F, et al. Multi-center evaluation of autoantibodies to the major ribosomal P C22 epitope. *Rheumatol Int*. 2010 Dec 8

Malaspina D, Wray AD, Friedman JH, Amador X, Yale S, Hasan A, Gorman JM, et al. Odor discrimination deficits in schizophrenia: association with eye movement dysfunction. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994;6:273-278

Malaspina D, Coleman E, Goetz RR, Harkavy-Friedman J, Corcoran C, Amador X, et al. Odor identification, eye tracking and deficit syndrome schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2002;51:809-815

Malaspina D, Coleman E. Olfaction and social drive in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:578–584

Mallon EB, Brockmann A, Schmid-Hempel P. Immune response inhibits associative learning in insects. *Proc Biol Sci*. 2003;270:2471–2473

Manson JJ, Rahman A. Systemic lupus erythematosus. *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 1:6

Marini R, Costallat LT. Young age at onset, renal involvement, and arterial hypertension are of adverse prognostic significance in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rev Rhum Engl.* 1999;66:303-309

Matus S, Burgos PV, Bravo-Zehnder M, Kraft R, Porrás OH, Farías P, et al. Antiribosomal-P autoantibodies from psychiatric lupus target a novel neuronal surface protein causing calcium influx and apoptosis. *J Exp Med.* 2007;204:3221-3234

McCune WJ, Golbus I. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Amer.* 1988; 14:149-166

Menon S, Jameson-Shortall E, Newman SP, Hall-Craggs MR, Chinn R, Isenberg DA. A longitudinal study of anticardiolipin antibody levels and cognitive functioning in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism.* 1999;42:735-741

Menzel R, Giurfa M. Cognitive architecture of a mini-brain: the honey bee. *Trends Cogn Sci.* 2001;5:62-71

Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2004; 43:1555-1560

Moberg PJ, Arnold SE, Doty RL, Gur RE, Balderston CC, Roalf DR, et al. Olfactory functioning in schizophrenia: relationship to clinical, neuropsychological, and volumetric MRI measures. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2006;28:1444-1461

Molina J F, Molina J and Garcia C. Ethnic differences in the clinical expression of systemic lupus erythematosus: a comparative study between African-Americans and Latin Americans. *Lupus.* 1997;6:63-67

Molokhia M, McKeigue PM, Cuadrado MJ and Hughes G. Systemic lupus erythematosus in migrants from west Africa compared with Afro-Caribbean people in the UK. *Lancet* 2001; 357:1414-1415

Mombaerts P. Love at first smell—the 2004 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *N Engl J Med.* 2004;351:2579-2580

Morris, RG; Anderson, E; Lynch, GS; Baudry, M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N methyl- D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*. 1986;319:774-776

Morrison E, Carpentier S, Shaw E, Doucette S and Hanly JG. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: association with global disease activity. *Lupus*. 2014;23:370-377

Moscavitch SD, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Autoimmune pathology accounts for common manifestations in a wide range of neuro-psychiatric disorders: the olfactory and immune system interrelationship. *Clin Immunol*. 2009;130:235-243

Muro Y, Sugiura K, Morita Y, Tomita Y. Evaluation of anti-ribosomal P protein immunoassay in Japanese patients with connective tissue diseases: comparison with an indirect immunofluorescence assay. *Scand J Rheumatol*. 2009;38:460-463

Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin*. 2010;28:61-73

Nascimento AP, Viana Vdos S, Testagrossa Lde A, Leon EP, Borba EF, Barros RT, et al. Antibodies to ribosomal P proteins: a potential serologic marker for lupus membranous glomerulonephritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1568-1572

Nasonov E, Soloviev S, Davidson J, Lila A, Ivanova R, Togizbayev G, et al. The prevalence and incidence of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in selected cities from three Commonwealth of Independent States countries (the Russian Federation, Ukraine and Kazakhstan). *Lupus*. 2014;23:213-219

Nery FG, Borba EF, Hatch JP, Soares JC, Bonfá E, Neto FL. Major depressive disorder and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Compr Psychiatry*. 2007;48:14-19

Nery FG, Borba EF, Viana VS, Hatch JP, Soares JC, Bonfá E, et al. Prevalence of depressive and anxiety disorders in systemic lupus erythematosus and their association with anti-ribosomal P antibodies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:695-700

Nishimura K, Harigai M, Omori M, et al. Blood-brain barrier damage as a risk factor for corticosteroid-induced psychiatric disorders in systemic lupus erythematosus. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;7:395-403

Nojima Y, Minota S, Yamada A, Takaku F, Aotsuka S, Yokohari R. Correlation of antibodies to ribosomal P protein with psychosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:1053-1055

Oka H, Toyoda C, Yogo M, Mochio S. Olfactory dysfunction and cardiovascular dysautonomia in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2010;257:969–976

Olesińska M, Chwalińska-Sadowska H, Więsik-Szewczyk E, Mielnik P, Ząbek J. Clinical manifestation of systemic lupus erythematosus in patients with antiribosomal P protein antibodies. *Pol Arch Med Wewn.* 2010;120;76-81

Ortega-Hernandez OD, Kivity S, Shoenfeld Y. Olfaction, psychiatric disorders and autoimmunity: is there a common genetic association? *Autoimmunity.* 2009;42:80–88

O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010; 6:841-855

Palagini L, Mosca M, Tani C, Gemignani A, Mauri M, Bombardieri S. Depression and systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Lupus.* 2013;22:409-416

Pan ZJ, Anderson CJ, Stafford HA. Anti-idiotypic antibodies prevent the serologic detection of antiribosomal P autoantibodies in healthy adults. *J Clin Invest.* 1998;102:215–222

Paran D, Fireman E, Elkayam O. Pulmonary disease in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2004;3:70-75

Pego-Reigosa JM, Isenberg DA. Psychosis due to systemic lupus erythematosus: characteristics and long-term outcome of this rare manifestation of the disease. *Rheumatology.* 2008;47:1498_502

Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002; 16:847-858

Petri M, Orbai AM, Alarcón G, Gordon C, Merrill J, Fortin P et al. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. In: *Arthritis & Rheumatism*, 2011, Chicago/Illinois. Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. Chicago/ USA: 2011. P.678 (Abstract)

Postal M, Costallat LT, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs.* 2011;25:721-736

Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39:257-68

Quintana G, Coral-Alvarado P, Aroca G, Patarroyo PM, Chalem P, Iglesias-Gamarra A, et al. Single anti-P ribosomal antibodies are not associated with lupus nephritis in patients suffering from active systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2010; 9:750-755

Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008;358:929-939

Reichlin M, Broyles TF, Hubscher O, James J, Lehman TA, Palermo R, et al. Prevalence of autoantibodies to ribosomal P proteins in juvenile-onset systemic lupus erythematosus compared with the adult disease. *Arthritis Rheum.* 1999;42:69-75

Reichlin M. Cellular dysfunction induced by penetration of autoantibodies into living cells: Cellular damage and dysfunction mediated by antibodies to dsDNA and ribosomal P proteins. *J Autoimmun.* 1998;11:557-561

Rekvig OP, Putterman C, Casu C, Gao HX, Ghirardello A, Mortensen ES, et al. Autoantibodies in lupus: culprits or passive bystanders? *Autoimmun Rev.* 2012;11: 596-603.

Renner R, Sticherling M. The different faces of cutaneous lupus erythematosus. *G Ital Dermatol Venereol.* 2009;144:135-147

Robin L. Brey, M.D. Neuropsychiatric Lupus Clinical and Imaging Aspects. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2007;65:194-199

Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, et al. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech.* 2003;60:614-632

Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Castellino G, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. Review. *Lancet.* 2001; 357:1027-1032

Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Laing H, Khamashta MA, Mathieu A, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol.* 2003;30:985-992

Sato T, Uchiumi T, Ozawa T, Kikuchi M, Nakano M, Kominami R, et al. Autoantibodies against ribosomal proteins found with high frequency in patients with systemic lupus erythematosus with active disease. *J Rheumatol.* 1991;18:1681-1684

Scalco SV, Lacerda JT, Caluo MC. Evaluation model for human resource management in health. *Cad Saude Publica*. 2010;26:603-614

Schiffman SS, Miletic ID. Effect of taste and smell on secretion rate of salivary IgA in elderly and young persons. *J Nutr Health Aging*. 1999;3:158-164

Schneebaum AB, Singleton JD, West SG, Blodgett JK, Allen LG, Cheronis JC, et al. Association of psychiatric manifestations with antibodies to ribosomal P proteins in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1991;90:54-62

Schofield PW, Ebrahimi H, Jones AL, Bateman GA, Murray SR. An olfactory stress test may detect preclinical Alzheimer's disease. *BMC Neurol*. 2012;2:12:24

Scinska A, Wrobel E, Korkosza A, Zatorski P, Sienkiewicz-Jarosz H, Lojkowska W, et al. Depressive symptoms and olfactory function in older adults. *Psychiatry Clin Neurosc*. 2008;62:450-456

Senecal JL, Raymond Y. The pathogenesis of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: a disease in search of autoantibodies, or autoantibodies in search of a disease? *J Rheumatol*. 2004;31:2093-2098

Sergent JS, Lockshin MD, Klempner MS, Lipsky BA. Central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. Therapy and prognosis. *Am J Med*. 1975;58:644-654

Sherer Y, Gorstein A, Fritzler MJ, Shoenfeld Y. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34:501-537

Shoenfeld Y. To smell autoimmunity: anti-P-ribosomal autoantibodies, depression, and the olfactory system. *J Autoimmun*. 2007;28:165-169

Shoenfeld N, Agmon-Levin N, Flitman-Katzevman I, Paran D, Katz BS, Kivity S, Langevitz P, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. The sense of smell in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1484-1487

Shim JS, Sung YK, Joo YB, Lee HS, Bae SC. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in South Korea. *Rheumatol Int*. 2013; Epub ahead of print

Shovman O, Zandman-Goddard G, Gilburd B, Blank M, Ehrenfeld M, Bardechevski S, et al. Restricted specificity of anti-ribosomal P antibodies to SLE patients in Israel. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24:694-697

Shinjo SK, Bonfá E. Cutaneous vasculitis in systemic lupus erythematosus: association with anti-ribosomal P protein antibody and Raynaud phenomenon. *Clin Rheumatol*. 2011; 30:173-177

Sibley JT, Olszynski WP, Decoteau WE, Sundaram MB..The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1992;19: 47-52

Siderowf A, Stern MB. Preclinical diagnosis of Parkinson's disease: are we there yet? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006;6:295-301

Silva CA, Avcin T, Brunner HI. Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res*. 2012;64:1787-1793

Song C, Leonard BE.The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev*.2005;29:627-647

Stafford HA, Anderson CJ, Reichlin M. Unmasking of anti-ribosomal P autoantibodies in healthy individuals. *J Immunol*. 1995;155:2754-2761

Stephenson R, Houghton D, Sundararajan S, Doty RL, Stern M, Xie SX, et al. Odor identification deficits are associated with increased risk of neuropsychiatric complications in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25:2099-2104

Stojanovich L, Zandman-Goddard G, Paulovich S, Sinkanich N. Psychiatric manifestation in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2007;6:421-426

Strous RD, Shoenfeld Y. To smell the immune system: olfaction, autoimmunity and brain involvement. *Autoimmun Rev*. 2006;6:54-60

Sun KH, Liu WT, Tsai CY, Tang SJ, Han SH, Yu CL. Anti-dsDNA antibodies cross-react with ribosomal P proteins expressed on the surface of glomerular mesangial cells to exert a cytostatic effect. *Immunology*. 1995;85:262-269

Sun KH, Tang SJ, Lin ML, Wang YS, Sun GH, Liu WT. Monoclonal antibodies against human ribosomal P proteins penetrate into living cells and cause apoptosis of Jurkat T cells in culture. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:750–756

Takashi H, Hirayama M, Mizutani Y, Hamaa T, Hori N, Nakamura T, et al. Impaired pain processing in Parkinson's disease and its relative association with the sense of smell. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2013;19:43-46

Takeda I, Rayno K, Wolfson-Reichlin M, Reichlin M. Heterogeneity of anti-dsDNA antibodies in their cross-reaction with ribosomal P protein. *J Autoimmun*. 1999;13:423- 428

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; 25:1271-1277

Teh LS, Bedwell AE, Isenberg DA, Gordon C, Emery P, Charles PJ, et al. Antibodies to protein P in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:489-494

Teh LS, Lee MK, Wang F, et al. Antiribosomal P protein antibodies indifferent populations of patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1993;32: 663–665

Teh LS, Isenberg DA. Antiribosomal P protein antibodies in systemic lupus erythematosus. A reappraisal. *Arthritis Rheum*. 1994;37:307-315

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

Torre O, Harari S. Pleural and pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. *Presse Med*. 2011;40:e19-29

Toubi E, Shoenfeld Y. Clinical and biological aspects of anti-P ribosomal protein autoantibodies. *Autoimmun Review*. 2007;6:119-125

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

Urowitz MB, Gladman DD, Abu-Shakra M, Farewell VT. Mortality studies in systemic lupus erythematosus: Results from a single center. III. Improved survival over 24 years. *J Rheumatol*. 1997;24:1061-1065

Van Dam AP. Diagnosis and pathogenesis of CNS lupus. *Rheumatol Int*. 1991;11:1-11.

Villar MJ, Sato EL. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region. *Lupus*. 2002;11:528-532

Watanabe T, Sato T, Uchiumi T, Arakawa M. Neuropsychiatric manifestations inpatients with systemic lupus erythematosus: diagnostic and predictive value of longitudinal examination of antiribosomal P antibody. *Lupus*. 1996;5:178-183

West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med*. 1995;99:153-163.

West SG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994;20:129-158

Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE, Tang Y, Boyle PA, Bennett DA. Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:802-808

Yancey CL, Doughty RA, Athreya BH. Central nervous system involvement in childhood systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1981; 24:1389-1395

Yee CS, Farewell VT, Isenberg DA, Griffiths B, Teh LS, Bruce IN, 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)*. 2011;50:982-988

Yoshio T, Hirata D, Onda K, Nara H, Minota S. Antiribosomal P protein antibodies in cerebrospinal fluid are associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2005;32:34-39

Yu HH, Lee JH, Wang LC, Yang YH, Chiang BL. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: A 20-year study. *Lupus*. 2006;15:651-657

Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. Autoantibodies involved in neuropsychiatric SLE and antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36:297-315

Zivadinov R, Zorzon M, Monti Bragadin L, Pagliaro G, Cazzato G. Olfactory loss in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 1999;168:127-130