



KARINA DANIELLE PEREIRA

**AVALIAÇÃO DA SAÚDE REPRODUTIVA DE MULHERES COM LÚPUS  
ERITEMATOSO SISTÊMICO**

**CAMPINAS**

**2013**





---

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

KARINA DANIELLE PEREIRA

**AVALIAÇÃO DA SAÚDE REPRODUTIVA DE MULHERES COM LÚPUS  
ERITEMATOSO SISTÊMICO**

Orientação: Profa. Dra. Simone Appenzeller

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP para obtenção de título de Mestra em Ciências na área de concentração Clínica Médica.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO  
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA POR  
KARINA DANIELLE PEREIRA, E ORIENTADA PELA  
PROFA. DRA. SIMONE APPENZELLER

---

Assinatura do Orientador

**CAMPINAS**

**2013**

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

P414a Pereira, Karina Danielle, 1986-  
Avaliação da saúde reprodutiva de mulheres com lúpus eritematoso sistêmico / Karina Danielle Pereira. – Campinas, SP : [s.n.], 2013.

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

1. Lúpus eritematoso sistêmico. 2. Saúde reprodutiva. 3. Sexualidade. 4. Contracepção. I. Appenzeller, Simone. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Evaluation of the reproductive health of women with systemic lupus erythematosus

**Palavras-chave em inglês:**

Systemic lupus erythematosus

Reproductive health

Sexuality

Contraception

**Área de concentração:** Clínica Médica

**Titulação:** Mestra em Clínica Médica

**Banca examinadora:**

Simone Appenzeller [Orientador]

Fernanda Garanhani de Castro Surita

Eduardo Ferreira Borba Neto

**Data de defesa:** 16-08-2013

**Programa de Pós-Graduação:** Clínica Médica

**BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO**

**KARINA DANIELLE PEREIRA**

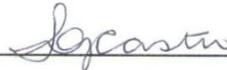
Orientador (a) PROF(A). DR(A). SIMONE APPENZELLER

**MEMBROS:**

1. PROF(A). DR(A). SIMONE APPENZELLER



2. PROF(A). DR(A). FERNANDA GARANHANI DE CASTRO SURITA



3. PROF(A). DR(A). EDUARDO FERREIRA BORBA NETO



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

**Data: 16 de agosto de 2013**

## **DEDICO ESTE TRABALHO...**

A Deus, que mais do que me criar, deu propósito à minha vida. Vem Dele tudo o que sou o que tenho e o que espero.

Aos meus pais, Antonio e Lia meus irmãos Kleber e Kelly,  
pelo amor incondicional, dedicação e esforço, e como  
exemplos de valores humanos.

Ao Guilherme e Beatriz, meus sobrinhos queridos, pelos  
momentos de alegria e esperança que me confere através da  
inocência e sinceridade da criança.

Ao meu namorado, Danilo, pelo amor, compreensão e apoio,  
sempre presentes em nossa caminhada.

## AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos à Profa. Dra. Simone Appenzeller, grande responsável pela minha formação profissional, pelos constantes ensinamentos, oportunidades concedidas e confiança durante estes anos.

Aos alunos e funcionários do laboratório de Reumatologia, pela ajuda e pela dedicação.

À Maria Carolina e Maria Isabela, pela amizade, pela assistência na transposição de obstáculos que surgiram pelo caminho e por me fazerem acreditar que seria possível.

Aos servidores do HC-UNICAMP, pela imprescindível colaboração administrativa na coleta de dados, facilitando o fluxo, a orientação das participantes, a interação multidisciplinar e a promoção de ambiente favorável à realização da pesquisa no Ambulatório de Reumatologia do HC.

Aos meus amigos de longe e os de perto, que tanto me incentivaram, que me fizeram acreditar que meus sonhos dariam belos frutos, que me ajudaram escalar cada degrau.

Aos meus familiares, principalmente a minha mãe, que deu razão para o meu sorrir, que não mediu esforços para me fazer alcançar meus objetivos, que lutou, chorou e sorriu, e pelas palavras, quando eu pensava que não conseguiria seguir adiante.

A todas as mulheres que aceitaram participar desta pesquisa.

Ao apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível superior (CAPES).

E acima de tudo, a Deus, por livrar-me de vivenciar situações muito difíceis de agravo à saúde durante a elaboração desta tese, conduzindo-me à avaliação da minha própria qualidade de vida e à ressignificação da minha existência e dos meus valores.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

**(Marthin Luther King)**

## LISTA DE ABREVIATURAS

aCL- Anticardiolipina

aFL- Anticorpo antifosfolípide

ACR- American College of Rheumatology

ANA- Anticorpo antinuclear

Anti-dsDNA- Anti-DNA de fita dupla

Anti-Sm- Anti-Smith

AR- Artrite reumatoide

BAI- Inventário de ansiedade de Beck

BCQ- Body corporal questionnaire

BDI- Inventário de depressão de Beck

CDI- Inventário de depressão infantil

CMV- Citomegalovírus

CO- Contraceptivo oral

COC- Contraceptivo oral combinado

DE- Disfunção erétil

DIU- Dispositivo intrauterino

DMPA- Depot medroxyprogesterone acetate

DP- Desvio padrão

DS- Disfunção sexual

DST- Doenças sexualmente transmissíveis

EA- Espondilite anquilosante

EBV- Vírus Epstein-Bar

ELISA- Enzyme-Linked Immuno absorbent Assay

ENA- Anticorpos contra antígenos extraídos do núcleo

ES- Esclerose sistêmica

FDA- Food and drug administration

FCM- Faculdade de Ciências Médicas

FS- Função sexual

HAS- Hipertensão arterial sistêmica

HC- Hospital de Clínicas

HLA- Antígeno leucocitário humano

IMC- Índice de massa corpórea

LA- Anticorpo lúpico

LDH- Lactato desidrogenase

LES- Lúpus eritematoso sistêmico

NHS- Nurse's health study

NL- Nefrite lúpica

SLEDAI- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SLICC/ACR (DI) - Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index

MHC- Complexo maior de histocompatibilidade

RCF- Restrição de crescimento fetal

SNC- Sistema nervoso central

SPEQ- Short personal experiences questionnaire

SR- Saúde reprodutiva

SS- Síndrome de Sjögren

TCLE- Termo de consentimento livre e esclarecido

TEV- Tromboembolismo venoso

TRH- Terapia de reposição hormonal

UNICAMP- Universidade estadual de Campinas

UV- Radiação ultravioleta

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos e socioeconômicos culturais de mulheres com LES <i>versus</i> controles.....	51
Tabela 2 - Dados função sexual de mulheres com LES <i>versus</i> controles.....	52
Tabela 3 - Dados contracepção e ciclo menstrual de mulheres com LES <i>versus</i> controles.....	53
Tabela 4 - Dados de sintomas associados à saúde reprodutiva de mulheres com LES <i>versus</i> controles.....	54
Tabela 5 - Dados demográficos e socioeconômico culturais de pacientes com disfunção sexual <i>versus</i> sem disfunção sexual.....	56
Tabela 6 - Dados função sexual de pacientes com disfunção sexual <i>versus</i> sem disfunção sexual.....	57
Tabela 7 - Dados contracepção e ciclo menstrual de pacientes com disfunção sexual <i>versus</i> sem disfunção sexual.....	58
Tabela 8 - Dados de sintomas associados à saúde reprodutiva de pacientes com disfunção sexual <i>versus</i> sem disfunção sexual.....	59
Tabela 9 - Atividade e dano da doença de mulheres com e sem disfunção sexual.....	60

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 - Critérios para classificação do LES.....	25
---	----

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Grupo de estudo- mulheres com LES e mulheres controles.....	50
--	----

## RESUMO

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença crônica, autoimune e multissistêmica, caracterizada por períodos de atividade e remissão, que apresenta maior prevalência no sexo feminino, habitualmente durante o período reprodutivo. Assim, o interesse em identificar fatores que se correlacionem à saúde reprodutiva nessas pacientes tem sido crescente. Objetivo: Avaliar a saúde reprodutiva, em mulheres com LES e mulheres sem histórico de doença autoimune. Elucidar o papel da atividade e dano da doença, ansiedade e depressão, qualidade de vida e imagem corporal na saúde reprodutiva de mulheres com LES. Método: Foram selecionados pacientes consecutivos com LES acompanhadas na Unidade de Reumatologia da UNICAMP entre 2011/2012. Avaliação da saúde sexual e reprodutiva (SPEQ), atividade da doença (SLEDAI), dano cumulativo (SDI), transtornos de humor (BAI, BDI), avaliação da qualidade de vida (SF-36) e questões sobre imagem corporal (BCQ) foram realizadas. Resultados: Duzentos e sessenta e oito pacientes e 132 controles foram incluídas na pesquisa. Mulheres com LES apresentaram pior saúde reprodutiva que mulheres saudáveis ( $p < 0,05$ ), 49,25% das pacientes e 15,15% das controles não faziam uso de qualquer método contraceptivo ( $p = 0,01$ ), disfunção sexual foi observado em 80,9% das pacientes e em 20,41% das controles ( $p = 0,01$ ). Presença de transtornos do humor (ansiedade e depressão) ( $p = 0,01$ ), fadiga ( $p = 0,01$ ), piora da imagem corporal ( $p = 0,02$ ), e baixa qualidade de vida ( $p = 0,03$ ), foram significativamente mais frequentes em mulheres com LES quando comparadas a mulheres saudáveis. Observamos uma associação entre pior saúde reprodutiva e ansiedade ( $p = 0,001$ ), fadiga ( $p = 0,001$ ) e baixa qualidade de vida ( $p = 0,002$ ). Conclusão: Aspectos relacionados à saúde reprodutiva necessitam de uma atenção especial dos profissionais e devem ser abordados rotineiramente, propiciando melhor qualidade de vida das pacientes e de seus parceiros, melhorando assim o impacto da doença.

## ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic, multisystem autoimmune and characterized by periods of activity and remission, which is more prevalent in women, usually during the reproductive period. Thus, the interest in identifying factors that correlate reproductive health in these patients has been increasing. Objective: To assess reproductive health in women with SLE and women without a history of autoimmune disease, unrelated, and elucidate its association with disease activity and damage, anxiety and depression, quality of life and body image. Methods: We selected consecutive patients with SLE followed in the Rheumatology Unit of Campinas between 2011/2012. Assessment of sexual and reproductive health (SPEQ), disease activity (SLEDAI), cumulative damage (SDI), mood disorders (BAI, BDI), assessment of quality of life (SF36) and questions about body image (BCQ) were performed. Two hundred and sixty-eight patients and 132 controls were included in the survey. Results: Women with SLE had poorer reproductive health healthy women ( $p < 0.05$ ), 49.25% of patients and 15.15% of controls were not using any method of contraception ( $p=0.01$ ), sexual dysfunction was observed in 80.9% of patients and 20.41% of the controls ( $p=0.01$ ). Presence of mood disorders (anxiety and depression) ( $p=0.01$ ), fatigue ( $p=0.01$ ), worsening of body image ( $p=0.02$ ), and low quality of life ( $p=0.03$ ), were significantly more prevalent in SLE patients compared to healthy women. We observed an association between poor reproductive health and anxiety ( $p= 0,001$ ), fatigue ( $p= 0.001$ ) and poor quality of life ( $p= 0.002$ ). Conclusion: Aspects related to reproductive health require special attention from professionals and should be addressed routinely providing better quality of life for patients and their partners, thus enhancing the impact of the disease.

## SUMÁRIO

RESUMO.....	15
ABSTRACT.....	16
1. INTRODUÇÃO.....	19
1.1 Definição.....	19
1.2 Epidemiologia.....	19
1.3 Etiologia e patogênese.....	22
1.4 Critérios classificatórios do LES.....	24
1.5 Saúde reprodutiva.....	26
1.5.1 <i>Função sexual</i> .....	28
1.5.2 <i>Contracepção</i> .....	35
2. OBJETIVOS.....	41
3. PACIENTES E MÉTODOS.....	42
3.1 Tipo de estudo.....	42
3.2 Seleção dos pacientes.....	42
3.2.1 <i>Critérios de inclusão</i> .....	42
3.2.2 <i>Critérios de exclusão</i> .....	42
3.3 Seleção das mulheres sadias não aparentados.....	43
3.4 Termo de consentimento livre e esclarecido.....	43
3.5 Análise clínica-laboratorial.....	43
3.6 Análise de atividade de doença e dano.....	45
3.7 Avaliação da saúde sexual e reprodutiva.....	45

3.8	Avaliação de qualidade de vida.....	46
3.9	Avaliação dos transtornos de humor.....	47
3.10	Avaliação imagem corporal.....	47
3.11	Avaliação fadiga.....	48
3.12	Análise estatística.....	49
4.	RESULTADOS.....	50
4.1	Capítulo 1 Associações da saúde reprodutiva de mulheres com LES <i>versus</i> controles.....	50
4.1.1	<i>Dados demográficos</i> .....	50
4.1.2	<i>Avaliação saúde reprodutiva</i> .....	51
4.1.3	<i>Avaliação de sintomas associados à saúde reprodutiva</i> .....	54
4.2	Capítulo 2 Associações da saúde reprodutiva entre pacientes com LES com e sem disfunção sexual.....	55
4.2.1	<i>Dados demográficos</i> .....	55
4.2.2	<i>Avaliação saúde reprodutiva</i> .....	56
4.2.3	<i>Avaliação de sintomas associados à disfunção sexual</i> .....	58
4.2.4	<i>Avaliação de disfunção sexual versus atividade e dano da doença</i> .....	59
5.	DISCUSSÃO.....	61
5.1	<i>Sexualidade</i> .....	61
5.2	<i>Contracepção</i> .....	63
5.3	<i>Sintomas associados à vida reprodutiva</i> .....	64
6.	CONCLUSÕES.....	66
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67

## **1. INTRODUÇÃO**

### ***1.1 Definição***

O Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo caracterizada por alterações autoimunes e grande variabilidade de manifestações clínicas (RUIZ-IRASTORZA, 2001; RAHMAN, 2008; O'NEILL, 2010). A doença pode acometer um ou mais órgãos, de forma concomitante ou consecutiva com evolução e prognóstico muitas vezes imprevisíveis (SATO, 1994; MATOS CARNEIRO, 1997). Clinicamente a doença é caracterizada por períodos de exacerbações e remissões (SATO, 2004; RAHMAN, 2008; O'NEILL, 2010).

### ***1.2 Epidemiologia***

A prevalência de LES é de aproximadamente 0,1% na população geral (SIEGEL e LEE, 1973; PETRI, 2002). Estudos epidemiológicos envolvendo o LES são complexos devido à diversidade de apresentações clínicas da doença, dependência de critérios de classificação para definição do diagnóstico e baixa frequência na população.

O LES é mais comumente observado em mulheres durante a idade reprodutiva, numa proporção de aproximadamente 9 mulheres para cada 1 homem. Em crianças, esta razão é de aproximadamente 3:1; em jovens adultos chega a 15:1 e em indivíduos com maior idade, tende a ser menor, aproximadamente 8:1. Estas diferenças são atribuídas principalmente a fatores hormonais (COOPER, 1998; LAHITA,1999; PETRI, 2002). Existe uma maior

prevalência de LES em mulheres afrodescendentes, nos Estados Unidos(HOCHBERG,1985). A incidência ajustada para sexo e raça por ano, é cerca de 3,5 para mulheres e 0,4 para homens euro descendentes, 9,2 para mulheres e 0,7 para homens afrodescendentes, para cada 100000 pessoas (MCCARTY, 1995; PETRI, 2002). O surgimento da doença ocorre, em geral, entre 16 e 55 anos em 65% dos casos, abaixo dos 16 anos em 20% e acima dos 55 anos em 15% dos casos (BALLOU,1982; SCHALLER,1982).

Nos últimos anos houve um aumento da sobrevida nos pacientes com LES. Na última década, observamos a sobrevida média em dez anos em 80 a 90%, enquanto que na década de 50, a sobrevida média em cinco anos não ultrapassava os 50% (UROWITZ, 1976; HOCHBERG, 1990; PISTINER, 1991; BOUMPAS, 1995; TUCKER, 1995; CERVERA, 2003; KASITANOS, 2006). Vários fatores tem contribuído para isso, principalmente o aumento no conhecimento e o rápido diagnóstico da doença, o melhor entendimento da fisiopatologia da doença e as melhores condições de tratamento, com otimização do uso de drogas imunossupressora, glicocorticoides e antibioticoterapia, melhor manejo dos fatores de risco cardiovasculares, suporte dialítico e transplante renal (JONSSON, 1989; HOCHBERG, 1990; SWAAK, 1991; BOUMPAS, 1995; BOUMPAS e AUSTIN, 1995). Entretanto, a mortalidade em relação à população geral permanece ainda cerca de três a cinco vezes maiores (ABU-SHAKRA, 1995; MANGER, 2002; ALAMANOS, 2003).

O prognóstico da doença é menos favorável em afrodescendentes, quando comparamos com euro descendente, bem como e em crianças de um modo geral e em populações com baixo nível socioeconômico (SCHALLER,1982; CALLAHAN, 1990; WARD, 1990). Nas

crianças, a doença costuma ser mais agressiva, com maior incidência de manifestações cutâneas, pericardite, glomerulonefrite, hepatoesplenomegalia e alterações hematológicas (SCHALLER,1982; CERVERA, 1993; RAMÍREZ GOMEZ, 2008; HOFFMAN, 2009; MINA, 2010). Nos homens, o diagnóstico do LES é mais tardio e a mortalidade dentro do primeiro ano da doença é maior (WARD, 1990; LU, 2010), há maior incidência de acometimento renal, citopenias, serosite, manifestações cutâneas, alterações neurológicas, trombose, doença cardiovascular e hipertensão arterial sistêmica (HAS), quando comparados com as mulheres (LU, 2010). Em idosos, o surgimento e evolução da doença, assemelham-se ao lúpus induzido por drogas, com maior prevalência de serosite, envolvimento pulmonar e manifestações musculoesqueléticas, apesar de apresentarem menor frequência de acometimento renal e neurológico, nestes pacientes, a doença cursa com diminuição da sobrevida (WARD, 1989; BODDAERT, 2004; BERTOLI, 2006).

A mortalidade no LES segue um padrão bimodal (UROWITZ, 1976). Nas fases iniciais da doença, a mortalidade está associada à atividade da doença, em especial quando há envolvimento do sistema nervoso central(SNC) e acometimento renal, e ao risco elevado de infecções graves decorrentes da imunossupressão. Um estudo brasileiro mostrou que até 58% das mortes nos pacientes com LES resultaram de infecções (IRIYA, 2001). Já nas fases avançadas, resultam de complicações da própria doença e do tratamento, sendo o acometimento cardiovascular um dos maiores fatores de morbidade e mortalidade nestes pacientes (JONSSON, 1989; PISTINER, 1991; SWAAK, 1991; BOUMPAS, 1995; MANZI, 1999; CHOGLE, 2007).

### ***1.3 Etiologia e patogênese do LES***

A etiologia e patogênese do LES são complexas e ainda não totalmente elucidadas, apesar dos avanços ocorridos nas últimas décadas, mas apontam para a combinação de diversos fatores, especialmente genéticos, hormonais e ambientais.

O dano tecidual e o acometimento de diferentes órgãos e sistemas podem estar relacionados à presença de auto anticorpos patogênicos e imunocomplexos. Observa-se participação da imunidade inata e adaptativa, e o envolvimento de células B e T ativadas a partir da interação com auto antígenos (RUIZ-IRASTORZA, 2001; RAHMAN, 2008; O'NEILL, 2010). A anormalidade da resposta imune permite a persistência de células B e T patogênicas, aumenta o processamento de auto antígenos pelas células apresentadoras de antígenos, ocasionando hiperativação linfocitária, determinando falhas nos mecanismos imunorregulatórios que poderiam interromper este processo.

A predisposição ao LES tem sido associada à herança de determinados genes. A probabilidade de desenvolvimento do LES em gêmeos monozigóticos pode variar de 24 a 56%, enquanto que nos dizigóticos ou nos irmãos não gêmeos não ultrapassa 2 a 5% (DEAPEN, 1992; ALARCON-SEGOVIA, 2005; RHODES, 2008; MUÑOS, 2010). Crianças nascidas de mães com LES apresentam fator antinuclear positivo em cerca de 27% dos casos, porém não necessariamente desenvolvem quadro clínico compatível a doença (MURASHIMA, 2004). A combinação de fatores genéticos, como ausência de genes de proteção ou presença de genes de susceptibilidade, determina risco suficiente para o desencadeamento da doença (RHODES, 2008; MUÑOZ, 2010).

A susceptibilidade genética tem sido descrita também com outros marcadores em pacientes com LES. O risco para o desenvolvimento da doença é pequeno, quando observamos

a contribuição isolada de cada um deles (DENG, 2010). Cerca de 30 e 40 polimorfismo genético que podem predispor o LES foi observado em estudo do genoma humano (GRAHAM, 2009). Genes do antígeno leucocitário humano (HLA – human leukocyte antigen), particularmente DR2, DR3, DR8 e, recentemente, o HLA-G, tem sido associados com maior risco de desenvolvimento da doença (BARCELLOS, 2009; VEIT, 2009; FU, 2011). A depuração de imunocomplexos e células apoptóticas são influenciadas por polimorfismos genéticos através da alteração de componentes do sistema complemento. Esses marcadores genéticos, especialmente os que se relacionam com o complexo maior de histocompatibilidade (MHC), são encontrados de maneira muito variada em diferentes populações, sendo alguns mais ou menos frequentes, de acordo com a etnia.

A patogênese do LES pode estar associada também aos hormônios, já que estes apresentam função imunorregulatória, assim alterações em suas concentrações podem influenciar na incidência e no curso clínico da doença (McMURRAY, 2003; LI, 2005; LOCKSHIN, 2007; LAHITA, 2008). O estrogênio é capaz de estimular linfócitos T CD8+ e CD4+, linfócitos B, macrófagos e timócitos, liberar citocinas, expressar moléculas HLA classe I e II e de adesão endotelial, e reduzir a apoptose de linfócitos B ativados (CUTOLO, 1995; COHEN-SOLAL, 2006; LAHITA, 2008), já os androgênios apresentam efeito imunossupressor (LAHITA, 1990), assim o desequilíbrio entre os níveis destes hormônios, parece influenciar a resposta imune. Em parte, isto justificaria o maior número de casos de LES em mulheres na idade reprodutiva (LAHITA, 1999; SCOFIELD, 2008; LAHITA, 2008). Outras alterações mediadas por hormônios também estão sendo descritas. Na reativação do LES, os níveis elevados de prolactina têm sido observados (BLANCO-FAVELA, 1999; TISKIEVICZ, 2005), e os baixos níveis de progesterona, responsável por diminuir a

proliferação de células T e aumentar o número de células CD8+ (CLEMENS, 1979), podem atuar como fator predisponente para a doença (ARNALICH, 1992). Fatores ambientais também têm sido associados ao surgimento do LES (HAHN, 2002). A exposição a raios UV podem estimular queratinócitos, levando a expressão de antígenos nucleares, aumentando a secreção de citocinas que estimulam linfócitos B à produção de auto anticorpos (LEHMANN, 1990; CASCIOLA-ROSEN, 1994, SONTHEIMER, 1996; SAEVARSDOTTIR, 2004). Outro fator ambiental envolvido é a exposição a determinados vírus, dentre eles o vírus Epstein-Bar (EBV), contribuindo para o desenvolvimento de autoimunidade, principalmente por mimetismo molecular (JAMES, 2006; ZANDMAN-GODDARD, 2008), o Citomegalovírus (CMV), Parvovírus B19 e alguns retrovírus, também tem sido relacionados, porém as evidências são controversas. As exposições ao pó de sílica e tabagismo podem contribuir para aumentar o risco de desenvolver LES (COOPER, 1998; GHAUSSY, 2001; PARKS, 2002; COSTENBADER, 2004).

#### ***1.4 Critérios classificatórios do LES***

Não existem critérios definitivos para o diagnóstico do LES. O Colégio Americano de Reumatologia (ACR) definiu critérios classificatórios para LES, segundo os quais são necessários no mínimo quatro/onze critérios clínicos e/ou laboratoriais (TAN, 1982). Estes critérios foram revisados em 1997 (Quadro 1) e apesar de serem amplamente utilizados, estes critérios têm suas limitações (PETRI, 2011).

Quadro 1 - Critérios para classificação do LES

<b>Critério</b>	<b>Definição</b>
Rash Malar	Eritema fixo sobre as eminências malares e/ou pregas naso-labiais
Lesão discoide	Placas eritematosas, elevadas e circulares, com escamação aderente, comprometimento dos pelos e cicatrização com atrofia
Fotossensibilidade	<i>Rash</i> cutâneo resultado da exposição à luz solar, observadas por médico
Úlceras orais	Ulceração oral e/ou em nasofaringe, geralmente dolorosa, observadas por médico
Artrite	Não erosiva de 2 ou mais articulações
Serosite	Pleurite Pericardite
Doença renal	Proteinúria maior que 0,5 g/dia Leucocitúria, na ausência de infecção Hematúria dismórfica Cilindros celulares
Envolvimento do sistema nervoso central (SNC)	Convulsão Psicose
Alterações hematológicas	Anemia hemolítica (Bilirrubinemia indireta, LDH elevada, Coombs direto positivo) Leucopenia menor que 4.000/mm <sup>3</sup>

	<p>Linfopenia menor que 1.500/mm<sup>3</sup></p> <p>Plaquetopenia menor que 100.000 /mm<sup>3</sup></p>
Alterações imunológicas	<p>Anticorpos Anti-dsDNA</p> <p>Anticorpos Anti-Sm</p> <p>Anticorpos antifosfolípide [anticardiolipina (aCL) IgG/IgM; anticoagulante lúpico (LA)]</p>
Anticorpos antinucleares (ANA)	Título $\geq 1/80$ de ANA por imunofluorescência ou um ensaio equivalente a qualquer ponto no tempo, na ausência de drogas conhecidas por induzirem ANA

Fonte: (HOCHBERG, 1997)

Mais recentemente o grupo de Petri *et al* propôs uma modificação nos critérios, incluindo mais manifestações clínicas e laboratoriais (PETRI, 2011). Embora apresentem sensibilidade e especificidade semelhante aos critérios de 1997, ainda não foram validados no Brasil.

### ***1.5 Saúde reprodutiva***

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Federação Internacional de Planejamento Familiar (IPPF, 2009), a Saúde Reprodutiva (SR) é um estado de completo bem-estar físico, mental e social em todas as questões relacionadas com o sistema reprodutivo (BRASIL, 2010).

A SR implica, assim, que as pessoas são capazes de ter uma vida sexual segura e satisfatória e que possuem a capacidade de se reproduzir e a liberdade para decidir se, quando

e com que frequência deve fazê-lo. Implícito nesta última condição está o direito de homens e mulheres à informação e ao acesso aos métodos de contracepção e planejamento familiar eficazes, seguros e financeiramente compatíveis com a sua condição, assim como a outros métodos de regulação da fertilidade que estejam dentro do quadro legal (PATEL, 2013).

A SR de mulheres com LES é uma questão importante no tratamento, já que o pico de maior incidência da doença é visto na idade fértil (CERVERA, 1993; ASKANASE, 2002). Para mulheres com LES, o planejamento familiar e a gravidez podem ser de muitas maneiras complicado. A fertilidade pode ser reduzida devido à doença ativa, ao uso de altas doses de corticosteroide, insuficiência renal, e uso anterior de drogas alquilantes citotóxicos (GAYED, 2007), além disso, o período fértil nessas pacientes pode ser reduzido devido à menopausa precoce.

Recomendações para o uso de contraceptivos orais (COs) e terapia de reposição hormonal (TRH) têm sido controversos, porém a importância da contracepção tem sido muito debatida em mulheres com LES, pois a gravidez pode ser comprometida em várias formas: o risco de perda fetal é aumentado e outras complicações associadas à gravidez, incluindo a pré-eclâmpsia, prematuridade e restrição de crescimento fetal (RCF). Além disso, alguns dos medicamentos utilizados para controlar a doença têm efeitos teratogênicos, por isso a contracepção eficaz faz-se necessária (KAUFMAN, 2008). O método ideal deve levar em conta a atividade da doença, presença de comorbidades e a avaliação de contra indicações para cada método, e o uso de um método de barreira deve sempre ser recomendado para prevenção de doenças sexualmente transmissíveis (BRITTO, 2000).

Assim, cada componente relacionado à SR (função sexual e contracepção) de mulheres com LES deve ser visto com atenção e abordado rotineiramente pelos médicos reumatologistas e ginecologistas. A seguir serão descritos os principais fatores da SR.

### ***1.5.1 Função Sexual***

A função sexual (FS) é um componente importante da qualidade de vida, e sua amplitude é muito maior do que apenas o intercuro sexual, esta envolve diferentes mecanismos fisiológicos e é influenciada diretamente por vários fatores psíquicos- sociais, como aspectos familiares, religiosos e parceiro sexual, e fatores pessoais como imagem corporal e autoestima (NUSBAUM, 2003; CAKAR, 2007; TRISTANO, 2009).

As doenças reumáticas, como o LES afetam todos os aspectos da qualidade de vida, incluindo a FS, o que muitas vezes pode levar a disfunção sexual (DS). Esta por sua vez, é definida como a incapacidade de participar do ato sexual com satisfação comprometendo o desejo e/ou excitação (ABDO, 2003; ABDO, 2007). Os principais fatores de risco para estas disfunções são os de origem orgânica, psíquico-sociais e sócio demográficos (ABDO, 2003; LEWIS, 2004; ABDO, 2007). Estudos demonstram clara relação entre DS e deficiências hormonais, hipertensão arterial, diabetes, neuropatias, tabagismo e uso de alguns medicamentos (ABDO, 2003; LEWIS, 2004).

A prevalência da DS em mulheres é elevada quando da avaliação de diminuição da libido, distúrbios do orgasmo, falta de lubrificação vaginal e dor durante o intercuro sexual (ABDO, 2003). A DS não compromete apenas a satisfação sexual, mas também a satisfação de vida global, determinando uma menor qualidade de vida, baixa autoestima, transtornos do humor e prejuízos na relação interpessoal e com o parceiro (GUEST, 2002; SYMONDS,

2003; ABDO, 2007). Evidências sugerem que a relação causal entre DS e problemas relacionados a esta, são complexos e recíprocos (SYMONDS, 2003).

As principais causas da DS em pacientes com doenças reumáticas incluem dor, fadiga, ressecamento de mucosas, incapacidade funcional, transtornos do humor, imagem corporal negativa, autoestima reduzida, alterações hormonais, e tratamento medicamentoso e seus eventos adversos (YOSHINO, 1981; EHRLICH, 1998; NUSBAUM, 2003; ØSTENSEN, 2004). Poucos estudos avaliam DS em doenças reumáticas.

A artrite reumatoide (AR) leva a um profundo impacto sobre os aspectos sexuais da vida do paciente (EHRLICH, 1993). A percentagem de pacientes com AR que apresentam problemas sexuais variou em vários estudos com 31 a 76% (BALDURSSON, 1979; FERGUSN, 1979; BROWN, 1987; BLAKE, 1988). Os principais fatores de problemas sexuais em pacientes com AR são: dificuldades no desempenho sexual (incapacidade sexual) e diminuição do desejo sexual.

A dor articular pode limitar determinadas posições sexuais, principalmente quando há comprometimento de joelhos e coxo-femural o que restringe os movimentos (YOSHINO, 1981; ELST, 1984; BLAKE, 1987; BHADARIA, 1995; KRAAIMAAT, 1996; HILL, 2003; ØSTENSEN, 2004; ABDEL-NASSER, 2006). A diminuição do desejo ocorre em 50% a 60% dos pacientes com AR, sendo causada tanto pela indisposição em participar do intercuro sexual por fadiga e/ou depressão (BLAKE, 1987; BHADARIA, 1995; KRAAIMAAT, 1996; ØSTENSEN, 2004) quanto pela aversão à interação sexual pelo medo antecipatório de sentir dor (ELST, 1984). Ambas determinam uma redução na frequência sexual em mais de 70% dos pacientes (BLAKE, 1987; BHADARIA, 1995; ØSTENSEN, 2004). Sabe-se que quanto

maior o nível da dor, depressão e incapacidade física, maiores os seus efeitos sobre a atividade sexual, independentemente do gênero (KRAAIMAAT, 1996).

Gordon *et al.* (GORDON, 1986) demonstraram que AR pode causar disfunção sexual, tais como impotência e diminuição da libido. Outros estudos atribuíram a problemas sexuais em AR às variáveis psicológicas, como depressão, imagem corporal alterada, e preocupação ao interesse do parceiro (CHANON, 1986; BLAKE, 1987; BLAKE, 1988; EHRLICH, 1993; FRONLICH, 2002; VAN LANKVELD, 2004).

Recentemente, Abdel-Nasser *et al.* (ABDEL-NASSER, 2006) estudaram 52 mulheres pacientes com AR. Eles encontraram que mais de 60% de pacientes com AR mulheres experimentaram graus variáveis de DS e diminuição do desejo sexual e satisfação. Dificuldades no desempenho sexual foram relacionadas a deficiência geral e envolvimento do quadril, enquanto a diminuição do desejo e satisfação foram influenciadas pela dor, idade, e depressão.

Pacientes com espondilite anquilosante (EA) podem ser vulneráveis a problemas sexuais criado por ambas as mudanças físicas da doença e seu sofrimento emocional (YIM, 2003; PIRILDAR 2004; OZGUL, 2006; DINCER, 2007). De acordo com estudo de Dincer *et al.* (DINCER, 2007), a taxa de incidência de DS é maior em homens com EA, quando comparados com controles saudáveis. Similarmente como observado em pacientes com artrite reumatoide, a DS em pacientes com EA foi associada com a depressão e pela mobilidade articular. Ozgul *et al.* (OZGUL, 2006) estudaram 101 pacientes com EA, e investigou o impacto da doença sobre a vida social. O nível de ansiedade destes pacientes era alto e estava associado com problemas sexuais.

Pacientes com síndrome de Sjögren (SS) tem uma alta prevalência de relações sexuais dolorosas devido à dispareunia (SKOPOULI, 1994; MULHERIN, 1997; SULLIVAN, 2003; FOX, 2005; HAGA, 2005), e o beijo pode ser difícil e desagradável devido à boca seca. Em um estudo, dispareunia estava presente em 61% dos pacientes com SS primária e 39% das mulheres no grupo controle. A secreta vaginal foi encontrada em 52% de pacientes e 33% dos controles (MARCHESONI, 1995). A DS nestes pacientes pode estar associada à secreta vaginal, causando dispareunia e dificuldade para ao beijar.

Em pacientes com esclerose sistêmica (ES) a disfunção erétil (DE) é comum, mas muitas vezes subestimada. A prevalência de DE na ES tem sido relatada, variando de 12 a 81% em diferentes estudos (LALLY, 1981; LALLY, 1988; SIMEON, 1994; HONG, 2004). Bhadauria *et al.* (BHADAURIA, 1995) determinou o envolvimento do trato genital feminino e suas consequências funcionais sobre aspectos menstruais e sexuais em ES. Eles descobriram que a secreta vaginal, ulcerações e dispareunia eram muito mais comuns na ES do que nos controles. Mais da metade dos doentes com ES relataram uma diminuição no número e na intensidade dos orgasmos, comparado com <20% de indivíduos controle.

Diminuição do desejo sexual foi identificada em estudo de ES, além de diminuição no número de intercursos sexuais e diminuição no número e na intensidade dos orgasmos dos pacientes. A participação da doença ficou bem evidente ao se constatar diminuição do número de intercursos sexuais mensais e do índice de satisfação sexual quando comparados ao ano anterior ao início da doença (NOWLIN, 1986; BHADAURIA, 1995, SAMPAIO-BARROS, 2000; GABRIELLI, 2009).

Pacientes com fibromialgia têm uma elevada prevalência de DS, no entanto, poucos estudos sobre função sexual nestes pacientes foram relatados (YUNUS, 2001; YUNUS, 2002; AYDIN, 2006). Aydin *et al.* (AYDIN, 2006) descobriu que de acordo com o índice de Função Sexual Feminina (FSFI), DS feminina foi encontrado em 26 dos 48 (54,2%) pacientes com fibromialgia e apenas 6 dos 38 (15,8%) controles, uma diferença significativa. O problema sexual mais comum foi desejo diminuído em pacientes e controles. Eles concluíram que a depressão é um dos transtornos emocionais comumente encontrados em mulheres com fibromialgia, a maioria possivelmente levando à disfunção sexual. A DS nestes pacientes esteve associada principalmente com depressão e manifestou-se com o desejo diminuído. No entanto, os sintomas característicos da doença, tais como dor generalizada, rigidez, fadiga e falta de sono, também pode contribuir para a ocorrência de disfunção sexual (YUNUS, 2001; YUNUS, 2002; AYDIN, 2006).

O LES, e mesmo a sua terapêutica, podem exercer um grande impacto na FS, interferindo não só em seu aspecto orgânico, mas também no psicológico (CURRY, 1994; ØSTENSEN, 2004; SILVA, 2009). Pacientes com LES podem perder o interesse sexual ou tornarem-se sexualmente inativos devido a um conceito equivocado sobre sua capacidade em participar do ato sexual por baixa autoestima e preocupações quanto à imagem corporal (ØSTENSEN, 2004). A depressão sabidamente associa-se à diminuição da libido e da habilidade em iniciar o intercurso sexual, dor durante o ato sexual, ausência de orgasmo, perda do prazer ou aversão ao intercurso sexual, levando à deterioração na qualidade do relacionamento sexual desses pacientes (GUEST, 2002; ABDO, 2003; NUSBAUM, 2003; SYMONDS, 2003; ABDO, 2007).

Pacientes com LES se tornam ansiosos sobre a capacidade de satisfazer o parceiro e com medo antecipatório de falhar, acabam evitando o intercursos sexual (YOSHINO, 1981). Além da depressão, ansiedade, fadiga, estresse que frequentemente acompanham estes pacientes, podendo contribuir sobremaneira na gênese da DS (YOHINO, 1981; NUSBAUM, 2003).

Apesar do impacto do LES na função sexual, pouco tem se estudado do ponto de vista reumatológico, ainda que esta seja prevalente em pacientes em idade fértil, período em que há maior atividade sexual.

O LES pode levar a DS de diversas formas. A fadiga que comumente ocorre em pacientes com LES é um dos principais determinantes para diminuição da saúde sexual e este sintoma ocorre principalmente quando a doença está ativa, mas também pode ocorrer no período de remissão da doença (CURRY, 1994). Depressão e ansiedade, que fazem parte do espectro do lúpus neuropsiquiátrico, exercem impacto negativo na sexualidade, na autoestima e na qualidade do relacionamento interpessoal. Por outro lado, mulheres com LES apresentam maior incidência de alterações ginecológicas, tais como irregularidade menstrual, endometriose e infecção vaginal, podendo interferir diretamente no funcionamento sexual (CURRY, 1994). Stein realizou um estudo com 120 pacientes com LES (114 mulheres) e demonstrou alta prevalência de problemas na FS, na fase aguda da doença, em pacientes antes sexualmente ativos (STEIN, 1986). Nessa avaliação, detectaram-se problemas leves na FS em 10% e graves em 4%, e que 20% tinham problemas com a autoimagem (STEIN, 1986).

Mulheres com LES apresentam maior taxa de abstinência sexual quando comparadas a controles (26% versus 4%, respectivamente), menor frequência de atividade sexual, diminuição na lubrificação vaginal, e menor ajuste sexual geral, além de apresentarem maior

índice de depressão (CURRY, 1994). Aumento no desconforto ou dor durante o intercurso sexual e dificuldade na penetração também foram identificados.

A DS pode ser atribuída também à atividade inflamatória da doença, já que esta é responsável por alterações físicas tais como artrite, anemia, vasculite ou envolvimento cardíaco e pulmonar, levando a um déficit da imagem corporal e fadiga. Além das alterações agudas provocadas diretamente pelo LES, as respectivas sequelas também podem provocar danos crônicos com repercussão sobre o intercurso sexual. A terapêutica per si também determina alterações no funcionamento sexual. Os glicocorticoides podem ser responsáveis diretos pela diminuição da libido, decorrentes de alterações hormonais, além de grandes mudanças físicas como a distribuição anômala da gordura corporal, aumento do peso, e o hirsutismo, conduzindo à alterações da imagem corporal e baixa autoestima (EHRlich, 1998; NUSBAUM, 2003).

Os reumatologistas ainda possuem pouco conhecimento quanto à avaliação da função sexual (NUSBAUM, 2003). Entretanto, recentemente a DS nos pacientes reumatológicos vem ganhando destaque frente à importância da atividade sexual na qualidade de vida destes, o que nos levou a rever este aspecto.

### **1.5.2 Contracepção**

Apesar da diminuição na função sexual, mulheres com LES iniciam a atividade sexual precocemente, e habitualmente sem utilização de métodos contraceptivos (BRITTO, 2000).

A contracepção é muito importante nas mulheres com LES, pois se a gravidez acontecer numa altura em que a doença está em atividade pode trazer riscos para a mãe e para o bebé. Além disso, alguns dos medicamentos utilizados para controlar a doença têm efeitos teratogênicos, podendo afetar diretamente o feto, por isso a contracepção eficaz e o planeamento da gestação faz-se necessários (KAUFMAN, 2008).

Nas mulheres com LES a escolha de um método contraceptivo deve ser individualizada para cada paciente e ajustar-se às particularidades da doença, levando em conta vários aspectos como, a efetividade do método, o risco de efeitos secundários, a fase da vida reprodutiva e crenças pessoais (ZIEMAN, 2010; ZIEMAN, 2011).

Os dados a respeito de que alguns métodos contraceptivos levam ao surgimento do LES são muito controversos. Ainda não está provado que contraceptivos orais (CO) contribuam para o surgimento do LES (SCHUR, 2010). Um estudo no Nurses Health Study (NHS) I verificou um risco de incidência de LES associado ao uso de COC (PETRI, 2005; SCHUR, 2011). No NHSII, este risco esteve associado ao uso de estrogênios exógenos, mantendo-se elevado por pelo menos 10 anos após a cessação (COSTENBADER, 2007). Estudos mais recentes relatam um risco de 50% de desenvolvimento de LES em mulheres que fazem uso desses métodos (SCHUR, 2010). Em face do exposto, dever-se-á evitar a prescrição de CO em mulheres com história familiar de LES, positividade de ANA e deficiência de complemento (SCHUR, 2010).

Em relação às exacerbações da doença, os dados mantêm-se também controversos. (COSTENBADER, 2007; CHABBERT-BUFFET, 2011). Em um estudo de Petri *et al.* (PETRI, 2005) verificou-se uma baixa associação entre uso atual ou passado de CO e exacerbações do LES. Em mulheres com LES, sem antecedentes de trombose ou títulos moderados a elevados de anticorpos antifosfolípide, que tomaram pílulas combinadas, as taxas de exacerbações também não foram significativamente diferentes daquelas às quais se administrou o placebo (SCHUR, 2010). Em estudo, Petri e Robinson (PETRI, 2005; SANCHEZ-GUERRERO, 2005) defendem que a CO não aumenta o risco de exacerbações, em doentes com LES, apesar de alguns estudos apoiarem esta ideia, (COSTENBADER, 2007; SAMMARITANO, 2007; SCHUR, 2010) outros demonstram um risco aumentado, (CHABBERT-BUFFET, 2011) mesmo na doença estabilizada. (INÊS, 2010). No ensaio clínico CO-SELENA envolvendo 183 mulheres com LES, inativo ou ativo-estável, não mostrou um risco significativamente maior de exacerbação da doença (PETRI, 2005).

Embora estudos recentes, considerem as pílulas com baixas doses de estrogênios seguras para a maioria das mulheres com LES, (SCHUR, 2007; BORBA, 2008), sobretudo para as pacientes com a doença inativa, estável, ou com atividade leve a moderada e bem controlada, com baixo risco de trombose e sem positividade para anticorpos aFL, (PETRI, 2005; SCHUR, 2010) nas pacientes com LES é mais segura outra alternativa de contracepção, que seja também eficaz. (FERNÁNDEZ-ESPARTERO, 2009; CHABBERT-BUFFET, 2011) Não existem dados conclusivos acerca da segurança da CO no LES grave e ativo, (SCHUR, 2010), contudo, vários autores consideram os seus benefícios superiores aos potenciais riscos de desenvolvimento de uma gravidez. (PETRI, 2005; KHAMASHTA, 2006; PETRI, 2007; INES, 2010) O uso de CO por pacientes com nefrite lúpica (NL), contribuem ao risco de

exacerbação renal (PETRI, 2005; SCHUR, 2010). Taxas de exacerbação de 35% e 0%, em pacientes com LES associado à NL, às quais foram administradas CO e minipílulas respectivamente, foram reportadas (PETRI, 2005).

Nas mulheres com LES que fazem uso CO, há um aumento no risco de trombose. Por isso, a preocupação relativa à sua administração nestas pacientes é ainda maior, já que a própria doença aumenta esse risco (CHABBERT-BUFFET, 2011), que, por sua vez, é ainda mais elevado, quando coexiste uma associação de LES e síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) secundário. (CERVERA, 2006; PETRI, 2007; SCHUR, 2007; BORBA, 2008; INES, 2010; MARTIN, 2010; SCHUR, 2010). A OMS desaconselha o uso de CO, ou qualquer tipo de contracepção hormonal, em mulheres com episódio prévio de Tromboembolismo Venoso (TEV) (MARTIN, 2010). As principais preocupações associadas à utilização de formulações mesmo com baixas doses de estrogênios são a ocorrência de exacerbações da doença e de trombose arterial ou venosa. (CHABBERT-BUFFET, 2011)

Ainda assim, nas mulheres com LES, a utilização de CO acrescenta benefícios na gestão da endometriose, menstruações irregulares, menorragias, metrorragias, além da prevenção da osteoporose. (PETRI, 2005; PETRI, 2007)

O uso de minipílulas (progestinas em baixas doses) é ligeiramente menos efetivo que a CO (CHABBERT-BUFFET, 2011), sendo que sua maior efetividade consegue-se com a administração diária, sempre no mesmo horário (GRIFFITHS, 2005; ZIEMAN, 2010) e está relacionado à dose (CHABBERT-BUFFET, 2011). Costenbader *et al.* (COSTENBADER, 2007) mencionam o seu possível efeito protetor no desenvolvimento de LES. Diversos estudos com as minipílulas não demonstram aumento do risco de exacerbação do LES (BORBA, 2008; SCHUR, 2010; CHABBERT-BUFFET, 2011) Habitualmente, é evitado o uso das

minipílulas devido os efeitos colaterais que provocam (SCHUR, 2010; CHABBERT-BUFFET, 2011), dentre eles: sensibilidade mamária, amenorreia e alterações de humor (PETRI, 2007).

A maioria dos estudos apoia que o risco de trombose com a administração de minipílulas em baixas doses é menor, ou até mesmo nulo quando comparados à CO.

As minipílulas são uma excelente alternativa, bem tolerada e largamente utilizada por pacientes com LES (FERNÁNDEZ-ESPARTERO, 2009).

Já o contraceptivo injetável Acetato de Medroxiprogesterona (DMPA) é um método efetivo e conveniente (ZIEMAN, 2010), com taxas de insucesso inferiores a 1%. É geralmente aconselhado para mulheres com menor grau de adesão aos métodos contraceptivos, sendo administrado por via intramuscular, trimestralmente (CHABBERT-BUFFET, 2011). Este apresenta possíveis efeitos indesejáveis (BORBA, 2008) como: sangramento vaginal ou coágulos de sangramento irregular e prolongado e amenorreia (relatada em mais de 50% dos casos) após um ano de uso, porém, com a sua suspensão, é expectável que os ciclos regressem em aproximadamente 6 meses (ZIEMAN, 2010).

Nas mulheres com LES a sua utilização em longo prazo é desaconselhado, já que a FDA descreve uma duplicação no risco de osteoporose, particularmente nas mulheres com uso concomitante de corticosteroides. (PETRI, 2007)

Para algumas mulheres com LES, é recomendado o uso de implantes de progestina, sendo este inserido na parte interna do braço, cuja eficácia se inicia em 24 horas, prolongando-se a mais de três anos (ZIEMAN, 2010). O único efeito colateral relatado é um sangramento irregular. Segundo Chabbert-Buffet *et al.* (CHABBERT-BUFFET, 2011) esta é uma

alternativa segura nas mulheres com LES, pois parece ter a mesma tolerância vascular que as progestinas orais.

O dispositivo intrauterino (DIU) é um bom método para mulheres que não querem, ou não podem fazer uso de estrogênios (82). A maioria dos estudos não relatam maiores taxas de exacerbação do LES (SCHUR, 2010). Todavia, Petri (PETRI, 2007) relatou um caso de exacerbação da doença após a sua colocação, que remitiu apenas quando retirado.

O DIU de cobre (dispositivo não hormonal) tem uma eficácia prolongada. No primeiro ano de uso, a taxa de gravidez é inferior a 1% (ZIEMAN, 2010). Relatam-se casos de catamênios prolongados e dolorosos, o seu uso em mulheres com LES tem sido contestado devido ao risco elevado de infecção (CHABBERT-BUFFET, 2011). Já o DIU de Levonorgestrel tem eficácia por mais de 5 anos. Reduz o sangramento e a dismenorreia (INES, 2010; ZIEMAN, 2010; YAZDANY, 2011) e parece estar associado a menor risco de infecção e osteoporose (CHABBERT-BUFFET, 2011), e pode causar amenorreia reversível. Este é geralmente indicado nas mulheres com LES que fazem uso de anticoagulantes (ZIEMAN, 2010).

Embora a maioria dos especialistas defendam que os DIU disponíveis não conferem risco aumentado de infecção (tubária e/ou uterina), infertilidade e gravidez ectópica (KHAMASHTA, 2006, CULWELL, 2009; ZIEMAN, 2010), no que toca ao risco de infecção Schur *et al.* (SCHUR, 2010) enfatizam esta possibilidade, devido a casos reportados na literatura (INES, 2010; SCHUR, 2010). Para alguns especialistas esta parece ser a escolha anticoncepcional mais segura e eficaz para a maioria das mulheres com LES, mas as candidatas apropriadas são aquelas com um só parceiro sexual (SCHUR, 2007, ZIEMAN, 2010) e às quais se administram baixas doses de corticosteroides.

O preservativo, diafragma e o anel vaginal são métodos de barreira (ZIEMAN, 2010) seguros para todas as mulheres com LES, pois conferem proteção contra as doenças sexualmente transmissíveis (DST) ou evitam gravidez. Todavia, eles apresentam menor efetividade que o DIU ou o CO (ZIEMAN, 2010). A esterilização pode constituir uma opção na mulher com LES que não quer ou não pode voltar a engravidar.

## **2. OBJETIVOS**

### ***2.1 Objetivo Geral***

2.1.1 Avaliar a saúde reprodutiva em mulheres com LES.

### ***2.2 Objetivos Específicos***

2.2.1 Avaliar saúde reprodutiva em:

- Mulheres com LES
- Mulheres sadias não aparentadas, sem histórico de doença autoimune.

2.2.2 Correlacionar saúde reprodutiva com:

- Transtornos do humor
- Imagem corporal
- Fadiga
- Qualidade de vida

### **3. PACIENTES E MÉTODOS**

#### ***3.1 Tipo de estudo***

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

#### ***3.2 Seleção dos Pacientes***

Foram selecionados 300 mulheres consecutivas com LES, acompanhados no ambulatório de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP cujas manifestações clínicas e laboratoriais foram rotineiramente estudadas de acordo com protocolo já estabelecido.

##### ***3.2.1 Critérios de Inclusão***

1. Foram incluídos mulheres com diagnóstico de LES segundo os critérios estabelecidos pelo ACR (HOCHBERG, 1997) e acompanhadas rotineiramente nos ambulatórios de Reumatologia da UNICAMP
2. Mulheres com idade  $\geq 14$  anos
3. Mulheres que tinham, no mínimo, 6 meses de acompanhamento nos ambulatórios de Reumatologia da UNICAMP

##### ***3.2.2 Critérios de Exclusão***

1. Mulheres que não concordaram em participar da pesquisa
2. Mulheres que não preencheram todos os questionários

### ***3.3 Seleção das mulheres sadias não aparentados***

O grupo controle foi constituído por 300 mulheres sadias com idade semelhante ao grupo de pacientes com LES (podendo variar para  $\pm 1$  ano para cada paciente). Essas mulheres pertenciam à mesma região geográfica (Campinas e região), sendo estes amigos de pacientes e pesquisadores e profissionais do hospital de clínicas (HC). Foram excluídas mulheres com doenças autoimune e antecedentes familiares de doença autoimune.

### ***3.4 Termo de consentimento livre e esclarecido***

Todos os pacientes e controles foram previamente informados e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) - UNICAMP (nº617/2009).

### ***3.5 Análise clínica-laboratorial***

Manifestações progressas foram analisadas através da revisão do prontuário médico. Foram analisadas as seguintes manifestações clínicas, laboratoriais e de tratamento: presença de adinamia; emagrecimento ( $> 4$  kg); febre ( $\geq 37,8^\circ$  C); artrite (não erosiva em duas ou mais articulações periféricas, vista pelo médico); necrose asséptica (documentada em pacientes sintomáticos 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, elevadas e circulares, com a presença de escamas queratóides aderidas); alopecia; úlcera oral e/ou nasal (ulceração oral e/ou em nasofaringe, geralmente dolorosa, observadas por médico); fotosensibilidade (*rash* cutâneo resultado da exposição à luz solar, relatado na história clínica ou

observada por médico); nefrite (definida pela presença de proteinúria maior que 0,5 g/l em 24 horas, aumento progressivo de creatinina sérica ou ainda alterações histopatológicas quando compatíveis com nefrite lúpica, segundo critérios da Organização Mundial de Saúde); hipertensão arterial (níveis pressóricos maiores que recomendados para a idade); síndrome nefrótica (proteinúria maior que 3 g/l em 24 horas); serosite (presença de pleurite, pericardite ou ambas documentada no exame clínico e por imagem); outras manifestações pulmonares como hipertensão pulmonar, pneumonite e hemorragia pulmonar; outras manifestações cardíacas como miocardite, endocardite própria do LES e infarto do miocárdio; miopatia (revelada por fraqueza muscular, alterações enzimáticas, alterações da biópsia muscular e /ou da eletromiografia).

Outros fatores avaliados foram: envolvimento intestinal, hepático, e do sistema retículo-endotelial, 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/mm<sup>3</sup>); linfopenia (<1500 células/mm<sup>3</sup>); anemia hemolítica (Bilirrubinemia indireta, LDH elevada, Coombs direto positivo); trombocitopenia (< 100000 células/mm<sup>3</sup>); FAN (por imunofluorescência indireta, positivo em títulos maiores que 1/80); anticorpo anti-dsDNA (por imunofluorescência indireta com *Crithidia luciliae* como substrato) (HARRIS,1987); Anticorpos contra antígenos extraídos do núcleo (ENA), incluindo Ro (SSA), La (SSB) e Sm foram detectados por um método padronizado de ELISA (ORG 506 ENA screen- ORGENTEC Diagnostika GmbH). Toda investigação clínica foi realizada por

um reumatologista capacitado. Anticorpos anticardiolipina (aCL) dos isotipos IgG e IgM foram dosados também por técnica de ELISA; o anticoagulante lúpico (LA) foi detectado por ensaios de coagulação em plasma livre de plaquetas obtido por dupla centrifugação, seguindo as recomendações do subcomitê em Lando Comitê Científico de Padronização da Sociedade Internacional de Trombose e Homeostase (BRANDT, 1995).

### ***3.6 Análise de atividade de doença e dano***

A atividade da doença foi avaliada pelo *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI), este consiste de 24 itens e a pontuação pode variar de 0 a 105 pontos, a doença foi considerada ativa quando a somatória de pontos do SLEDAI foi igual e/ou superior a três pontos (BOMBARDIER, 1992; YEE, 2011). O dano cumulativo foi avaliado através de um questionário especificamente desenvolvido para este fim, o *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index* (SLICC/ACR-DI) (GLADMAN, 1997). O SLICC consiste em 38 itens e a pontuação pode variar de 0 a 47 pontos. Foi considerada a presença de dano se a pontuação foi igual e/ou superior a 1.

### ***3.7 Avaliação da saúde reprodutiva***

O Short Personal Experiences Questionnaire (SPEQ) validado internacionalmente e adaptado para a língua portuguesa, foi autorrespondido por todas as mulheres para avaliação da saúde reprodutiva (DENNERSTEIN, 2002; VALADARES, 2010). Esse questionário tem a vantagem de ser conciso (nove itens), ter um escore com ponto de corte de 7 ou inferior e distingue com 79% de especificidade e sensibilidade as mulheres com disfunção sexual. É composto por nove questões que abordam libido, responsividade sexual, frequência de

atividades sexuais, sentimentos pelo parceiro, dificuldades sexuais do parceiro e dor durante a penetração. As variáveis 'prazer nas atividades sexuais', 'excitação' e 'orgasmo' foram graduadas de 1 a 6, em que 1 refletia a ausência e 6, o máximo. A frequência de atividades sexuais e a libido foram graduadas de 1 a 5, em que 1 = nunca, 2 = menos do que 1 vez por semana, 3 = 1 a duas vezes por semana, 4 = várias vezes por semana e, 5 = 1 vez por dia ou mais. A dispareunia foi definida como presença de dor na relação sexual e graduada de 1 a 6, em que 1 significava ausência de dor e 6, dor máxima. Avaliou-se a satisfação pelo parceiro como amante e paixão pelo parceiro (graduadas de 1 a 6, quanto maior o número, maior o sentimento), presença de problemas sexuais do parceiro (graduado de 1 a 6, quanto maior o número maior o problema). Questões como, idade atual, estado civil, profissão, número de abortos e filhos, uso de métodos contraceptivos, menstruação, e avaliação da qualidade de vida global, também são englobados neste questionário.

### ***3.8 Avaliação da qualidade de vida***

Para avaliação da qualidade de vida, as pacientes preencheram a versão brasileira do Questionário de Qualidade de Vida SF-36 (CICONELLI, 1999). Este Instrumento avalia a percepção dos indivíduos quanto ao seu próprio estado de saúde e contempla os aspectos mais representativos da saúde. Foi utilizado também um questionário para coleta de dados sócio demográficos.

O SF-36 é um questionário multidimensional formado por 36 itens, englobados em oito escalas ou componentes: capacidade funcional (dez itens), aspectos físicos (quatro itens), dor (dois itens), estado geral de saúde (cinco itens), vitalidade (quatro itens), aspectos sociais (dois itens), aspectos emocionais (três itens), saúde mental (cinco itens) e mais uma questão de

avaliação comparativa entre as condições de saúde atual e de um ano atrás. Avalia tanto aspectos negativos de saúde (doença ou enfermidade), como aspectos positivos (bem-estar). Os dados foram avaliados a partir da transformação das respostas em escores escala de 0 a 100, de cada componente, não havendo um único valor que resuma toda a avaliação, resultando em um estado geral de saúde melhor ou pior.

### ***3.9 Avaliação dos transtornos de humor***

Todas as mulheres (pacientes e controles) completaram os Inventários de Ansiedade (BAI) (BECK, 1988; CUNHA, 2001) e Depressão de Beck (BDI) (BECK, 1961; CUNHA, 2001). Para pacientes menores de 16 anos foi aplicado o Inventário de Depressão Infantil (CDI) (Kovacs, 1985; Cunha, 2001). Essas escalas consistem em 21 itens, cada um descrevendo um sintoma comum a ansiedade/ depressão. A entrevistada foi convidado a avaliar o quanto ela foi incomodada por cada sintoma durante o mês anterior a do preenchimento em uma escala de 4 pontos variando de 0 a 3. Os itens foram somados para obter uma pontuação total que pode variar de 0 a 63. Os valores de corte utilizados para o BAI são: 0-7: não/nível mínimo de ansiedade; 15/08: ansiedade leve; 16-25: ansiedade moderada; 26-63: ansiedade severa, e para o BDI: 0-13: sem depressão/mínimo; 14-19: depressão leve; 20-28: depressão moderada e 29-63: depressão severa. No caso do CDI, o valor de corte é 17. Acima deste valor é considerado depressão.

### ***3.10 Avaliação imagem corporal***

Para avaliar os padrões de imagem corporal, utilizamos o questionário Body Checking Questionnaire (BCQ) validado em português (CAMPANA, 2009). Este questionário foi criado

para avaliar a frequência de comportamento de checagem do corpo, este é composto por 12 itens, cujas respostas variam de nunca a muito frequentemente, numa escala tipo Likert de 5 pontos. Quanto maior a soma dos itens da escala, mais severo é o padrão de checagem do corpo.

### ***3.11 Avaliação fadiga***

O instrumento utilizado para avaliar a fadiga foi o Fatigue Severity Scale (Escala da Intensidade da Fadiga, FSS) de Krupp, LaRocca, Muijt-Nash, e Steinberg (1989) na versão de Investigação de Pereira e Duarte (2006). Trata-se de uma escala de auto relato, usada para medir a percepção do nível da fadiga em diversas situações do quotidiano (funcionamento físico, exercício, trabalho, família ou vida social), ao mesmo tempo que permite avaliar a fadiga em várias doenças (como na depressão, esclerose múltipla e lúpus eritematoso sistêmico). A escala apresenta-se sobre a forma de um questionário de 9 questões que fornece uma grande quantidade de informação clínica sobre a gravidade dos sintomas de fadiga.

O questionário aborda como os sintomas da fadiga se relacionam como funcionamento físico, o exercício, o trabalho, vida social e familiar. A classificação é registrada numa escala de Likert de 1 (discordo fortemente com a afirmação) a 7 (concorda com a afirmação), devendo o paciente escolher a afirmação que se melhor se adequa em relação à forma como se tem sentido durante a última semana. O resultado global é obtido pela soma das respostas aos itens a dividir por nove (média).

### ***3.12 Análise Estatística***

As diferentes frequências foram analisadas pelo teste de Qui quadrado. A correção de Yates e o teste exato de Fischer foram utilizados quando necessário. As variáveis não numéricas foram avaliadas por testes não paramétricos apropriados, a depender das características das variáveis obtidas no estudo. Realizamos análises estatísticas preliminares com as primeiros 100 mulheres, para determinar o número de pacientes e controles necessários para obter um poder estatístico de 80 a 90%. Para todas as análises,  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Capítulo 1 Associações da saúde reprodutiva de mulheres com LES versus controles

#### 4.1.1 Dados demográficos

Das 300 pacientes selecionadas, incluímos 268 mulheres com média de idade  $35,9 \pm 10,8$  anos (intervalo 14-65). Trinta e duas pacientes foram excluídas, por não aceitarem preencher todos os questionários. O grupo controle foi constituído por 132 mulheres com média de idade  $33,7 \pm 10,8$  anos (intervalo 16-58), 168 mulheres controles foram exclusas por não preencherem corretamente todos os questionários (Figura 1). No momento de inclusão no estudo, o grupo de pacientes foi formado em sua maioria por mulheres casadas, entretanto observamos diferenças significativas entre mulheres viúvas e separadas quando comparadas ao grupo controle (10,44% versus 3,79%, respectivamente).

Os percentuais de classe socioeconômica C ou D e a realização de atividade profissional foram semelhantes entre os grupos, assim como o número de mulheres tabagistas (Tabela 1).

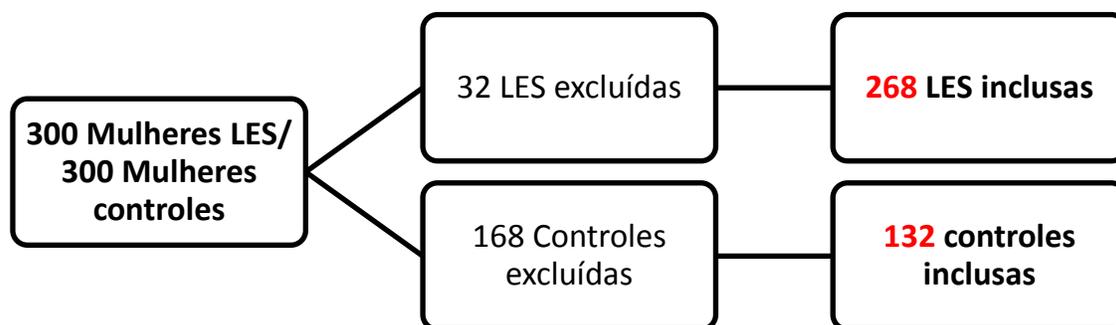


Figura 1: Grupo de estudo- mulheres com LES e mulheres controles

Tabela 1: Dados demográficos e socioeconômicos culturais de mulheres com LES *versus* controles

Variáveis	LES (n=268)	Controles (n=132)	p
<i>Dados demográficos e socioeconômicos culturais</i>			
Idade atual (anos)	35,9±10,8	33,8±10,8	0,11
≤ 18 anos	9 (3,4%)	1 (0,7%)	0,16
19-39 anos	162 (60,4%)	89 (67,5%)	0,13
≥ 40 anos	97 (36,2%)	42 (31,8%)	0,3
Solteira	73 (27,2%)	65 (49,2%)	0,1
Casada	152 (56,7%)	61 (46,2%)	0,04*
Viúva	15 (5,6%)	1 (0,7%)	0,02*
Separada/Divorciada	28 (10,4%)	5 (3,7%)	0,02*
Classe econômica C ou D	201 (75%)	95 (71,9%)	0,51
Atividade profissional	135 (50,3%)	107 (81,0%)	0,2
Tabagismo	31 (11,5%)	13 (9,8%)	0,6

\*  $p \leq 0,05$

#### 4.1.2 Avaliação saúde reprodutiva

Disfunção sexual (presença de redução do desejo, excitação, lubrificação vaginal e/ou desempenho e/ou anorgasmia) e insatisfação com a vida sexual foram relatadas em 144 (80,9%) das pacientes com LES *versus* 20 (20,41%) dos controles ( $p=0,01$ ). Os percentuais de reduções de lubrificação vaginal e desempenho no ato sexual, assim como anorgasmia foram

semelhantes entre os grupos ( $p>0,05$ ). Não houve diferença estatística entre idade da primeira atividade sexual, número de atividades sexuais e de parceiros no último mês nos dois grupos estudados ( $p>0,05$ ) (Tabela 2).

Tabela 2: Dados função sexual de mulheres com LES *versus* controles

Variáveis	LES (n=185)	Controles (n=101)	P
<i>Função Sexual</i>			
Atividade sexual	185 (69%)	101 (72,5%)	0,1
Atividade sexual último mês	178 (92,2%)	98 (97%)	0,7
Número atividade sexual último mês	1,18±1,41	2,01±1,22	0,1
Número parceiros último mês (média (min-max))	1 (1-2)	1 (1-1)	0,1
Disfunção sexual	144/178 (80,9%)	20/98 (20,4%)	0,01*
Desejo reduzido	140/178 (78,6%)	34/98 (34,6%)	0,01*
Excitação reduzida	144/178 (80,9%)	16/98 (16,3%)	0,01*
Lubrificação reduzida	93/178 (52,2%)	25/98 (25,5%)	0,1
Anorgasmia	86/178 (48,3%)	23/98 (23,4%)	0,3
Insatisfação com a vida sexual	119/178 (66,8%)	16/98 (16,3%)	0,01*

\*  $p\leq 0,05$

O uso de métodos contraceptivos orais (combinado ou progestágenos) foi menor significativamente em mulheres com LES em relação a controles (16,79% *versus* 51,51%

respectivamente,  $p=0,001$ ), 132 (49,25%) das pacientes versus 20 (15,15%) controles não faziam uso de nenhum método contraceptivo,  $p=0,01$ . Irregularidade de duração e/ou intervalo do ciclo menstrual e amenorreia foram similares entre mulheres com LES e controles (50,75% versus 26,51%, e 27,98% versus 8,33% respectivamente,  $p<0,05$ ) (Tabela 3). Cento e noventa pacientes (70,9%) e 67 controles (50,76%) relataram já ter engravidado pelo menos uma vez, e a média de filhos foi semelhante em ambos os grupos.

Tabela 3: Dados contracepção e ciclo menstrual de mulheres com LES *versus* controles

Variáveis	LES (n=268)	Controles (n=132)	P
<b>Contracepção</b>			
Contraceptivo oral	45 (16,7%)	68 (51,5%)	0,01*
DIU	13 (4,8%)	3 (2,2%)	0,2
Preservativo	47 (15,5%)	31 (23,4%)	0,1
Coito interrompido	8 (2,9%)	3 (2,2%)	0,6
Laqueadura/Histerectomia	23 (8,5%)	7 (5,3%)	0,2
Nenhum método	132 (49,2%)	20 (15,1%)	0,01*
<b>Ciclo Menstrual</b>			
Irregularidades menstrual	136 (50,7%)	35 (26,5%)	0,02*
Amenorreia	75 (27,9%)*	11 (8,3%)	0,04*
Gravidez em algum momento	190 (70,9%)	67 (50,7%)	0,1

\*  $p\leq 0,05$

#### 4.1.3 Avaliação de sintomas associados à saúde reprodutiva

A presença de transtornos do humor, imagem corporal negativa, fadiga e baixa qualidade de vida, foram estatisticamente significantes quando comparados os grupos. Ansiedade foi identificada em 163 (60,82%) mulheres com LES e em 21 (15,91%) mulheres controles ( $p=0,01$ ). Depressão foi observada em 88 (32,83%) pacientes com LES. Presença de fadiga foi identificada em 58% das pacientes com LES e em 23% das controles ( $p<0,05$ ). Mulheres com LES apresentaram maiores índices de imagem corporal negativa e baixa qualidade de vida ( $p<0,05$ ) (Tabela4).

Tabela 4: Dados de sintomas associados à saúde reprodutiva de mulheres com LES *versus* controles

Variáveis	LES (n=268)	Controles (n=132)	P
Ansiedade	163 (60,8%)	21 (15,9%)	0,01*
Depressão	88 (32,8)	11 (8,3%)	0,01*
Imagem corporal negativa	166 (61,9%)	29 (21,9%)	0,02*
Fadiga	157 (58,5%)	31 (23,4%)	0,01*
Baixa qualidade de vida	169 (63%)	27 (20,4%)	0,03*

\*  $p\leq 0,05$

## ***4.2 Capítulo 2 Associações da saúde reprodutiva entre pacientes com LES***

### *4.2.1 Dados demográficos*

Cento e setenta e oito pacientes com LES, que relataram atividade sexual no último mês foram incluídas. Os grupos foram divididos em mulheres com e sem disfunção sexual de acordo com a análise dos dados. O grupo de pacientes com disfunção sexual foi formado por 144 mulheres com média de idade  $33,9 \pm 8,93$  anos (intervalo 18-58). Trinta e quatro pacientes pertenciam ao grupo de mulheres sem disfunção sexual e a média de idade nesse grupo foi de  $36,7 \pm 9,23$  anos (intervalo 20-58). O número de mulheres casadas foi maior nos dois grupos, não havendo diferença significativa.

Houve diferença estatisticamente significativa em relação aos percentuais de classe socioeconômica C ou D entre os grupos, sendo que a maioria pertencente a estes grupos eram mulheres com disfunção sexual (69,44% *versus* 32,35%), a realização de atividade profissional, assim como o número de mulheres tabagistas foram semelhantes entre os grupos (Tabela 5).

Tabela 5: Dados demográficos e socioeconômico culturais de pacientes com disfunção sexual *versus* sem disfunção sexual

Variáveis	LES com disfunção sexual (n=144)	LES sem disfunção sexual (n=34)	p
<i>Dados demográficos e socioeconômicos culturais</i>			
Idade atual (anos)	33,97±8,93	36,76±9,23	0,1
≤ 18 anos	2 (1,4%)	0	0,35
19-39 anos	103 (71,5%)	20 (58,8%)	0,14
≥ 40 anos	39 (27,1%)	14 (41,2%)	0,11
Solteira	21 (14,5%)	2 (5,8%)	0,17
Casada	114(79,1%)	29 (85,2%)	0,41
Viúva	4 (2,7%)	1(2,9%)	1
Separada/Divorciada	5 (3,4%)	2 (5,8%)	0,5
Classe econômica C ou D	100 (69,4%)	11 (32,3%)	0,02*
Atividade profissional	67 (46,5%)	21 (61,7%)	0,1
Tabagismo	17 (11,8%)	3 (8,8%)	0,62

\* p≤0,05

#### 4.2.2 Avaliação saúde reprodutiva

Não houve diferença estatística entre presença de atividade sexual no último mês bem como o número de atividades 142 (98,61%) *versus* 33 (97,06%), p=0,52 e 1±0,92 e 1,82±1,71

respectivamente. O número de parceiros no último mês foi semelhante nos dois grupos estudados ( $p>0,05$ ) (Tabela 6).

Tabela 6: Dados função sexual de pacientes com disfunção sexual *versus* sem disfunção sexual

Variáveis	LES com disfunção sexual (n=144)	LES sem disfunção sexual (n=34)	P
<i>Função Sexual</i>			
Atividade sexual último mês	142 (98,61%)	33 (97,06%)	0,52
Número atividade sexual último mês	1±0,92	1,82±1,71	0,13
Número parceiros último mês	1 (1-2)	1 (1-1)	1

\*  $p\leq 0,05$

O uso de métodos contraceptivos orais (combinado ou progestágenos) foi semelhante em mulheres com LES com e sem disfunção sexual ( $p=0,8$ ). Pacientes com disfunção sexual apresentaram maior prevalência de irregularidade de duração e/ou intervalo do ciclo menstrual quando comparadas aquelas sem disfunção sexual, (58,33% *versus* 32,35%,  $p=0,006$ ) (Tabela 7). Cento e sete mulheres com disfunção sexual (74,3%) e 29 sem disfunção (85,3%) relataram já ter engravidado pelo menos uma vez, e a média de filhos foi semelhante em ambos os grupos ( $p=0,17$ ).

Tabela 7: Dados contracepção e ciclo menstrual de pacientes com disfunção sexual *versus* sem disfunção sexual

Variáveis	LES com disfunção sexual (n=144)	LES sem disfunção sexual (n=34)	P
<b>Contracepção</b>			
Contraceptivo oral	32 (22,2%)	8(23,5%)	0,8
DIU	9 (6,2%)	1 (2,9%)	0,45
Preservativo	27 (18,7%)	2 (5,8%)	0,06
Coito interrompido	7 (4,8%)	0	0,08
Laqueadura/Histerectomia	14 (9,7%)	7 (20,5%)	0,07
Nenhum método	55 (38,1%)	16 (47%)	0,34
<b>Ciclo Menstrual</b>			
Irregularidades menstrual	84 (58,3%)	11 (32,3%)	0,006*
Amenorreia	40 (27,7%)	15 (44,1%)	0,06
Gravidez em algum momento	107 (74,3%)	29 (85,2%)	0,17

\* p<0,05

#### 4.2.3 Avaliação de sintomas associados à disfunção sexual

Os níveis de ansiedade foram estatisticamente significativos em pacientes com e sem disfunção sexual (54,16% *versus* 23,52% respectivamente, p=0,01), não observamos diferenças em relação a sintomas depressivos, ou a piora da imagem corporal nos dois grupos (p=0,06 e p=0,28 respectivamente).

Presença de fadiga e baixa qualidade de vida foram significativamente mais elevadas em mulheres que apresentavam disfunção sexual ( $p < 0,05$ ).

Tabela 8: Dados de sintomas associados à saúde reprodutiva de pacientes com disfunção sexual *versus* sem disfunção sexual

<b>Variáveis</b>	<b>LES com disfunção sexual (n=144)</b>	<b>LES sem disfunção sexual (n=34)</b>	<b>P</b>
Ansiedade	78 (54,1%)	8 (23,5%)	0,001*
Depressão	40 (27,7%)	15 (44,1%)	0,06
Imagem corporal negativa	92 (63,8%)	25 (73,5%)	0,28
Fadiga	97 (67,3%)	5 (14,7%)	0,001*
Baixa qualidade de vida	117(81,2%)	9 (26,4%)	0,002*

\*  $p \leq 0,05$

#### 4.2.4 Avaliação de disfunção sexual *versus* atividade e dano da doença

A Tabela 9 inclui atividade e dano cumulativo de mulheres com LES com disfunção *versus* sem disfunção sexual. As medianas do SLEDAI [2 (0-18) *versus* 2 (0-14)], e SLICC/ACR-DI [1 (0-4) *versus* 1 (0-3)] foram similares nas pacientes com LES com disfunção sexual comparadas aos que tinham função sexual normal, assim como as frequências de SLEDAI  $> 3$  e SLICC/ACR-DI  $> 1$  ( $P > 0,05$ ).

Tabela 9: Atividade e dano da doença de mulheres com e sem disfunção sexual

<b>Variáveis</b>	<b>LES com disfunção sexual (n=144)</b>	<b>LES sem disfunção sexual (n=34)</b>
<i>Atividade e dano cumulativo do LES</i>		
SLEDAI	2 (0-18)	2 (0-14)
SLEDAI>3	42 (29,1%)	9 (26,4%)
SLICC/ACR	1 (0-4)	1 (0-3)
SLICC/ACR>1	39 (27%)	4 (11,7%)

## **5. DISCUSSÃO**

O LES pode interferir na saúde reprodutiva por fatores relacionados à própria doença ou ao tratamento (ØSTENSEN, 2004; TRISTANO, 2009). Dor, rigidez matinal, edema de articulações e fadiga podem tanto levar à diminuição do interesse sexual quanto dificultar o ato sexual. Além disso, a baixa autoestima, ansiedade e depressão e a imagem negativa do corpo, que comumente afetam esses pacientes, são fatores psicológicos relevantes (ROTHSCHILD, 2000; CLAYTON, 2008; LEE, 2010).

Este estudo fornece documentação retrospectiva de saúde reprodutiva em mulheres com LES em comparação à população em geral.

### **5.1 Sexualidade**

A sexualidade tem sido descrita como parte integrante do ser humano, e é associada com a qualidade de vida. Sexualidade é um aspecto complexo da vida do ser humano e é mais do que apenas o ato sexual (PRADY, 1998). O funcionamento sexual normal consiste em atividade sexual com passagem pelas fases de excitação ao relaxamento sem problemas, e com uma sensação de prazer, e satisfação (PRADY, 1998; WELLS, 2000). A sexualidade e sua expressão são importantes para a saúde de indivíduos doentes e, portanto, uma parte crucial para auto identidade destes (PITTS, 1996).

Avaliando a situação conjugal de mulheres com LES, os resultados se assemelharam aos do estudo de Martins (2007), em que apenas 59,1% das participantes tinham companheiro. De modo semelhante, na pesquisa de Santos (SANTOS, 2009) 55,3% das mulheres com LES tinham companheiro e 44,7% eram solteiras, separadas ou viúvas. No estudo de Zheng *et al.*

(ZHENG, 2009), empreendido na China, 87% dos sujeitos com LES eram mulheres, 72,3% das quais eram casadas e com idade média de 32,96 ( $\pm$  10,99) anos.

O impacto do LES no funcionamento sexual tem sido pouco estudado, no entanto, observamos que a sexualidade em mulheres com LES está afetada quando comparadas a controles. Em nosso estudo, quando comparadas aos controles, pacientes com LES tiveram uma taxa significativamente maior de disfunção sexual, menor frequência de desejo sexual, e excitação diminuída, e maior insatisfação em relação à vida sexual ( $p < 0,05$ ). No entanto, lubrificação reduzida e anorgasmia foram semelhante entre os grupos, semelhante aos encontrados em outro estudo (ROTHSCHILD, 2000; ØSTENSEN, 2004). Curry *et al.* (CURRY, 1994) descobriram que, quando comparados com os controles, pacientes com LES tiveram uma taxa significativamente maior de abstenção, uma menor frequência de atividade sexual entre as sexualmente ativa, lubrificação vaginal diminuída, mais pobre ajustamento sexual geral, e mais depressão. Maior desconforto vaginal ou dor durante a relação sexual e dificuldade na penetração devido ao aperto vaginal também foram encontrado. No entanto, o desejo sexual, motivação, subjetiva excitação, orgasmo e satisfação não eram piores, quando comparados com os controles.

A prevalência da DS em mulheres é elevada quando da avaliação de diminuição da libido, distúrbios do orgasmo, falta de lubrificação vaginal e dor durante o intercurso sexual (ABDO, 2003). A DS não compromete apenas a satisfação sexual, mas também a satisfação de vida global, determinando uma menor qualidade de vida, baixa autoestima, transtornos do humor e prejuízos na relação interpessoal e com o parceiro (GUEST, 2002; SYMONDS, 2003; ABDO, 2007; PERDRIGER, 2010).

Observamos que pacientes que apresentavam DS tinham índices significativos de ansiedade e fadiga, além de apresentarem menor qualidade de vida. Evidências sugerem que a relação causal entre DS e problemas relacionados a esta, são complexos e recíprocos (SYMONDS, 2003).

No presente estudo não foi demonstrado associação entre DS e atividade do LES ou dano cumulativo causado pela doença.

## **5.2 Contracepção**

Apesar de uma diminuição na função sexual, pacientes com LES têm iniciado a atividade sexual precocemente, e habitualmente sem utilização de métodos contraceptivos (BRITTO, 2000). A contracepção é muito importante nas mulheres com LES, pois se a gravidez acontecer numa altura em que a doença está em atividade pode trazer riscos para a mãe e para o feto. Além disso, alguns dos medicamentos utilizados para controlar a doença têm efeitos teratogênicos, podendo afetar diretamente o feto, por isso a contracepção eficaz faz-se necessária (KAUFMAN, 2008).

Neste estudo, o uso de métodos contraceptivos por mulheres com LES foi baixo, aproximadamente 50% das pacientes estavam sem uso de qualquer método de contracepção. O uso atual de contraceptivos orais foi menor em pacientes do que nos controles, e isso pode refletir claramente o aconselhamento a essas mulheres sobre possíveis efeitos colaterais dos contraceptivos orais (PETRI, 2005; SCHUR, 201). Por causa do uso relativamente baixo de CO, DIU tinha sido usado mais comumente por pacientes com LES do que por controles. Uma vantagem do uso do DIU contendo progesterona é menor risco de anemia com hemorragia menstrual reduzida (BACKMAN, 2004). O uso de preservativo como método contraceptivo

foi relatado por 47 pacientes com LES, este apesar de ser uma barreira eficaz contra doenças sexualmente transmissíveis não pode ser confiável totalmente em relação à gravidez (ZIEMAN, 2010). Britto *et al.* (BRITTO, 2000) estudaram 178 adolescentes com doenças reumáticas (8% LES): 60% eram sexualmente ativas e 41% usavam apenas preservativos como método contraceptivo, sendo assim expostos ao risco de uma gravidez indesejada.

### **5.3 Sintomas associados à vida reprodutiva**

Frequentemente, sintomas depressivos aumentados e estados de humor ansioso no LES foram relacionados ao estilo de enfrentamento emocional (KOROZA, 2005). Em um estudo quantitativo, em que se tentou determinar se as mudanças em sintomas depressivos ou ansiedade conduzem às mudanças na atividade do LES, observou-se que os escores de depressão e ansiedade acompanham mudanças nas avaliações dos pacientes sobre sua atividade do LES (WARD, 2002). Um estudo quantitativo de características da personalidade entre adolescentes com LES e um grupo controle, demonstrou maior dificuldade nas interações interpessoais e quanto à autoestima referente aos pacientes com LES (SANTOANTONIO, 2004).

A prevalência de depressão em mulheres com LES em nosso estudo foi de 32%, semelhante à encontrada por Waterloo *et al.* (28%), Hutchinson *et al.* (27%) e Nery *et al.* (23%), quando avaliaram a prevalência de transtornos do humor em pacientes com LES (HUTCHINSON, 1996; WATERLOO, 1998; NERY, 2007). Sintomas de ansiedade foi relatado por Nery *et al.* em 52,1% dos pacientes em estudo para estimar a prevalência de transtornos psiquiátricos (NERY, 2008). Em nosso estudo esse número esteve aumentado

(60,82%), o que evidencia que esse sintoma pode ser causa ou consequência da disfunção sexual, já que mulheres com DS apresentaram maiores níveis de ansiedade quando comparadas aquelas sem disfunção.

Os índices de QV em pacientes com LES se revelarem afetados, provavelmente porque a doença vivenciada é de evolução crônica, pouco predizível e com manifestações muito variáveis (MATTJE; TURATO, 2006). Diversos estudos evidenciam que em pessoas com LES a QV é reduzida em relação à população em geral (ARCHENHOLTZ; BURCKHARDT; SEGESTEN, 1999; LEONG *et al.*, 2005; McELHONE; ABBOTT; TEH, 2006; THUMBOO; STRAND, 2007). Devido aos progressos no diagnóstico, tratamento e prognóstico do LES, seria esperado, no entanto, que a QV relatada se tornasse cada vez melhor. Numa investigação realizada por Funauchi *et al.* (FUNAUCHI, 2005) com 54 pacientes lúpicas, apenas 50% das respostas foram afirmativas quanto à satisfação com a vida.

A saúde reprodutiva ainda é pouco aferida na consulta médica. Estudos posteriores se fazem necessários para delinear o impacto da doença sobre a sexualidade e permitir a conscientização do reumatologista sobre a importância de discutir tais questões com suas pacientes.

## 6. CONCLUSÃO

1. Mulheres com LES apresentam pior saúde reprodutiva quando comparadas a controles sadios. A prática de medidas contraceptivas em pacientes com LES é baixa quando comparadas a controles, assim o aconselhamento de métodos contraceptivos para mulheres com LES, deve ser evidenciado em cada consulta com médicos reumatologistas e ginecologistas devido ao risco de gravidez e ou doenças sexualmente transmissíveis.
2. A piora da saúde reprodutiva em mulheres com LES está associada a transtornos do humor, fadiga e baixa qualidade de vida.
3. Aspectos relacionados à saúde reprodutiva necessitam de uma atenção especial dos profissionais e devem ser abordadas rotineiramente, propiciando melhor qualidade de vida das pacientes e de seus parceiros, melhorando assim o impacto da doença.

## 7. REFERÊNCIAS BOBLIOGRÁFICAS

Abdel-Nasser AH, Ali EI. Determinants of sexual disability and dissatisfaction in female patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2006; 25:822-830

Abdo CH, Oliveira Jr WM, Moreira Jr ED, Fittipaldi JA. Prevalence of sexual dysfunction and correlated conditions in a sample of Brazilian women - results of the Brazilian study on sexual behavior. *Intern J Impotence Res* 2003; 16:160-166

Abdo, CH. The male sexual quotient: a brief, self-administered questionnaire to assess male sexual satisfaction. *J Sex Med* 2007; 4:382-389

Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol.* 1995 Jul;22(7):1259-64

Alamanos Y, Voulgari PV, Papassava M, Tsamandouraki K, Drosos AA. Survival and mortality rates of systemic lupus erythematosus patients in northwest Greece. Study of a 21-year incidence cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2003; 42(9):1122-3

Alarcon-Segovia D, Alarcon-Riquelme ME, Cardiel MH, Caeiro F, Massardo L, Villa AR, *et al.* Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum.* 2005 Apr; 52(4):1138-47

Arnalich F, Benito-Urbina S, Gonzalez-Gancedo P, Iglesias E, de Miguel E, Gijon-Banos J. Inadequate production of progesterone in women with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol.* 1992 Apr; 31(4):247-51

Askanaase AD, Buyon JP. Reproductive health in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 265–80

Aydin G, Baoar MM, Keleo I *et al.* Relationship between sexual dysfunction and psychiatric status in premenopausal women with Fibromyalgia. *Urology* 2006; 67(1):156–161

- Backman T. Benefit risk assessment of the levonorgestrel intrauterine system in contraception. *Drug Saf* 2004; / 27:/1185-204
- Baldursson H, Brattstrom H. Sexual difficulties and total hip replacement in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1979; 8:214–216
- Ballou SP, Khan MA, Kushner I. Clinical features of systemic lupus erythematosus: differences related to race and age of onset. *Arthritis Rheum.* 1982 Jan; 25(1):55-60
- Barcellos LF, May SL, Ramsay PP, Quach HL, Lane JA, Nititham J, *et al.* High-density SNP screening of the major histocompatibility complex in systemic lupus erythematosus demonstrates strong evidence for independent susceptibility regions. *PLoS Genet.* 2009 Oct; 5 (10):e1000696
- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988; 56:893-7
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961; 4: 561-71
- Bertoli AM, Alarcon GS, Calvo-Alen J, Fernandez M, Vila LM, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort. XXXIII. Clinical [corrected] features, course, and outcome in patients with late-onset disease. *Arthritis Rheum.* 2006 May; 54(5):1580-7
- Bhadoria S, Moser DK, Clements PJ *et al.* Genital tract abnormalities and female sexual function impairment in systemic sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:580- 587
- Blake DJ, Maisiak R, Alarcon GS, Holley HL, Brown S. Sexual quality of life of patients with arthritis compared to arthritis free controls. *J Rheumatol* 1987; 14:570-576
- Blake DJ, Maisiak R, Koplan A *et al.* Sexual dysfunction among patients with arthritis. *Clin Rheumatol* 1988; 7:50–60
- Blanco-Favela F, Quintal-Alvarez G, Leanos-Miranda A. Association between prolactin and disease activity in systemic lupus erythematosus. Influence of statistical power. *J Rheumatol.* 1999 Jan; 26(1):55-9

Boddaert J, Huong DL, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004 Nov; 83(6):348-59

Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992; 35: 630–40

Borba EF, Latorre LC, Brenol JC, Kayser C, Silva NA, Zimmermann AF, *et al*. Consenso de lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol*, 2008 Agosto; 48(4)

Boumpas DT, Austin HA, 3rd, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med*. 1995 Jun 15; 122(12):940-50

Boumpas DT, Fessler BJ, Austin HA, 3rd, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 2: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. *Ann Intern Med*. 1995 Jul 1;123(1):42-53

BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde sexual e saúde reprodutiva. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. (Cadernos de Atenção Básica, n. 26) (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

Britto MT, Rosenthal SL, Taylor J, Passo MH. Improving rheumatologists screening for alcohol use and sexual activity. *Arch Pediatric Adolescent Med* 2000; 478-483

Brown GMM, Dare CM, Smith PR *et al*. Important problems identified by patients with chronic arthritis. *S Afr Med* 1987; J72:126–128

Cakar E, Dincer U, Kiralp MZ *et al*. Sexual problems in male ankylosing spondylitis patients: relationship with functionality, disease activity, quality of life, and emotional status. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1607-1613

Callahan LF, Pincus T. Associations between clinical status questionnaire scores and formal education level in persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1990 Mar;33(3):407-11

Campana, ANNB. (2007) Tradução, adaptação transcultural e validação do "Body Image Avoidance Questionnaire (BIAQ) e do "Body Checking Questionnaire (BCQ)" para a língua Portuguesa no Brasil". Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual de Campinas, Campinas. *Behavior Research Methods* 2009; 236-243

Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med.* 1994 Apr 1;179(4):1317-30

Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, *et al.* Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore).* 2003 Sep;82(5):299-308

Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, *et al.* Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 1993 Mar;72(2):113-24

Cervera R. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: Lessons from the Euro-Lupus Project. On behalf of the members of the European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2006 Mar; 5: 180–6

Chabbert-Buffet N, Amoura Z, Scarabian PY, Frances C, Lévy DP, Galicier L *et al.* Pregnane progestine contraception in LES: a longitudinal study of 187 patients. *Contraception.* 2011 Mar. 83(3): 229–37

Channon LD, Ballinger SE. Some aspects of sexuality and vaginal symptoms during menopause and their relation to anxiety and depression. *Br J Med Psychol* 1986; 59:173–180

Chogle AR, Chakravarty A. Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: emerging concepts, early diagnosis and management. *J Assoc. Physicians India*. 2007 Jan; 55:32-40

Ciconelli RM; Ferraz MB; Santos W; Meinão I; Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999; 143-150

Clayton A, Ramamurthy S. The impact of physical illnesses on sexual dysfunction. *Adv Psychosom Med* 2008; 29:70–88

Clemens LE, Siiteri PK, Stites DP. Mechanism of immunosuppression of progesterone on maternal lymphocyte activation during pregnancy. *J Immunol*. 1979 May; 122(5):1978-85

Cohen-Solal JF, Jeganathan V, Grimaldi CM, Peeva E, Diamond B. Sex hormones and SLE: influencing the fate of autoreactive B cells. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006; 305:67-88

Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Parks CG, Gilkeson GS. Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1998 Oct; 41(10):1714-24

Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum*. 2007 April; 56(4):1251-62

Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight D, Petri M, *et al*. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004 Mar; 50(3):849-57.

Culwell KR, Curtis KM, Del Carmen Cravioto M. Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009 Aug; 114 (2 Pt 1): 341-53

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

Curry SL, Levine SB, Corty E, Jones PK, Kurit DM. The impact of systemic lupus erythematosus on women's sexual functioning. *J Rheumatol* 1994; 21:2254-2260

Cutolo M, Sulli A, Serio B, Accardo S, Masi AT. Estrogens, the immune response and autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol*. 1995 Mar-Apr; 13(2):217-26

Deapen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P, *et al*. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1992 Mar; 35(3):311-8

Deng Y, Tsao BP. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Dec; 6(12):683-92

Dennerstein L, Anderson-Hunt M, Dudley E. Evaluation of a Short Scale to assess female sexual functioning. *Journal of Sex & Marital Therapy* 2002; 389-397

Dincer U, Cakar E, Kiralp MZ, Dursun H. Assessment of sexual dysfunction in male patients with Ankylosing Spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007; 27:561-566

Ehrlich GE. Social, economic, psychologic, and sexual outcomes in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1983; 75:27-34

Ehrlich GE. Assessment of sexual function in patients with rheumatic disorders. *J Rheumatol* 1998; 25:821-822

Elst P, Sybesma T, van der Stadt RJ, Prins APA, Hissink Muller W, den Butter A. Sexual problems in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1984; 27:217-220

Ferguson K, Figley B. Sexuality and rheumatic disease: a prospective study. *Sex Disabil* 1979; 2:130-138

Fernández-Espartero MC. Lupus eritematoso sistémico (II) y síndrome antifosfolípido. *Medicine*. 2009; 10(32): 2128-35

Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005; 366: 321-331

Frohlich P, Meston C. Sexual functioning and self-reported depressive symptoms among college women. *J Sex Res* 2002; 39:321–325

Fu SM, Deshmukh US, Gaskin F. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus revisited 2011: end organ resistance to damage, autoantibody initiation and diversification, and HLA-DR. *J Autoimmun.* 2011;37:104-12

Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Eng J Med* 2009; 360:1989-2003

Gayed M, Gordon C. Pregnancy and rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2007; /46:/1634-40

Ghaussy NO, Sibbitt WL, Jr., Qualls CR. Cigarette smoking, alcohol consumption, and the risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol.* 2001 Nov; 28(11):2449-53

Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, *et al.* The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:809–13

Gordon D, Beastall GH, Thomson JA *et al.* Androgenic status and sexual function in males with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *QJM* 1986; 60:671–679

Graham RR, Hom G, Ortmann W, Behrens TW. Review of recent genome-wide association scans in lupus. *J Intern Med.* 2009 Jun; 265(6):680-8

Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005 Oct; 19(5): 685–708

Guest JF, Das Gupta R. Health-related quality of life in a UK-based population of men with erectile dysfunction. *Pharmacoeconomics* 2002; 20:109-117

Haga HJ, Gjesdal CG, Irgens LM, Østensen M. Reproduction and gynaecological manifestations in women with primary Sjögren's syndrome: a case-control study. *Scand J Rheumatol* 2005; 34:45-48

Hahn BH. An overview of pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus*. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2002; 87-96

Hill RH, Herstein A, Walters K. Juvenile rheumatoid arthritis: follow-up into adulthood-medical, sexual and social status. *Can Med Assoc J* 1977; 114:790–794

Hill J, Bird H, Thorpe R. Effects of rheumatoid arthritis on sexual activity and relationships. *Rheumatology* 2003; 42:280-286

Hochberg MC. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990 Aug; 16(3):617-39

Hochberg MC. The incidence of systemic lupus erythematosus in Baltimore, Maryland, 1970-1977. *Arthritis Rheum*. 1985 Jan; 28(1):80-6

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

Hoffman IE, Lauwerys BR, De Keyser F, Huizinga TW, Isenberg D, Cebecauer L, *et al.* Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:412–5

Hong P, Pope JE, Ouimet JM, Rullan E, Seibold JR. Erectile dysfunction associated with scleroderma: a casecontrol study of men with scleroderma and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31:508-513

Inês L, Duarte C. Oral contraceptives and systemic Lupus erythematosus: what should we advise to our patients? *Acta Reum Port*. 2010; 35: 133-40

Iriya SM, Capelozzi VL, Calich I, Martins MA, Lichtenstein A. Causes of death in patients with systemic lupus erythematosus in Sao Paulo, Brazil: a study of 113 autopsies. *Arch Intern Med*. 2001 Jun 25; 161(12):1557

James JA, Harley JB, Scofield RH. Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2006 Sep; 18(5):462-7

Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)*. 1989 May; 68(3):141-50

Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2006 May; 85(3):147-56

Kaufman M. Pregnant adolescents and youth with systemic lupus erythematosus: can new data inform our approach to young women with SLE? *J Rheumatol* 2008; 1240-1241

Khamashta MA. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Aug; 20(4): 685-94

Kozora E, Ellison MC, Waxmonsky JA, Wamboldt FS, Patterson TL. Major life stress, coping styles, and social support in relation to psychological distress in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005; 14(5):363- 72

Kraaimaat FW, Bakker AH, Janssen E, Bijlsma JW. Intrusiveness of rheumatoid arthritis on sexuality in male and female patients living with a spouse. *Arthr Care Res* 1996; 9:120-125

Krupp L., LaRocca N., Muir J., & Steinberg A. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*; 1989, 1121–1123

Lahita RG. Sex hormones and the immune system--Part 1. Human data. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1990 Apr; 4(1):1-12

Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 1999 Sep; 11(5):352-6

Lahita RG. Gender disparity in systemic lupus erythematosus, thoughts after the 8th International Congress on Systemic Lupus Erythematosus, Shanghai, China, 2007. *J Clin Rheumatol* 2008; 14:185-7

Lally EV, Jimenez SA. Impotence in progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1981; 95:150-155

Lally EV, Jimenez SA, Kaplan SR. Progressive systemic sclerosis: mode of presentation, rapidly progressive disease course, and mortality based on analysis of 91 patients. *Semin Arthr Rheum* 1988; 18:1-13

Lara LAS, Silva ACJRS, Romão APMS, Junqueira FRR. Abordagem das disfunções sexuais femininas. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008; 30:312-21

Lehmann P, Holzle E, Kind P, Goerz G, Plewig G. Experimental reproduction of skin lesions in lupus erythematosus by UVA and UVB radiation. *J Am Acad Dermatol.* 1990 Feb; 22(2 Pt 1):181-7

Lewis RW, Fugi-Meyer KS, Bosch R *et al.* Epidemiology risk factors of sexual dysfunction. *J Sex Med* 2004; 1:35-39

Li J, May W, McMurray RW. Pituitary hormones and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005 Dec; 52(12):3701-12

Lockshin MD. Biology of the sex and age distribution of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 57:608-11

Lu LJ, Wallace DJ, Ishimori ML, Scofield RH, Weisman MH. Review: Male systemic lupus erythematosus: a review of sex disparities in this disease. *Lupus.* 2010 Feb; 19(2):119-29

Mackillop LH, Germain SJ, Nelson-Piercy C. Pregnancy plus systemic lupus erythematosus *BMJ* 2007 Nov 3; 335: 933-6

Manger K, Manger B, Repp R, Geisselbrecht M, Geiger A, Pfahlberg A, *et al.* Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61(12):1065-70

Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP, *et al.* Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999 Jan; 42(1):51-60

Marchesoni D, Mozzanega B, De Sandre P *et al.* Gynaecological aspects of primary Sjogren's syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 63:49–53

Martin KA, Douglas PS, Barbieri RL, Crowley WF, Martin KA. Risks and side effects associated with estrogen-progestin contraceptives [Online]. 2010 Jun 11

Matos Carneiro, JR. Estudo clínico, randômico e duplo cego do uso do metotrexato em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico - Tese de Mestrado - Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1997

McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA, Jr., Ramsey-Goldman R, LaPorte RE, Kwok CK. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum.* 1995 Sep; 38(9):1260-70

McMurray RW, May W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug; 48(8):2100-10

Mina R, Brunner HI. Pediatric lupus--are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum Dis Clin North Am.* 2010; 36:53-80

Mulherin MD, Sheeran TP, Kum Araratne DS *et al.* Sjögren's syndrome in women presenting with chronic dyspareunia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:1019–1023

Muñoz LE, Janko C, Schulze C, Schorn C, Sarter K, Schett G, *et al.* Autoimmunity and chronic inflammation - two clearance-related steps in the etiopathogenesis of SLE. *Autoimmun Rev.* 2010; 10:38-42

Murashima A, Fukazawa T, Hirashima M, Takasaki Y, Oonishi M, Nijijima S, *et al.* Long term prognosis of children born to lupus patients. *Ann Rheum Dis.* 2004 Jan; 63(1):50-3

Nowlin NS, Brick JE, Weaver DJ *et al.* Impotence in scleroderma. *Ann Intern Med* 1986; 104:794-798

Nusbaum MR, Hamilton C, Lenahan P. Chronic illness and sexual functioning. *Am Fam Physician* 2003; 67:347-354

O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010; 6:841-55

Özgül A, Peker F, Taskaynatan MA, Tan AK, Dinçer K, Kalyon TA. Effect of ankylosing spondylitis on healthrelated quality of life and different aspects of social life in young patients. *Clin Rheumatol* 2006; 25:168-174

Østensen M. New insights into sexual functioning and fertility in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18:219-232

Parks CG, Cooper GS, Nylander-French LA, Sanderson WT, Dement JM, Cohen PL, *et al.* Occupational exposure to crystalline silica and risk of systemic lupus erythematosus: a population-based, case-control study in the southeastern United States. *Arthritis Rheum.* 2002 Jul; 46(7):1840-50

Patel P , Roberts B. Aid for reproductive health: progress and challenges. *Lancet.* 2013 May 18; 381(9879):1701-2

Perdriger A, Solano C, Gossec L. Why should rheumatologists evaluate the impact of rheumatoid arthritis on sexuality? *J Bone Spine* 2010; 77:493–5

Pereira M. G., & Duarte, S. Fadigue Severity Scale. Versão de Investigação. Universidade do Minho; 2006

Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR *et al.* Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005 Dec 15; 353(24): 2550-8

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)

Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002; 16:847-58

Petri M. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: ten key issues in management. *Rheum Dis Clin North Am* 2007 May; 33(2): 227

Pirildar T, Müezzinoğlu T, Pirildar S. Sexual Function in Ankylosing Spondylitis - A Study of 65 Men. *J Urol* 2004; 171:1598-1600

Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AL, Klinenberg JR. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 1991 Aug; 21(1):55-64

Pitts M (1996) *Sexual health: the psychology of preventative health.* Routledge, London

Prady J, Vale A, Hill J. Body image and sexuality. In: Hill J (ed) *Rheumatology nursing: a creative approach.* Churchill Livingstone, Edinburgh, 1998; 109–124

Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008; 358:929-39

Ramírez Gómez LA, Uribe O, Osio Uribe O, Grisales Romero H, Cardiel MH, Wojdyla D, *et al.* Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus.* 2008; 17:596–604

Rhodes B, Vyse TJ. The genetics of SLE: an update in the light of genome-wide association studies. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:1603–11

Rothschild AJ. Sexual side effects of antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000; 28–36

Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Castellino G, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2001; 357:1027-32

Saevarsdottir S., Vikingsdottir T., Valdimarsson H. The potential role of mannan-binding lectin in the clearance of self-components including immune complexes. *Scand J Immunol*, 2004; 60(1-2):23-9

Sammaritano LR. Therapy insight: guidelines for selection of contraception in women with rheumatic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 May; 3(5): 273-81

Sampaio-Barros PD, Samara AM, Marques Neto JF. Gynecologic history in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2000; 19:184-7

Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH *et al.* A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005 Dec 15; 353(24): 2539-604

Santoantonio J, Yazigi L, Sato E. Adolescentes com Lúpus Eritematoso Sistêmico: um estudo por meio do método de Rorschach. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*. 2004; 20(2):145-51

Sato E I; Bonfá ED; Costallat LTL; *et al.* Lúpus Eritematoso Sistêmico: Tratamento do Acometimento Cutâneo/ Articular. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2004

Sato EI. Aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos de 201 pacientes. Tese de livre docência apresentada à Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 1994

Schaller J. Lupus in childhood. *Clin Rheum Dis*. 1982 Apr; 8(1):219-28

Schur PH, Bermas BL, Pisetsky DS, Greene JM. Menstrual function; menopause; and hormonal contraceptives in women with systemic lupus erythematosus [Online]. 2010 Feb 13

Schur PH, Bermas BL, Pisetsky DS, Lockwood CJ. Patient information: Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus [Online]. 2010 Oct 12.

Schur PH, Bermas MDBL, Pisetsky DS, Greene JM. Patient information: Systemic lupus erythematosus and pregnancy [Online]. 2007 Oct 11

Schur PH, Hahn BH, Pisetsky DS, Romain PL. Epidemiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus [Online]. 2011 March 29.

Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, Kimberly RP, Ramsey-Goldman R, Petri M, *et al.* Klinefelter's syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum.* 2008 Aug; 58(8):2511-7

Siegel M, Lee SL. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1973; 3:1-54

Silva CA, Febrônio MV, Bonfá E, Pereira RM, Pereira EA, Takiuti AD. Função sexual e saúde reprodutiva em mulheres adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 2009 (in press)

Simeon CP, Fonollosa V, Vilardell M *et al.* Impotence and Peyronie's disease in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12:464

Skopouli F, Papanikolaou S, Malamou-Mitsi V, Papanikolaou N, Moutsopoulos H. Obstetric and gynaecological profile in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:569-573

Sontheimer RD. Photoimmunology of lupus erythematosus and dermatomyositis: a speculative review. *Photochem Photobiol.* 1996; 42: 583-94

Stein H, Walters K, Dillon A, Schulzer M. Systemic Lupus Erythematosus - A Medical and Social Profile. *J Rheumatol* 1986; 13:570-576

Sullivan D, Bélanger A, Cermak JM *et al.* Are Women with Sjögren's Syndrome Androgen-Deficient? *J Rheumatol* 2003; 30:2413-2419

Swaak AJ, Nossent JC, Smeenk RJ. Prognostic factors in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 1991; 11(3):127-32

Symonds T, Roblin D, Hart K, Althof S. How does premature ejaculation impact a man's life? *J Sex Marital Ther* 2003; 29:361-370

Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25:1271-7

Tiskievicz F, Mallmann ES, Xavier RM, Brenol JCT. Prolactina e Macroprolactina no Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). *Revista Brasileira de Reumatologia.* 2005 mai./jun.;45(3):191-4

Tristano AG. The impact of rheumatic diseases on sexual function. *Rheumatol Int* 2009; 29:853–60

Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol.* 1995 Sep; 34(9):866-72

Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1976 Feb; 60(2):221-5

Valadares ALR, Pinto-Neto AM, Sousa MH, Osis MJD Adaptação sociocultural do Short Personal Experiences Questionnaire (SPEQ) no Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010; 72-76

van Lankveld W, Ruitkamp G, Naring G *et al.* Marital and sexual satisfaction in patients with RA and their spouses. *Scand J Rheumatol* 2004; 33(6):405–408

Veit TD, Cordero EA, Mucenic T, Monticielo OA, Brenol JC, Xavier RM, *et al.* Association of the HLA-G 14 bp polymorphism with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2009 Apr; 18(5):424-30

Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1976; 60:221-5

Ward MM, Polisson RP. A meta-analysis of the clinical manifestations of older-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1989 Oct; 32(10):1226-32

Ward MM, Studenski S. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Identification of racial and socioeconomic influences. *Arch Intern Med.* 1990 Apr; 150(4):849-53

Ward MM, Studenski S. Systemic lupus erythematosus in men: a multivariate analysis of gender differences in clinical manifestations. *J Rheumatol*. 1990 Feb; 17(2):220-4

Ward MM, Marx AS, Barry NN. Psychological distress and changes in the activity of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2002; 41(2):184-8

Wells D. *Caring for sexuality in health and illness*. Churchill Livingstone, Edinburgh (2000)

Yazdany J, Trupin L, Kaiser R, Schmajuk G, Gillis JZ, Chakravarty E *et al*. Contraceptive Counseling and Use Among Women with Systemic Lupus Erythematosus: A Gap in Health Care Quality? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Mar; 63(3): 358–365

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; 50:982-8

Yim SY, Lee IY, Lee JH *et al*. Quality of marital life in Korean patients with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* 2003; 22:208-212

Yunus MB, Inan F. Clinical characteristics and biopathophysiological mechanisms of Fibromyalgia syndrome. In: Baldry P (ed) *Myofascial pain and Fibromyalgia syndromes: a clinical guide to diagnosis and management*. Churchill Livingstone, Edinburgh 2001; 351–377

Yunus MB, Inan F. Fibromyalgia syndrome: clinical features, diagnosis, and biopathophysiological mechanisms. In: Rachlin ES, Rachlin I (eds) *Myofascial pain and fibromyalgia: trigger point management*. Mosby, Philadelphia 2002; 3–31

Zandman-Goddard G, Berkun Y, Barzilai O, Boaz M, Ram M, Anaya JM, Shoenfeld Y. Neuropsychiatric lupus and infectious triggers. *Lupus*. 2008;17:380-4

Zieman M, Barbieri RL, Barss VA. Patient information: Birth control; which method is right for me? [Online] 2010 Oct 15

Zieman M, Barbieri RL, Barss VA. Patient information: Long-term methods of birth control [Online]. 2010 Jul 13