



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Larissa da Silva Pinto

Ansiedade, depressão e qualidade de vida em doenças reumatológicas autoimunes na infância e adolescência durante a pandemia de COVID 19

Maceió

2022

LARISSA DA SILVA PINTO

Ansiedade, depressão e qualidade de vida em doenças reumatológicas autoimunes na infância e adolescência durante a pandemia de COVID 19

Dissertação (Mestrado) apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Alagoas-UFAL, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Epidemiologia, fisiopatologia e terapêutica em Ciências Médicas

Orientador: Prof. Dr. Thiago Sotero Fragoso

Coorientador: Prof. Dr. Valfrido Leão de Melo Neto

Maceió
2022

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

P659a Pinto, Larissa da Silva.

Ansiedade, depressão e qualidade de vida em doenças reumatológicas autoimunes na infância e adolescência durante a pandemia de COVID-19 / Larissa da Silva Pinto. – 2022.

88 f. : il.

Orientador: Thiago Sotero Fragoso.

Co-orientador: Valdrido Leão de Melo Neto.

Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Maceió, 2022.

Inclui produto educacional.

Bibliografia: f. 53-60.

Apêndices: f. 61-67.

Anexos: f. 68-88.

1. Lúpus eritematoso sistêmico. 2. Artrite juvenil. 3. Qualidade de vida. 4. Ansiedade. 5. Depressão. I. Título.

CDU: 616.51

Folha de Aprovação

Larissa da Silva Pinto

Ansiedade, depressão e qualidade de vida em doenças reumatológicas autoimunes na infância e adolescência durante a pandemia de COVID 19

Dissertação submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Alagoas em 21 de junho de 2022.



Prof. Dr. Thiago Sotero Fragoso

Universidade Federal de Alagoas (UFAL) / Faculdade de Medicina (FAMED)

Orientador

Banca Examinadora:



Prof. Dr. Rodrigo Campos Peixoto

Universidade Federal de Alagoas (UFAL) / Faculdade de Medicina (FAMED)

Examinador interno



Prof. Dra Auxiliadora Damiane Pereira Vieira da Costa e Silva

Universidade Federal de Alagoas (UFAL) / Faculdade de Medicina (FAMED)

Examinadora interna

Folha de Aprovação

Larissa da Silva Pinto

Ansiedade, depressão e qualidade de vida em doenças reumatológicas autoimunes na infância e adolescência durante a pandemia de COVID 19

Dissertação submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Alagoas em 21 de junho de 2022.



Prof. Dr. Roberto Cordeiro de Andrade Teixeira
Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas
Examinador externo

AGRADECIMENTOS

A Deus e a Jesus Cristo, que através das suas infinitas bondade e misericórdia, me permitiram estar envolvida neste Mestrado.

Aos meus pais. À minha mãe (Lydia) por todas as palavras de encorajamento e carinho e pelo exemplo de mulher que não foge à luta mesmo quando o cenário é desfavorável. Ela me ensina através da sua fé em Deus a nunca desistir e a agir. Ao meu pai (Paulo), que através de sua inteligência e de todo o suporte a mim oferecido, sempre me inspirou. À minha irmã (Ana Paula), essa mulher de personalidade tão forte e guerreira tem me proporcionado força quando a fraqueza me abate. À minha querida e amada avó (Nildea), sempre tão presente e imprescindível na minha criação.

À Universidade Federal de Alagoas e ao Hospital Professor Alberto Antunes, instituições que contribuíram para a minha graduação, residência médica em Reumatologia e agora o Mestrado. Espero que possa retornar à sociedade todo o investimento que essas instituições em mim depositaram.

Aos pacientes que mesmo em momentos de vulnerabilidade foram capazes de muito me ensinar. Ser portador de uma doença autoimune sistêmica é desafiador ainda mais no período de crescimento e desenvolvimento. Pude acompanhar a luta diária pela vida de cada criança e adolescente participante dessa pesquisa. Para esses indivíduos, além das rotinas de brincadeiras e da participação escolar, são adicionados consultas, medicamentos imunossuppressores, exames laboratoriais/imagem e internações hospitalares. A eles, dedico este trabalho.

Ao meu orientador, dr. Thiago Fragoso, por desde o início me incentivar a fazer Mestrado e me apoiar profissionalmente. Por ele, tenho muita admiração pela implantação e coordenação do primeiro ambulatório de Reumatologia Pediátrica no Estado de Alagoas. Além também, de toda a paciência, inteligência e disponibilidade durante a correção do artigo.

À minha melhor amiga, Kadedja Kelly do Santos, que viabilizou, de forma tão gentil, a coleta de dados nos indivíduos do grupo controle. Sem ela, seria impossível a execução dessa parte do trabalho.

Ao coorientador, dr Valfrido Leão de Melo Neto pela disponibilidade.

À dra Auxiliadora Damiane que me auxiliou com uma das escalas utilizadas.

Ao enfermeiro Jaciel Clementino que me auxiliou na coleta de dados e tornou essa jornada mais leve.

À Jéssica Mecenias, funcionária administrativa do setor de Reumatologia por toda a ajuda e disponibilidade.

À Weidila por sua disponibilidade.

Aos psicólogos Nilo Rosalvo e Luiz Carlos Costa pela paciência em me ouvir durante as sessões de terapia e por me fazerem enxergar o quão essencial é o cuidado com a saúde mental.

Aos amigos de caminhada do mestrado (em especial Bruna Kellen Wanderley Porto com quem aprendi muito e fiz amizade, além da Emmanuele Santos), da turma do Mestrado de Ciências Médicas da UFAL, que tornaram o dia a dia mais leve.

A todos vocês, muito obrigada!!

RESUMO

INTRODUÇÃO: Lúpus Eritematoso Sistêmico de início na infância (cLES) e Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) são doenças autoimunes crônicas que afetam crianças e adolescentes. Além dos evidentes impactos físicos resultantes dos danos orgânicos, o adoecimento nessa fase pode interferir na qualidade de vida e estar associado à ansiedade e à depressão. **OBJETIVOS:** Avaliar dor, ansiedade e depressão em duas doenças reumatológicas autoimunes sistêmicas na infância durante a pandemia de Covid-19 e investigar preditores de redução da qualidade de vida. Avaliar a associação entre atividade de doença a transtornos mentais e qualidade de vida. **MÉTODOS:** Estudo transversal em indivíduos com cLES e AIJ, atendidos em um ambulatório de Reumatologia Pediátrica, entre 7 a 17 anos e com indivíduos não doentes da mesma faixa etária. Houve aplicação das escalas: Inventário de Depressão Infantil (CDI), Questionário de Distúrbios Emocionais Relacionados à Ansiedade Infantil (SCARED) e Questionário Genérico Pediátrico de Qualidade de Vida (PedsQL 4.0). Os pacientes com cLES e AIJ foram avaliados quanto à atividade da doença. Quanto à análise estatística, o teste de Shapiro-Wilk avaliou a normalidade da distribuição das variáveis numéricas. As medianas dos escores ansiedade, depressão e qualidade de vida foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney. Os testes Qui-quadrado ou exato de Fisher foram realizados para comparar as variáveis nominais e a análise de correlação de Spearman foi utilizada para testar as correlações dos dados quantitativos. A associação entre as variáveis independentes (depressão, ansiedade e dor) e a variável dependente (qualidade de vida relacionada à saúde) foi feita por meio de regressão logística. **RESULTADOS:** A amostra foi composta por 39 pacientes com idade mediana de 11,4 (IQR 4,5) e 33 controles com idade de 11,4 (IQR 3,0) anos, respectivamente. Sintomas depressivos estiveram presentes em 12,8% e ansiedade em 46,1% dos pacientes. A mediana dos escores de depressão e ansiedade foi semelhante entre os dois grupos, não havendo diferença estatística. Houve piores escores globais de qualidade de vida dos pacientes em comparação aos controles (70.2 vs 85.9, $p < 0,01$). A atividade de doença não se associou aos transtornos mentais nem à qualidade de vida. Houve associação entre qualidade de vida e : ansiedade (-0.472, $p < 0,001$) e depressão (-0,564, $p < 0,001$). A dor e a ansiedade foram preditores da pior qualidade de vida. **DISCUSSÃO:** Apesar da evidência da existência da via inflamatória da depressão, não encontramos associação entre atividade e transtorno de humor. Em contrapartida, a pior qualidade de vida esteve relacionada ao agravo reumatológico. **CONCLUSÃO:** Foram encontrados níveis mais altos de ansiedade e depressão tanto em pacientes quanto no grupo controle quando comparados ao período pré- pandemia. A qualidade de vida foi mais

comprometida nos indivíduos com doença autoimune, sendo predita por dor e ansiedade. Doença ativa não foi associada à qualidade de vida nem a transtornos psiquiátricos.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico; Artrite Juvenil; Qualidade de vida; Ansiedade; Depressão

ABSTRACT

INTRODUCTION: Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus (cLES) and Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) are chronic autoimmune diseases that affect children and adolescents. In addition to the obvious physical impacts resulting from organic damage, illness at this stage can interfere with quality of life and be associated with anxiety and depression. **OBJECTIVES:** To assess pain, anxiety and depression in two childhood systemic autoimmune rheumatologic diseases during the Covid-19 pandemic and to investigate predictors of reduced quality of life. To assess the association between disease activity and mental disorders and quality of life. **METHODS:** Cross-sectional study in individuals with cLES and JIA (both outpatients and inpatients) aged between 7 and 17 years and with non-diseased individuals of the same age group. The following scales were applied: Childhood Depression Inventory (CDI), Childhood Anxiety-Related Emotional Disorders Questionnaire (SCARED) and Pediatric Generic Quality of Life Questionnaire (PedsQL 4.0). Patients with cLES and JIA were evaluated for disease activity. As for the statistical analysis, the Shapiro-Wilk test evaluated the normality of the distribution of numerical variables. The medians of anxiety, depression and quality of life scores were compared using the Mann-Whitney test. Chi-square or Fisher's exact tests were performed to compare nominal variables and Spearman's correlation analysis was used to test the correlations of quantitative data. The association between the independent variables (depression, anxiety and pain) and the dependent variable (health-related quality of life) was performed using logistic regression. **RESULTS:** The sample consisted of 39 patients with a median age of 11.4 (IQR 4,5) and 33 controls with an age of 11.4 (IQR 3,0) years, respectively. Depressive symptoms were present in 12.8% and anxiety in 46.1% of patients. The median of depression and anxiety scores was similar between the two groups, with no statistical difference. There were worse overall quality of life scores for patients compared to controls (70.2 vs 85.9, $p < 0.01$). Disease activity was not associated with mental disorders or quality of life. There was an association between quality of life and: anxiety (-0.472, $p < 0.001$) and depression (-0.564, $p < 0.001$). Pain and anxiety were predictors of worse quality of life. **DISCUSSION:** Despite the evidence of the existence of the inflammatory pathway of depression, we did not find an association between activity and mood disorder. On the other hand, the worst quality of life was related to the rheumatological condition. **CONCLUSION:** Higher levels of anxiety and depression were found in both patients and the control group when compared to the pre-pandemic period. Quality of life was more compromised in individuals

with autoimmune disease, being predicted by pain and anxiety. Active illness was not associated with quality of life or psychiatric disorders.

Keywords: Lupus Erythematosus, Systemic; Arthritis, Juvenile; Quality of Life; Anxiety; Depression

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Atualização de 1997 dos Critérios Revisados do *American College of Rheumatology* de 1982 para a Classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico 20

Tabela 2 - Critérios Revisados da *International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis* de 2001 para a Classificação da Artrite Idiopática Juvenil 24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AIJ	Artrite Idiopática Juvenil
CDI	Inventário de Depressão Infantil
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
HUPAA	Hospital Universitário Professor Alberto Antunes
ILAR	<i>International League of Associations for Rheumatology</i>
JADAS	<i>Juvenile Arthritis Disease Activity Score</i>
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
cLES	Lúpus Eritematoso Sistêmico iniciado na infância
PedsQL TM 4.0	Pediatric Quality of Life Inventory TM Versão 4.0
SCARED	<i>Screen for Child Anxiety Related Disorder</i>
SLEDAI	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>
SLICC	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo Geral	19
2.2 Objetivos Específicos	19
3 REVISÃO DE LITERATURA	20
3.1 Lúpus Eritematoso Sistêmico.....	20
3.2 Artrite Idiopática Juvenil	24
3.3 Saúde mental em doenças crônicas.	26
3.4 Saúde mental no Lúpus Sistêmico.....	27
3.5 Saúde mental na Artrite Idiopática Juvenil	28
3.6 Inflamação e transtornos mentais	29
3.7 Rasteio de transtornos mentais	29
3.8 Saúde mental e pandemia de Covid-19	30
3.9 Qualidade de vida	31
4.0 METODOLOGIA	33
4.1 Caracterização do desenho do estudo.....	33
4.2 Critérios de inclusão e exclusão dos pacientes	33
4.3 Critérios de inclusão e exclusão dos controles	33
4.4 Cálculo do tamanho da amostra	33
4.5 Aspectos éticos	34
4.6 Avaliação do perfil sociodemográfico	34
4.7 Avaliação da atividade no Lúpus Sistêmico	34
4.8 Avaliação da atividade na Artrite Idiopática Juvenil	35
4.9 Avaliação da ansiedade	35
4.10 Avaliação da depressão	35
4.11 Avaliação da qualidade de vida	36
4.12 Análise estatística	36
5.0 PRODUTO	37
6.0 CONCLUSÕES	51

7.0 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	52
REFERÊNCIAS	53
APÊNDICES	61
ANEXOS	68
Anexo A -Parecer do Comitê de Ética	68
Anexo B -Estratificação econômica	78
Anexo C -SLEDAI 2K.....	79
Anexo D -SCARED – Escala de Ansiedade Infantil	82
Anexo E -CDI- Inventário de Depressão Infantil	85
Anexo F -PedsQL 4.0 – Qualidade de vida na infância	88

1. INTRODUÇÃO

Lúpus Eritematoso Sistêmico de início na infância (cLES) e Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) são doenças autoimunes crônicas que afetam crianças e adolescentes (MANN *et al.*, 2020).

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica na qual há a produção de autoanticorpos e a deposição de imunocomplexos em diversos sistemas orgânicos (PAN *et al.*, 2019; FAVA; PETRI, 2019) e cuja etiologia é multifatorial estando envolvidos os fatores genéticos, hormonais e ambientais (MEDEIROS *et al.*, 2015). Os aspectos ambientais como radiação ultravioleta (KUHN; RULAND; BONSMANN, 2011), tabagismo (BARBHAIYA; COSTENBADER, 2016), medicamentos (ARAÚJO-FERNÁNDEZ; AHIJÓN-LANA.; ISENBERG, 2014) e infecções virais como Epstein- Baar (JAMES *et al.*, 2001) podem estar implicados na etiopatogênese.

No que se refere à patogênese imunológica, destacam-se a desregulação tanto da imunidade inata quanto da adaptativa (PAN *et al.*, 2019). No que diz respeito à imunidade inata, há a participação do interferon tipo I (PAN *et al.*, 2019), dos receptores Toll-Like em especial tipos 7 e 9 (PAN *et al.*, 2019), da ativação inapropriada de neutrófilos (PAN *et al.*, 2019), bem como da deficiência de componentes do sistema complemento (ZUCCHI, *et al.*, 2019). No tocante à imunidade adaptativa, há destaque para as células B e T auto reativas (ZUCCHI, *et al.*, 2019) com quebra dos mecanismos de tolerância (PAN *et al.*, 2019).

Essa doença pode afetar vários órgãos e tecidos conferindo diferentes fenótipos clínicos aos indivíduos acometidos (FAVA; PETRI, 2019). Em 10 a 20% dos casos, o quadro clínico se inicia em idade inferior a 18 anos, condição denominada Lúpus Eritematoso Sistêmico de início na infância (COUTURE; SILVERMAN, 2016).

A Artrite Idiopática Juvenil é um termo que representa um grupo de doenças caracterizada por artrite persistente, com duração de seis semanas ou mais, acometendo indivíduos menores de 16 anos em que não haja outra etiologia envolvida na sinovite (MAHMUD; BINSTADT, 2019). Trata-se da doença reumatológica mais comum na infância em países desenvolvidos (GOWDIE; TSE, 2007) tendo a prevalência compreendida entre 16 a 150 a cada 100.000 crianças (RAVELLI; MARTINI, 2007) e a incidência estimada entre 4 a 14 a cada 100.000 crianças (ESPINOSA; GOTTIEB, 2012). O consenso do órgão internacional “International League of Associations of Rheumatology” (ILAR), classificou esse agravo em

sete categorias: oligoarticular (persistente ou estendida), poliarticular fator reumatoide positivo, poliarticular fator reumatoide negativo, sistêmica, artrite associada à entesite, artrite psoriásica juvenil e forma indiferenciada (PETTY *et al.*, 2004; MARTINI, *et al.*, 2019). Para essa categorização, é necessário avaliar estas características: o número de articulações acometidas, a ocorrência de manifestações sistêmicas e a presença do fator reumatoide (PETTY *et al.*, 2004; RINGOLD *et al.*, 2020). Esses subtipos são distribuídos nesta frequência: oligoarticular (50 a 60%), poliarticular (30 a 35%), sistêmica (10- 20%), psoriásica (2 a 15%) e artrite associada à entesite (1 a 7%) (WEISS; IOWITE *et al.*, 2007).

Assim como outras doenças autoimunes, a AIJ apresenta na sua etiopatogênese a combinação da predisposição genética a gatilhos ambientais pouco conhecidos (PRAKKEN; ALBANI; MARTINI, 2011), já sendo observados os seguintes predisponentes (WEISS; IOWITE *et al.*, 2007): estresse emocional, alteração hormonal, trauma articular, infecção bacteriana e viral. A etiopatogênese pode variar a depender do subtipo (MARTINI; LOVELL *et al.*, 2010). Na sua forma sistêmica, há predominância da ativação do sistema imune inato sendo podendo ser considerada doença auto inflamatória (MARTINI; LOVELL *et al.*, 2010). Há também destaque para a suscetibilidade genética que pode ser estar relacionada aos genes HLA (Antígeno Leucocitário Humano) (PRAKKEN; ALBANI; MARTINI, 2011).

Apesar do cLES e AIJ se apresentaram com fisiopatologias distintas (ESPINOSA; GOTTLIEB, 2012; PAN *et al.*, 2019), há alguns estudos que avaliaram a saúde mental dessas morbidades e foram compostos por esses dois subgrupos de pacientes (FAWOLE *et al.*, 2021; DURCAN *et al.*, 2021). Além disso, esses dois agravos compartilham de características em comum pois são doenças crônicas inflamatórias na infância com potencial de afetar a articulação causando dor (MAHMUD; BINSTADT, 2019; FONSECA *et al.*, 2019), limitação funcional (RUSSO *et al.*, 2012) e o no tratamento de ambas são utilizadas drogas imunossupressoras (GROOT *et al.*, 2017; RINGOLD *et al.*, 2020). Em comum, esses agravos também podem afetar o crescimento e a composição corporal devido à própria fisiopatologia além do uso de glicocorticoide (KAMPHUIS; SILVERMAN, 2010; UMLAWSKA; PRUSEK-DUDKIEWICZ, 2010).

Além desses evidentes impactos físicos, o adoecimento nessas crianças e adolescentes compromete o desenvolvimento psicossocial uma vez que a percepção da alteração da imagem corporal, a ansiedade sobre aceitação social e o receio do tratamento são situações emergentes (MEMARI, *et al.*, 2016). Nessa faixa etária, pode haver ineficiência dos mecanismos de *coping* ao enfrentar uma doença crônica (MEMARI, *et al.*, 2016). Diante disso, há comprometimento

da qualidade de vida (MOORTHY *et al.*, 2017), além da possibilidade de transtornos mentais tais como ansiedade e depressão (QUILTER, HIRAKI, KORCZAK, 2019; FAIR *et al.*, 2019). Nesse contexto, as métricas tradicionais para mensurar a atividade de doença bem como as taxas de remissão e de mortalidade são insuficientes para contemplar os aspectos multidimensionais do indivíduo, sendo imprescindíveis avaliar aspectos relativos à qualidade de vida e à saúde mental (WU *et al.*, 2021).

Há vários estudos que avaliaram ansiedade e depressão nesse grupo de indivíduos já havendo inclusive duas revisões sistemáticas sobre a temática (QUILTER, HIRAKI, KORCZAK, 2019; FAIR *et al.*, 2019) que demonstraram ampla variação na prevalência desses transtornos mentais nesses pacientes. As principais escalas para a faixa etária pediátrica (QUILTER, HIRAKI, KORCZAK, 2019; FAIR *et al.*, 2019) na avaliação de ansiedade nesses estudos foram as seguintes: Inventário do Traço de Ansiedade; Rastreo para Ansiedade e transtornos afins, já para depressão, os seguintes: Inventário de Depressão Infantil, Inventário de Depressão de Beck, Checklist do Comportamento Infantil.

Apesar da existência desses estudos, ainda há lacunas bem como dados conflitantes no que diz respeito aos fatores associados à ocorrência dos transtornos mentais nas doenças reumatológicas autoimunes crônicas na infância. Por exemplo, a variável “atividade doença autoimune” às vezes é descrita como relacionada com a ocorrência de transtornos psiquiátricos (KNIGHT *et al.*, 2015; EL-NAJJAR; NEGM; EL-SAYED, 2014), já em outros estudos não o é (DAVIS *et al.*, 2018; FIGUEIREDO-BRAGA *et al.*, 2021).

Além disso, há poucos estudos que foram realizados com estes pacientes na avaliação de transtornos mentais em vigência da pandemia de COVID-19 (ABDELGALIL; MUZAFFER, 2021; DURCAN *et al.*, 2021; LINDOSO *et al.*, 2021). Sabe-se que o isolamento social promovido pelo coronavírus aumentou a prevalência de ansiedade e depressão (RACINE *et al.*, 2021).

2. OBJETIVOS

1 Objetivo geral

- Observar a presença de ansiedade, depressão e níveis de qualidade de vida em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico de início na infância (cLES) e Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) atendidos em ambulatório e identificar os fatores associados.

2 Objetivos específicos

- Descrever idade, sexo e estratificação sócioeconômica dos indivíduos com cLES/AIJ e grupo controle;
- Verificar o grau de atividade de doença nos pacientes com cLES/AIJ;
- Avaliar a presença de transtornos mentais (ansiedade e depressão) dos indivíduos com cLES/AIJ e grupo controle;
- Mensurar a qualidade de vida dos indivíduos com cLES/AIJ e grupo controle;
- Investigar preditores de redução da qualidade de vida;
- Comparar a ocorrência de depressão, ansiedade e o grau de qualidade de vida em pacientes com cLES/ AIJ e o grupo controle;
- Avaliar a associação entre atividade de doença à ocorrência de ansiedade, depressão e níveis de qualidade de vida.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Lúpus Eritematoso Sistêmico na infância

O LES é uma doença crônica com potencial de afetar qualquer sistema orgânico e se apresenta com curso intervalado entre remissão e atividade (KAMPHUIS; SILVERMAN, 2010). É uma doença polimórfica, sendo a sua expressão clínica um espectro que pode variar desde formas brandas até as mais severas com possibilidade de gerar dano orgânico permanente (KAMPHUIS; SILVERMAN, 2010). Para o tratamento, é necessária terapia imunossupressora prolongada (KAMPHUIS; SILVERMAN, 2010).

Ao longo do tempo, instituições internacionais estabeleceram três critérios classificatórios para LES: Colégio Americano de Reumatologia (ACR) revisados em 1997 (HOCHBERG, 1997; TAN *et al.*, 1992), Colaboração Internacional de Clínicos para Lúpus Sistêmico (SLICC) de 2012 (PETRI *et al.*, 2012) e Liga Europeia contra Reumatismo (EULAR) e ACR de 2019 (ARINGER *et al.*, 2019). Um estudo, que avaliou a acurácia desses escores na infância, obteve que os critérios SLICC 2012 desempenharam melhor performance com sensibilidade de 89,3%, especificidade de 80,9%, valor preditivo positivo de 86,5% e valor preditivo negativo de 84,7% (FONSECA *et al.*, 2019). Abaixo, estão especificados os critérios revisados do ACR/1997. Para a classificação do LES nesse escore, quatro dos 11 critérios devem ser atendidos (HOCHBERG, 1997; TAN *et al.*, 1992).

TABELA 1 Atualização de 1997 dos Critérios Revisados do *American College of Rheumatology* de 1982 para a Classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico (adaptado de HOCHBERG *et al.*, 1997; TAN *et al.*, 1992)

Critério	Definição
Eritema malar	Lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo.
Erupção discóide	lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia
Fotossensibilidade	Exantema cutâneo como reação não-usual à exposição à luz solar, de acordo com a história do paciente ou observado pelo médico.

Úlceras orais/nasais	Úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico.
Artrite	Não-erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.
Serosite	Pleurite (caracterizada por história convincente de dor pleurítica, atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdico).
Comprometimento renal	Proteinúria persistente (> 0,5 g/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal.
Alterações Neurológicas	Convulsões (na ausência de outras causas) Psicose (na ausência de outras causas)
Alterações Hematológicas	Anemia hemolítica ou leucopenia (menor que 4.000/mm ³ em duas ou mais ocasiões) ou linfopenia (menor que 1.500/mm ³ em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que 100.000/mm ³ na ausência de outra causa).
Alterações Imunológicas	Anticorpo anti-DNA nativo ou anti-Sm ou presença de anticorpo antifosfolípide com base em: a) níveis anormais de IgG ou IgM anticardiolipina; b) teste positivo para anticoagulante lúpico; ou c) teste falso-positivo para sífilis, por, no mínimo, seis meses.
Anticorpo Antinuclear	Título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas.

Na infância, a taxa de incidência do cLES varia de 0,36 a 2,5 a cada 100.000 crianças, enquanto a sua prevalência está entre 1,89 a 25,7 a cada 100.000 crianças (PINELES *et al.*,

2011). O curso desse agravo comumente é mais agressivo em comparação à doença iniciada na idade adulta (COUTURE; SILVERMAN, 2016) uma vez que há preponderância dos acometimentos renal, hematológico, ocular, neurológico e vascular (BUNDHUN; KUMARI; HUANG, 2017). Em um estudo recente brasileiro, essa dessemelhança foi observada tendo o grupo de crianças apresentado maior proporção de nefrite e acometimento do sistema nervoso central quando comparado ao grupo dos adultos (BORTOLINI *et al.*, 2021).

No Brasil, o grupo “Brazilian Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus Group” tem realizado vários estudos permitindo caracterizar as particularidades do cLES no país (NOVAK *et al.*, 2018; LOPES *et al.*, 2017). Em um estudo contendo 1555 participantes com esse agravo, criaram-se três grupos levando-se em consideração o critério “intervalo entre o início de sintomas e o diagnóstico clínico” (NOVAK *et al.*, 2018). A menor parte dos indivíduos (60 participantes) teve diagnóstico precoce (tempo de um mês entre início de sintomas e diagnóstico (NOVAK *et al.*, 2018). Esse grupo apresentava doença mais grave (NOVAK *et al.*, 2018). Como conclusão, esse estudo multicêntrico demonstrou que o atraso do diagnóstico ocorre nos casos em que o curso da doença é mais brando (NOVAK *et al.*, 2018). Em outro estudo do mesmo grupo, realizado no estado de São Paulo, com 847 participantes, obteve-se que nas infrequentes situações em que o diagnóstico da doença é feito em crianças menores de seis anos (39 participantes), há maior taxa de mortalidade e dano orgânico nos sistemas neuropsiquiátrico, vascular e cutâneo (LOPES *et al.*, 2017).

Em Alagoas, não há estudos que caracterizem o perfil da população de cLES, no entanto no Ceará, 60 indivíduos com esse agravo foram avaliados (MEDEIROS *et al.*, 2015). A média da idade foi de 15,5 anos com proporção de 86,7% pertencentes ao sexo feminino (MEDEIROS *et al.*, 2015). Houve preponderância de baixa escolaridade e raça não branca (MEDEIROS *et al.*, 2015). A distribuição das manifestações clínicas foi: 78,3% quadro dermatológico, 85% artrite, 70% nefrite, 61,7% leucopenia, 21,6% de anemia hemolítica, 33,3% plaquetopenia, 40% serosite, 11,7% convulsão, 3,3% psicose, 21,6% vasculite cutânea (MEDEIROS *et al.*, 2015). A dose média de prednisona utilizada foi 10,9 mg (MEDEIROS *et al.*, 2015). Sobre a proporção do uso de medicamentos, observou-se: o uso de antimaláricos ocorreu em 71,7%, o uso de azatioprina em 38,5%, o uso de micofenolato de mofetil em 38,5%, o uso de ciclofosfamida em 50% e o uso de metotrexato em 8,3% pacientes (MEDEIROS *et al.*, 2015).

A taxa da ocorrência de manifestações neuropsiquiátricas no contexto de LES é variada já tendo sido relatadas a ocorrência desse quadro clínico em 46% dos pacientes (AINIALA *et*

al., 2001). Esses sintomas são caracterizados por um conjunto de 19 síndromes clínicas estabelecidas pelo Colégio Americano de Reumatologia em 1999 (AD *et al.*, 1999). A ansiedade e a depressão fazem parte desse grupo sendo classificadas como manifestações difusas do sistema nervoso central (AD *et al.*, 1999). A definição da etiologia desses transtornos mentais na prática clínica é desafiadora uma vez que podem ser subjacentes a mecanismos fisiopatológicos próprios da doença autoimune ou secundários ao impacto de uma doença crônica ou ainda decorrentes do uso de determinadas medicações (MACKAY; TANG, 2020). Nesse contexto, há escassez de biomarcadores que auxiliem nessa definição (MACKAY; TANG, 2020). Em uma proposta de revisão desses critérios, um estudo sugeriu a supressão da ansiedade e da depressão leve (AINIALA *et al.*, 2001) devido à frequente coexistência desses transtornos mentais nas doenças crônicas (TURVEY *et al.*, 2009). Episódio de depressão severa manteve-se como critério (AINIALA *et al.*, 2001).

O grau de atividade do cLES pode ser estimado através deste instrumento: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI-2K) (SILVA *et al.*, 2016) que contem parâmetros clínicos e laboratoriais (FREIRE; SOUTO; CICONELLI, 2011) e varia de 0 a 105 pontos (MIKDASHI; NIVED, 2015). A doença pode ser considerada inativa conforme os critérios estabelecidos pelo Consenso “Lupus Low Disease Activity State”: (SLEDAI)-2K ≤ 4 na ausência de atividade em órgãos em sistemas como renal, sistema nervoso central, cardiopulmonar, gastrointestinal, vascular e hematológico; sem manifestação de atividade em relação à avaliação anterior; uso de prednisona $\leq 7,5$ mg e boa tolerância aos medicamentos imunossupressores de manutenção (FRANKLYN *et al.*, 2016).

O tratamento do cLES requer uma equipe multidisciplinar incluindo reumatologista pediátrico, enfermeiro, psicólogo, nutricionista, fisioterapeuta, assistente social, nefrologista, dermatologista entre outros de modo a alcançar o controle da doença e melhorar a qualidade de vida (SILVA *et al.*, 2016). Há uma diretriz europeia que traz recomendações sobre essa terapêutica (GROOT *et al.*, 2017). O uso de fotoproteção, hidroxicloroquina, glicocorticoide e imunossupressores como rituximabe estão descritos nesse documento (GROOT *et al.*, 2017). Quanto ao manejo das manifestações neuropsiquiátricas (GROOT *et al.*, 2017), é necessária inicialmente a investigação etiológica, podendo ser utilizados punção lombar, eletroencefalograma, ressonância magnética encefálica, avaliações neuropsicológica e oftalmológica (GROOT *et al.*, 2017). Essa diretriz destaca que essas recomendações são extrapolações das evidências já existente em adultos, sendo indispensáveis mais pesquisas na infância (GROOT *et al.*, 2017).

3.2 Artrite Idiopática Juvenil

A AIJ é um grupo heterogêneo de doenças que compartilham em comum a artrite persistente, com duração de seis semanas ou mais, acometendo indivíduos menores de 16 anos (MAHMUD; BINSTADT, 2019). Pode ser classificada em sete categorias conforme representado na tabela abaixo.

TABELA 2 Critérios Revisados da *International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis* de 2001 para a Classificação da Artrite Idiopática Juvenil (adaptado de PETTY *et al.*, 2004)

Categoria	Definição
Sistêmica	<p>Artrite em uma ou mais articulações precedidas por febre de pelo menos 2 semanas de duração e acompanhada por um ou mais das seguintes características:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erupção eritematosa evanescente; 2. Aumento generalizado dos linfonodos; 3. Hepatomegalia e/ou esplenomegalia; 4. Serosite.
Oligoarticular	<p>Artrite afetando uma a 4 articulações durante os primeiros 6 meses de doença. Duas subcategorias são reconhecidas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Oligoartrite persistente: afeta não mais que 4 articulações ao longo do curso da doença; 2. Oligoartrite estendida: afeta um total de mais de 4 articulações após os primeiros 6 meses de doença.
Poliartrite fator reumatoide negativo	<p>Artrite afetando 5 ou mais articulações durante os primeiros 6 meses da doença. Fator reumatoide é negativo.</p>
Poliartrite fator reumatoide positivo	<p>Artrite afetando 5 ou mais articulações durante os primeiros 6 meses da doença; A dosagem de fator reumatoide deve ser</p>

	positiva em duas ocasiões durante os primeiros 6 meses da doença.
Artrite Psoriásica	Artrite e psoríase, ou artrite e pelo menos 2 das seguintes características: <ol style="list-style-type: none">1. Dactilite;2. Pitting em unhas ou onicólise;3. Psoríase em parente de primeiro grau.
Artrite associada à entesite	Artrite e entesite, ou artrite ou entesite com pelo menos 2 das seguintes características: <ol style="list-style-type: none">1. Sacroileíte ou dor lombar inflamatória;2. A presença do antígeno HLA-B27;3. Artrite no sexo masculino em idade maior que 6 anos;4. Uveíte anterior aguda;5. História de espondilite anquilosante, sacroileíte com doença inflamatória intestinal, síndrome de Reiter, ou uveíte anterior aguda em familiar de primeiro grau
Artrite indiferenciada	Artrite crônica que não preenche critérios em nenhuma das categorias anteriores

A mensuração da atividade da AIJ pode ser feita através do “estado mínimo de atividade” definido como: avaliação do médico $\leq 2,5$ cm e ausência de artrite na forma oligoarticular; e a avaliação do médico $\leq 3,4$ cm, avaliação dos pais $\leq 2,1$ cm, contagem de articulação com artrite ≤ 1 na forma poliarticular (MAGNI-MANZONI *et al.*,2008). Outra métrica possível inclui o escore Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) que avalia quatro variáveis: avaliações do médico e dos pais, velocidade de hemossedimentação e contagem articular (CONSOLARO *et al.*,2016). Há disponíveis várias versões dessa métrica a depender do número de articulações consideradas e ainda da possibilidade da exclusão do

parâmetro laboratorial a exemplo dos instrumentos JADAS10, JADAS27, JADAS71 e clinical JADAS (CONSOLARO *et al.*, 2016).

Em Alagoas, ainda não há estudos que caracterizam o perfil dos indivíduos com esse agravo. No Brasil, sua taxa de prevalência, em um estudo epidemiológico na cidade Embu das Artes em São Paulo, foi de 0,34 a cada 1000 crianças com idade entre 6 a 12 anos (YAMASHITA, *et al.*, 2013). Em um estudo na cidade de Fortaleza conduzido a partir de 164 indivíduos com AIJ, observou-se que 58% eram do sexo feminino, sendo a média de idade de 14 anos e a duração média da doença de 10,31 anos (ROCHA *et al.*, 2019). Quanto à distribuição nos grupos classificatórios, verificou-se: 25% poliartrite fator reumatoide negativo, 13,4% poliartrite fator reumatoide positivo, 22% oligoartrite, 24,4% artrite associada à entesite, 12,1% sistêmica, 2,5% indiferenciada e 0,6% psoriásica (ROCHA *et al.*, 2019). No tocante à atividade de doença, 16,1% apresentavam elevada atividade e 25,3% com moderada atividade (ROCHA *et al.*, 2019). A positividade do fator reumatoide e do FAN foram respectivamente 29,6% e 16,1% (ROCHA *et al.*, 2019).

O manejo da AIJ requer a atuação da equipe multidisciplinar incluindo reumatologista pediátrico, enfermeiro, educador físico, fisioterapeuta, psicólogo, odontólogo entre outros (THORNTON, BERESFORD, CLAYTON, 2008; BHATT *et al.*, 2014; BOS *et al.*, 2016). Para o tratamento medicamentoso, a diretriz do Colégio Americano de Reumatologia de 2019, cita: anti-inflamatórios não hormonais, glicocorticoides sistêmico e intra-articular e drogas modificadoras de doenças (que podem ser biológicas ou não) (RINGOLD *et al.*, 2020). A depender do curso do agravo, há possibilidade de que a artrite progrida para limitação funcional, anquilose e consequente disfunção permanente (RUSSO *et al.*, 2012).

3.3 Saúde mental em doenças crônicas na infância e na adolescência

A ocorrência de uma doença crônica na infância e na adolescência leva a prejuízos na saúde mental desses indivíduos (COBHAM *et al.*, 2019). Em uma revisão sistemática sobre ansiedade nessa faixa etária em portadores de doenças crônicas (foram incluídas: artrite idiopática juvenil, asma, doença cardíaca congênita, diabetes, epilepsia, doença inflamatória intestinal e anemia falciforme), obteve-se prevalência de ansiedade variando de 20 – 50% (COBHAM *et al.*, 2019). Além disso, essa morbidade psiquiátrica pode impactar nestes desfechos: controle da doença crônica, absenteísmo escolar, dor e adesão ao tratamento

(COBHAM *et al.*, 2019). Já uma meta- análise, em crianças e adolescentes com doenças crônicas, demonstrou maior prevalência de depressão nesses indivíduos quando comparados ao controle apesar do pequeno tamanho de efeito de 0,19 (PINQUART; SHEN, 2011).

3.4 Saúde mental no Lúpus Eritematoso Sistêmico de início na infância

Nos portadores de cLES, a prevalência de ansiedade e depressão pode variar de 34 a 37% e 6,7% a 59%, respectivamente, conforme demonstrado em uma revisão sistemática (QUILTER, HIRAKI, KORCZAK, 2019).

A ocorrência da depressão e ansiedade está associada a vários fatores no contexto das doenças reumatológicas crônicas, todavia não há uniformidade na literatura quanto a essas variáveis. Em um estudo transversal com 50 portadores de cLES e Doença Mista do Tecido Conjuntivo, a depressão esteve associada à duração da doença, ao escore de atividade (SLEDAI) e à raça não branca, porém essa associação não foi vista em relação ao uso de corticoide, à estratificação econômica e à dor. Não foi encontrada associação da ansiedade a essas variáveis (KNIGHT *et al.*, 2015). A depressão foi identificada em 20% dos participantes, a ansiedade em 22 % e a ideação suicida em 14% (KNIGHT *et al.*, 2015).

Em outro estudo no cLES, houve taxa de 26% de depressão avaliada através do questionário CDI (KOHUT *et al.*, 2013), não sendo detectada ideação suicida. Esse transtorno de humor não foi associado à duração de doença, aos escores de qualidade de vida, aos instrumentos SLEDAI e SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*), à presença de anticorpos antifosfolípidos e à história de nefrite (KOHUT *et al.*, 2013). O uso da prednisona foi associado com anedonia e à baixa autoestima (KOHUT *et al.*, 2013). Nos indivíduos com depressão, houve preponderância dos sintomas físicos desse transtorno psiquiátrico, podendo ser resultante do acometimento orgânico da doença reumatológica (KOHUT *et al.*, 2013).

Já em uma avaliação de 51 indivíduos com cLES, foi descrita taxa de 58,8% de depressão e 13,7% de ideação suicida (DAVIS *et al.*, 2018). Esse transtorno de humor não se associou às seguintes características: idade, sexo, etnia, idade do diagnóstico, duração da doença, SLEDAI, uso de corticoide, presença de nefrite. Houve, porém, associação entre depressão e adesão ao tratamento (DAVIS *et al.*, 2018).

No contexto da nefrite lúpica na infância, um estudo com 62 indivíduos demonstrou a ocorrência de 56,25 % de ansiedade e 50 % de depressão no grupo do tratamento de indução (PUTERA *et al.*, 2020). Nos participantes em terapia de manutenção, não foram evidenciadas nem depressão e ansiedade (PUTERA *et al.*, 2020).

3.5 Saúde mental na Artrite Idiopática Juvenil

Na AIJ, também há estudos para avaliação da saúde mental. Uma revisão sistemática demonstrou taxas de depressão de 7 a 36%, enquanto as taxas de ansiedade variaram de 7 a 64% (FAIR *et al.*, 2019). Em uma coorte prospectiva em adolescentes com AIJ, 14,7% desses participantes foram diagnosticados com depressão (HANNNS *et al.*, 2018). Esse transtorno mental correlacionou-se à atividade de doença, dor, disfunção física e acometeu principalmente o sexo feminino e o subtipo poliarticular fator reumatoide positivo (HANNNS *et al.*, 2018). Ao longo de quatro anos de acompanhamento, houve declínio nas taxas de depressão e atividade da doença (HANNNS *et al.*, 2018).

Apesar do impacto de uma doença crônica na infância e adolescência, alguns estudos não encontraram maior ocorrência de transtorno mental, no contexto de AIJ, quando comparado ao grupo controle (HANNNS *et al.*, 2020; TARAKCI *et al.*, 2011). Um estudo que avaliou transtornos mentais, atividade física, dor e bem estar em indivíduos com AIJ obteve que a média de ansiedade e o desvio padrão, avaliada pelo instrumento SCARED, foi 24.19 ± 9.70 (TARAKCI *et al.*, 2011). Enquanto a depressão, mensurada através do CDI, teve média e desvio padrão de 8.13 ± 4.80 (TARAKCI *et al.*, 2011). Não houve diferenças estatisticamente significantes nessas médias quando comparadas ao grupo controle (TARAKCI *et al.*, 2011). A depressão correlacionou-se à ansiedade, ao funcionamento físico e à avaliação de bem-estar (TARAKCI *et al.*, 2011). À semelhança desse estudo, no Reino Unido, a avaliação de ansiedade e depressão em adolescentes (categorizados em dois grupos: 136 portadores de AIJ e 88 indivíduos saudáveis) não demonstrou diferenças na prevalência desses transtornos mentais nos dois grupos (HANNNS *et al.*, 2020). Não houve associação entre atividade de doença e transtornos mentais. Como hipótese, os autores afirmaram que os transtornos mentais estariam mais associados a outros fatores não inflamatórios (HANNNS *et al.*, 2020). Apesar dessas conclusões, já existem muitas evidências de uma via comum entre inflamação e depressão (VALLERAND; PATTEN; BARNABE, 2019).

3.6 Inflamação e transtornos mentais

cLES e AIJ são doenças inflamatórias com níveis elevados de citocinas especialmente durante os períodos de atividade (KOENIG *et al.*, 2012; SHIMIZU; NAKAGISHI; YACHIE, 2013). Meta- análises prévias demonstraram níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias em indivíduos com depressão e ansiedade (DOWLATI *et al.*, 2010; COSTELLO *et al.*, 2019), já estando bem documentada a associação entre inflamação e transtornos psiquiátricos (YE *et al.*, 2021).

Em um estudo em cLES, avaliou-se a associação do receptor da citocina “fator de necrose tumoral” à ocorrência de lúpus neuropsiquiátrico, porém não foi encontrada essa correlação (FATHY; ALKADY; TAWFIK, 2022). À semelhança desse achado, no Reino Unido, a avaliação de ansiedade e depressão em adolescentes portadores de AIJ não demonstrou associação de interleucina-6 à ocorrência de ansiedade e depressão (HANNS *et al.*, 2020). Como hipótese nesse estudo, os transtornos mentais estariam mais associados a outros fatores não inflamatórios (HANNS *et al.*, 2020), todavia o próprio tratamento medicamentoso que reduz a inflamação pode ter influenciado nesse achado (HANNS *et al.*, 2020).

Esses dois estudos (FATHY; ALKADY; TAWFIK, 2022; HANNS *et al.*, 2020) divergem das meta-análises citadas previamente (DOWLATI *et al.*, 2010; COSTELLO *et al.*, 2019). Sendo, portanto, necessárias mais pesquisas a fim de elucidar o papel da inflamação nos transtornos psiquiátricos nas doenças reumatológicas autoimunes na infância. Esses achados podem justificar a controvérsia que a literatura apresenta sobre a relação entre atividade de doença e transtornos mentais com alguns estudos demonstrando associação (KNIGHT *et al.*, 2015; EL-NAJJAR; NEGM; EL-SAYED, 2014) e outros não (FIGUEIREDO-BRAGA *et al.*, 2021; HANNS *et al.*, 2020).

3.7 Rastreio de transtornos mentais

Um estudo feito em um centro universitário de Reumatologia Pediátrica, localizado no meio oeste dos Estados Unidos, obteve que as taxas de rastreio de depressão eram de apenas 3,3% (MULVIHILL *et al.*, 2021). Após a intervenção de um grupo multidisciplinar com atividades para engajar a equipe de saúde, esse rastreamento atingiu mais de 80 % (MULVIHILL *et al.*, 2021). Esse grupo propôs um fluxograma de periodicidade desse rastreio através do questionário de depressão PHQ-9 (The Patient Health Questionnaire) bem como um

plano de ação que envolvia psicoeducação e encaminhamento a psicólogos e a psiquiatras (MULVIHILL *et al.*,2021).

As cinco principais barreiras para o rastreamento desses transtornos psiquiátricos no contexto da Reumatologia Pediátrica são: recurso pessoal escasso, pouco tempo de consulta, indisponibilidade de profissionais de saúde mental, poucos profissionais para dar seguimento ao resultado do rastreio bem como falta de apoio institucional (KNIGHT *et al.*,2016). Os principais entraves no tratamento dessas condições psiquiátricas são: longas listas de espera, pouca disponibilidade dos serviços de saúde mental, dúvidas dos responsáveis e dos pacientes de onde obterem esses serviços, indisponibilidade de tempo das famílias e questões relativas à cobertura pelo seguro de saúde (KNIGHT *et al.*,2016). Um outro estudo avaliou essas barreiras sob a perspectiva dos pais e dos participantes portadores de com Lúpus Eritematoso Sistêmico de início na infância, Artrite Idiopática Juvenil e dermatomiosite juvenil (FAWOLE *et al.*,2021). As principais dificuldades enumeradas no tratamento foram: as preocupações a compreensão adequada dos profissionais de saúde mental sobre a doença reumatológica e a cobertura insuficiente do seguro de saúde (FAWOLE *et al.*,2021).

3.8 Saúde mental na pandemia de Covid-19

A ocorrência de transtornos mentais em crianças e adolescentes com doenças crônicas reumatológicas (ABDELGALIL; MUZAFFER, 2021; WAHEZI *et al.*,2021) pode ter sido influenciada pela pandemia de Covid-19 conforme demonstrado em um meta-análise recente na qual as prevalências de depressão e ansiedade foram duas vezes maiores se comparadas ao período pré-pandêmico (RACINE *et al.*, 2021). Em uma recomendação do Colégio Americano de Reumatologia para manejo de doença reumatológica na infância, há a hipótese de que essas crianças estariam sob maior risco de ansiedade e depressão nesse período (WAHEZI *et al.*,2021). Esses indivíduos enfrentaram fechamento de escolas, perdas financeiras, aumento do tempo em tela, redução da interação com os colegas além de redução de atividade física (MIRANDA *et al.*, 2020).

Contrariando essas inferências, um estudo observacional em adolescentes com AIJ, feito na vigência da pandemia, demonstrou prevalência de ansiedade de 13.8% e de depressão de 3,4% (ABDELGALIL; MUZAFFER, 2021). Esses achados não diferiram de forma estatisticamente significativa em relação ao grupo controle (ABDELGALIL; MUZAFFER,

2021). Houve outro estudo que avaliou ansiedade em crianças e adolescentes com AIJ, cLES e febre familiar do Mediterrâneo durante a pandemia (DURCAN *et al.*,2021). Observou-se maior ocorrência de ansiedade em relação ao grupo controle apenas nos indivíduos com idade igual ou superior a 13 anos (DURCAN *et al.*,2021). No Brasil, 355 adolescentes com doenças crônicas que incluíam cLES e AIJ, foram avaliados durante o período de quarentena em 2020 (LINDOSO *et al.*, 2021). Observou-se que 30% desses indivíduos apresentaram rastreio positivo para transtornos psiquiátricos detectados através da escala “*Strengths and Difficulties Questionnaire*”. A taxa desse acometimento foi semelhante ao grupo controle (31%).

3.9 Qualidade de vida em doenças reumatológicas crônica na infância

Além da avaliação dos transtornos mentais, a qualidade de vida também é um aspecto importante a ser considerado no cLES (MOORTHY *et al.*,2017). Nessa doença, apesar de ter havido melhora na sobrevida nas últimas décadas, ainda há baixos escores de qualidade de vida (BRUNNER *et al.*,2009). A própria morbidade inerente à doença bem como o uso de medicações interfere nesses escores (MOORTHY *et al.*,2017). Diante dessa relevância, esse desfecho tem sido incluído como um dos componentes a serem avaliados na resposta ao tratamento (RUPERTO *et al.*,2005). O grupo Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) delineou cinco domínios (avaliação do médico do estado global da doença, medida objetiva de atividade de doença, proteinúria de 24 horas, avaliação dos responsáveis do bem estar do paciente e avaliação de qualidade de vida) a serem considerados ao se definir essa resposta (RUPERTO *et al.*,2005) no contexto de cLES. Uma revisão sistemática que se propôs a avaliar o impacto do tratamento medicamentoso na qualidade de vida no Lúpus Eritematoso Sistêmico de início na infância, não foi capaz de determinar esse efeito (CINTRÓN *et al.*,2020). Isso foi justificado devido aos diferentes instrumentos para mensurar esse desfecho e a grande heterogeneidade dos estudos (CINTRÓN *et al.*,2020) Esse achado demonstra que o tratamento medicamentoso pode não ser suficiente para alcançar melhorias na qualidade de vida, havendo necessidade de uma abordagem multidimensional do indivíduo.

Em uma coorte multicêntrica e multinacional que avaliou 467 com indivíduos com Lúpus Eritematoso Sistêmico de início na infância, as médias e desvio padrão das dimensões da qualidade de vida dos participantes procedentes da América do Sul foram respectivamente: físico (74 ± 21), social (84 ± 18), emocional (65 ± 23) e escolar (70 ± 19)

(MOORTHY *et al.*,2017). Nesse estudo, as variáveis gênero feminino, atividade de doença, dano orgânico, uso de ciclofosfamida ou de rituximabe associaram-se à pior qualidade de vida (MOORTHY *et al.*,2017). Em outro estudo com 98 participantes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico de início na infância e com grupo controle, a média da distribuição dos domínios de qualidade de vida foi estes entre esses dois grupos respectivamente: físico ($77,3 \pm 21,9$), emocional ($75,9 \pm 20,5$), social ($87,7 \pm 15,6$), escolar ($71,5 \pm 19,6$), global ($78,1 \pm 15$); físico ($87,8 \pm 13,2$), emocional ($79,2 \pm 18,0$), social ($85,0 \pm 16,7$), escolar ($81,3 \pm 16,1$), global ($83,9 \pm 12,5$) (BRUNNER *et al.*,2009). Nesse estudo, a atividade de doença e o dano orgânico foram associados à pior qualidade de vida (BRUNNER *et al.*,2009).

Na AIJ, a verificação da qualidade de vida também é imprescindível uma vez que a avaliação de desfechos como mortalidade e remissão são insuficientes para avaliar a saúde global dos indivíduos (WU *et al.*,2021). Esse fato ganha maior relevância no contexto de uma doença de curso persistente com altas taxas de recorrência e que mesmo em períodos de remissão necessita de terapia medicamentosa de manutenção (WU *et al.*,2021). Em um estudo, 180 participantes portadores de AIJ foram categorizados em um grupo com doença ativa e outro com o agravo em remissão. As médias da distribuição dos domínios de qualidade de vida no grupo em atividade de doença foram : físico (67.16 ± 20.78), emocional (82.10 ± 18.38), social (78.24 ± 20.70), escolar (65.88 ± 16.99) e global (72.05 ± 15.29); já no grupo em remissão: físico (92.63 ± 9.77), emocional (93.48 ± 11.50), social (94.41 ± 10.06), escolar (79.32 ± 12.99) e global (89.77 ± 9.23) (WU *et al.*,2021). A diferença desses escores foi estatisticamente significativa, tendo a atividade de doença determinando piores pontuações (WU *et al.*,2021).

4. MÉTODO

4.1. Caracterização do desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional e transversal, em que a coleta de dados ocorreu no período entre setembro de 2021 a março de 2022, em indivíduos com Lúpus Eritematoso Sistêmico de início na infância e com Artrite Idiopática Juvenil acompanhados no Hospital Universitário Professor Alberto Antunes – Universidade Federal de Alagoas. Ademais, houve recrutamento de crianças e adolescentes em um posto de saúde para compor o grupo controle. Os agentes de saúde dessa Unidade Básica convocaram esses indivíduos, com autorização dos responsáveis legais, nas residências adstritas ao posto, a fim de participarem de uma entrevista.

4.2. Critérios de inclusão e exclusão dos pacientes

1 Critérios de inclusão

- Idade entre 7 a 17 anos;
- Diagnóstico confirmado de cLES segundo as definições do ACR de 1997 ou AIJ segundo critérios ILAR para os sete subgrupos da doença (2001).

2 Critérios de exclusão

- Participantes que não completaram os questionários aplicados;
- Participantes e responsáveis que não permitiram a utilização e análise do prontuário pela equipe da pesquisa.

4.3. Critérios de inclusão e exclusão dos indivíduos do grupo controle

1 Critérios de inclusão

- Idade entre 7 a 17 anos;

2 Critérios de exclusão

- Indivíduos portadores de doenças crônicas.

4.4. Cálculo do tamanho da amostra

Os pacientes, acompanhados no setor de Reumatologia Pediátrica do Hospital Universitário Professor, e seus respectivos responsáveis foram convidados a participar da pesquisa. Foi realizada amostragem não probabilística por conveniência. Foram convidados a

participar do estudo 25 indivíduos com cLES e 16 com AIJ. Houve recusa na participação de 2 crianças com AIJ. O grupo controle foi constituído de 33 participantes.

4.5. Aspectos éticos

Durante as consultas ambulatoriais, os pacientes e seus responsáveis eram convidados a participar, sendo informados quanto aos objetivos e procedimentos da pesquisa, sendo esclarecidos em suas dúvidas. Se houvesse aceitação, ocorria a leitura e a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (apêndice A) pelos responsáveis e do termo de assentimento (apêndice B) pelos menores conforme resolução nº 196/96 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde, estando a proposta de acordo com os princípios constantes na Declaração de Helsinki (1964). Os pacientes e seus responsáveis eram conduzidos a uma sala para a entrevista.

O projeto aqui apresentado foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) sob o número do parecer 4.993.382 e Certificado de Apresentação de Apreciação Ética 49887521.6.0000.5013 (anexo A).

4.6. Avaliação do perfil sociodemográfico

Foi realizada uma entrevista inicial na qual obtiveram-se estes dados sociodemográficos: idade e sexo.

A estratificação socioeconômica foi feita a partir do “critério de classificação econômica Brasil”, proposto pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP, 2015) (anexo B). Nesses critérios, são avaliadas as variáveis relativas à posse de bens aquisitivos, encanamento da água, asfaltamento do domicílio e grau de escolaridade da pessoa com a maior parte da renda da família (ABEP, 2015). Os estratos sociais são obtidos a partir de escores estabelecidos por pontuação de acordo com os itens do questionário, correspondentes às classes: A (45- 100 pontos), B1 (38- 44 pontos), B2 (29-37 pontos), C1 (23-28 pontos), C2 (17 – 22 pontos), D e E (0-16 pontos) (ABEP, 2015). A classe A é o estrato com maior poder aquisitivo, enquanto as classes D e E são os estratos de menor renda (ABEP, 2015). Neste trabalho, os estratos D e E foram considerados com baixo poder aquisitivo.

4.7. Avaliação da atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico de início na infância

O instrumento usado para medir a atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico de início na infância foi o SLEDAI 2 k (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000)

modificado (URIBE *et al.*, 2004) (anexo C) composto por parâmetros clínicos e laboratoriais com pontuação máxima de 105 (ROMERO-DIAZ; ISENBURG; RAMSEY-GOLDMAN, 2011).

Neste estudo, considerou-se doença inativa como aquela que preenchesse todos esses critérios adotados pelo pelo Consenso “Lupus Low Disease Activity State”: SLEDAI-2K ≤ 4 na ausência de atividade dos sistemas renal, sistema nervoso central, cardiopulmonar, gastrointestinal, vascular e hematológico; sem manifestação de atividade em relação à avaliação anterior; uso de prednisona $\leq 7,5$ mg e boa tolerância aos medicamentos imunossupressores de manutenção (FRANKLYN *et al.*, 2016).

4.8. Avaliação da atividade da Artrite Idiopática Juvenil

Para quantificar a atividade da AIJ, foi utilizada a contagem articular derivada do índice mínima atividade de doença em que se considerou inatividade: ausência de artrite na forma oligoarticular ou uma ou menos articulação ativa na forma poliarticular (MAGNI-MANZONI *et al.*, 2008). Quanto à forma sistêmica, foi considerada doença inativa se houvesse o cumprimento de todos esses critérios: ausência de artrite; ausência de febre, rash, serosite, esplenomegalia, linfadenopatia generalizada; ausência de uveíte ativa; proteína c reativa ou velocidade de hemossedimentação normais; avaliação médica demonstrando inatividade; duração da rigidez matinal ≤ 15 minutos (WALLACE *et al.*, 2011).

4.9. Avaliação da ansiedade

Os sintomas de ansiedade foram rastreados através do Screen for Child Anxiety Related Disorder (SCARED) (anexo D), que contém 41 itens agrupados em 5 subescalas: sintomas somáticos / pânico (treze itens), ansiedade generalizada (nove itens), ansiedade de separação (oito itens), ansiedade social (sete itens) e fobia escolar (quatro itens) (KAAJALAAKSO *et al.*, 2021). No Brasil, este questionário já foi validado e demonstrou ter propriedades psicométricas satisfatórias (ISOLAN, *et al.*, 2011). A pontuação ≥ 25 sugere ansiedade (TARACKI *et al.*, 2011). Cada item varia de 0 a 2, sendo a pontuação máxima de 82 (KAAJALAAKSO *et al.*, 2021).

4.10 Avaliação da depressão

A fim de avaliar depressão, foi utilizado o Inventário de Depressão Infantil (CDI) (anexo E) composto por 27 itens, já validado no Brasil podendo ser aplicado em indivíduos de 7 a 17 anos (GOUVEIA *et al.*, 1995). Esse inventário possui itens que variam de 0 a 2 (GOUVEIA *et*

al., 1995), tendo somatória total de 54 pontos. Essa escala avalia os sintomas presentes nas últimas duas semanas (GOUVEIA *et al.*, 1995). Há cinco subescalas dentro desse questionário: humor negativo (seis itens), problemas interpessoais (quatro itens) inefetividade (quatro itens), anedonia (oito itens), auto-estima negativa (cinco itens) (WATHIER; DELL'AGLIO; BANDEIRA, 2008; KOHUT, *et al.*, 2013).

Escore ≥ 19 sugere depressão (WIGHAM *et al.*, 2017). Em alguns estudos prévios, suprimiu-se o item 9 que avalia a ideação suicida (CRUVINEL; BORUCHOVITCH; SANTOS, 2008). Nesse presente estudo, observou-se obstáculos na abordagem desta questão devido à dificuldade de compreensão por algumas crianças adotando-se a retirada desse quesito. Com isso, o ponto de corte para o diagnóstico de depressão foi ≥ 18 (CRUVINEL; BORUCHOVITCH; SANTOS, 2008).

4.11 Avaliação da qualidade de vida

A qualidade de vida foi analisada pelo questionário genérico Pediatric Quality of Life InventoryTM Versão 4.0 (anexo F) que contem 23 itens que abordam 4 dimensões: física (oito itens), emocional (cinco itens), social (cinco itens) e escolar (cinco itens) (KLATCHOIAN *et al.*, 2008). Cada item apresenta 5 possibilidades de resposta: 0 = nunca; 1 = quase nunca; 2 = algumas vezes; 3 = frequentemente; 4 = quase sempre, sendo equivalente à pontuação respectiva de 100, 75, 50, 25, 0 (KLATCHOIAN *et al.*, 2008). A somatória final consiste em 0 a 100 de forma que maiores pontuações representam melhores escores de qualidade de vida (KLATCHOIAN *et al.*, 2008). Esse instrumento foi validado no Brasil em um estudo com crianças com doenças reumáticas (KLATCHOIAN *et al.*, 2008).

4.12 Análise estatística

Os dados obtidos após coleta foram digitados em planilha no programa Microsoft Excel 2013. Foi utilizado o software JASP versão 0.16.1. O teste de Shapiro-Wilk verificou a normalidade da distribuição das variáveis numéricas. Os dados foram descritos como frequência para variáveis categóricas e mediana (seguidas do primeiro e terceiro quartis) para variáveis contínuas. O teste t-student foi aplicado para comparação de variáveis contínuas quando houvesse distribuição normal. As medianas dos escores ansiedade, depressão e qualidade de vida foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney quando o pressuposto da normalidade não fosse cumprido. Os testes Qui-quadrado ou exato de Fisher foram realizados para comparar as variáveis nominais. A correlação de Spearman foi utilizada para testar as

correlações dos dados quantitativos quando houvesse não normalidade, sendo usada a correlação de Pearson para a distribuição normal. A associação entre as variáveis independentes (depressão, ansiedade e dor) e a variável dependente (qualidade de vida relacionada à saúde) foi feita por meio de regressão logística. Foi considerado com significância estatística o valor de $p < 0,05$. A variável qualidade de vida foi considerada categórica no modelo de regressão logística, sendo representada por subótima com valores abaixo 78.6 na escala PedsQL (SEID *et al.*, 2009).

5.0 PRODUTO (O artigo foi submetido para a revista “*Brazilian Journal of Psychiatry*”)

Anxiety and depression in childhood autoimmune rheumatic diseases during COVID-19 pandemic in Brazil

Larissa da Silva Pinto¹, Valfrido Leão de Melo Neto², Jaciel de Oliveira Clementino³, Thiago Sotero Fragoso⁴

1. MD; Rheumatologist; Professor Alberto Antunes University Hospital; Federal University of Alagoas, Brazil

2 PhD; Psychiatric department; Faculty of Medicine, Federal University of Alagoas, Brazil

3. MD; Nurse; Professor Alberto Antunes Hospital; Federal University of Alagoas, Brazil

4. PhD; Rheumatology department; Faculty of Medicine, Federal University of Alagoas, Brazil

ABSTRACT:

OBJECTIVE: To evaluate pain, anxiety and depression of two systemic autoimmune rheumatic diseases in childhood during the Covid-19 pandemic and investigate predictors for reduced health-related quality. **METHODS:** A cross-sectional sample of patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) and juvenile idiopathic arthritis (JIA) were asked to complete Children’s Depression Inventory, Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders Questionnaire and PedsQL 4.0 Generic Core Scales. Controls were age-matched. **RESULTS:** Thirty-nine patients and 33 controls were included with a median age of 11.4 years. Depressive symptoms were present in 12,8% and anxiety in 46,1% of patients without statistical difference when compared with control group. There was worse overall quality of life scores for patients compared to controls (70.2 vs 85.9, $p < 0.01$). Disease activity

was not associated with mental disorders or quality of life. Pain and anxiety were predictors of worse quality of life. **CONCLUSION:** High rates of anxiety and depression were found and quality of life was more compromised in individuals with autoimmune disease, being predicted by pain and anxiety. Social restrictions imposed in consequence of COVID-19 looks like a new environmental factor to contribute for anxiety, depression, and poor quality of life in children and adolescents with rheumatic autoimmune diseases.

Keywords: Lupus Erythematosus, Systemic; Arthritis, Juvenile; Anxiety; Depression;

INTRODUCTION

Childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) and Juvenile idiopathic arthritis (JIA) are chronic autoimmune diseases.¹ Both are autoimmune and inflammatory diseases characterized by the production of autoantibodies which can cause tissue inflammation.^{2,3,4} Although there has been significant progress on the treatment of JIA and SLE over the past decade, they remain with high recurrence rate^{4,5}, which could cause pain, organ damage, disability, and, consequently, poor quality of life and psychiatric disorders⁶

Recent systematic review and meta-analysis^{7,8} have demonstrated high prevalence of major depression and anxiety symptoms among cSLE/JIA patients. Furthermore, the COVID-19 pandemic has negatively affected people's mental health. Children and adolescents have experienced several pandemic-related consequences, such as closures of school, loss of income and widespread social isolation.⁹ In Brazil, the first confirmed case of COVID-19 occurred in February 2020¹⁰ and, rapidly, high rates of incidence and mortality occurred. Between March of 2020 and December of 2021, restrictive measures for the movement of people, included closure of schools with remote classes, were implemented¹¹ and only in 2022 children and adolescents were vaccinated.

In this study, our goal was to assess psychological functioning (anxiety and depression) and health-related quality of life (HRQOL) of patients with childhood-onset SLE and JIA and to identify any associations with clinical disease characteristics, during the last months of mobility and social restrictions of COVID-19 pandemic in Brazil, when the most of psychological consequences were emerged.

METHODS

Participants

We performed a cross-sectional study, during COVID-19 pandemic period from September 2021 to March 2022. A convenience sample of 39 patients, between 7–17 years old, with childhood-onset SLE and JIA whose fulfilled the revised American College of Rheumatology (ACR) Classification Criteria for SLE¹² and the 2004 revised International League of Associations for Rheumatology Classification for JIA¹³ were included. They were recruited from pediatric rheumatology clinic at Professor Alberto Antunes University Hospital which is a reference unit for Lupus and Juvenile idiopathic arthritis care in the state of Alagoas, northeast of Brazil. Control group, with no autoimmune or inflammatory diseases, was selected from a local community.

Data collection

Data were obtained through direct interview of the patients and completed with review of patient charts. The aims of the interview were to assess depression, anxiety, quality of life and its associated factors. We used a structured, coded questionnaire, and a sheet for collecting data from the patient chart.

Screen for anxiety symptoms were identified using the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders Questionnaire (SCARED). SCARED consists of five clinical subscales: panic/somatic, generalized anxiety, separation anxiety, social phobia, and school phobia.¹⁴ Cumulative SCARED scores ≥ 25 may indicate the presence of an anxiety disorder.¹⁴ Depression was evaluated using the Children's Depression Inventory (CDI), a self-reported inventory. The CDI items can be grouped in five subscales: Negative Mood, Interpersonal Problems, Ineffectiveness, Anhedonia, and Negative Self-Esteem.¹⁵ The score ≥ 19 suggests the presence of depression.¹⁴ Due to difficult to obtain data of suicidal ideation from children interview this item was omitted. In our study, the cut-off for identifying possible depressive disorder was score ≥ 18 . Health-related quality of life was measure through the 23-item PedsQL 4.0 Generic Core Scales which encompasses 4 dimensions: physical, emotional social and school functioning.¹⁶ The items are linearly transformed to 0–100 scale, with higher scores indicating a better HRQOL.¹⁶ A PedsQL generic core total scale score < 78.6 was considered as suboptimal.¹⁷ Pain was assessed by item seven of physical functioning in the PedsQL. This item is rated on a 5-point scale (0 to 4 points).

It was used the Brazilian Economic Classification Criteria of the ABEP (Brazilian Association of Research Companies) for socioeconomic classification.¹⁸ The sum of socioeconomic variables is aggregated in intervals to define social class categories: D/E (0–16

points); C (17–28 points); A/B (29–100 points).¹⁸ It was considered low socioeconomic position (poverty) the categories D/E.

We consider inactive cSLE when fulfilled all following criteria: SLEDAI-2K ≤ 4 (The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index is a clinical index for the measurement of disease activity in SLE)¹⁹ with no activity in major organ systems and prednisolone ≤ 7.5 mg/day.²⁰ The assessment of disease activity for JIA was made by the number of joints with active inflammation (inactive: a swollen joint count of 0 in patients with Oligoarthritis or a swollen joint count ≤ 1 in patients with Polyarthritis)²¹ and no activity in major organ systems or ophthalmic symptoms related to disease.

Data analysis

The software JASP version 0.16.1 was utilized. Shapiro-Wilk test determine the normality of the distribution of numeric variables. Data were described as number (frequency) for categorical variables and median (first and third quartile) for continuous variables. Scores were compared by the Mann-Whitney test. Chi-square or Fisher's exact tests were performed to compare the nominal variables and Spearman correlation analysis was used to test correlations of quantitative data. We analyzed the association between the independent variables (depression, anxiety and pain) and the dependent variable (health-related quality of life) through logistic regression. Statistical significance was accepted at $p \leq 0.05$.

Ethics statement

This study was approved by local Ethics Committee for Research of the Federal University of Alagoas (No. 4.993.382; CAAE:49887521.6.0000.5013) and complied with the Helsinki Declaration. Written informed consent was obtained from each participant.

RESULTS

A total of 39 patients were included, being 25 with cSLE and 14 JIA patients and 33 subjects as a control group. The median age of the patients' group was 11.4 (IQR: 4.5) years old, and the control group median age was 11.4 (IQR:3.0) years old with predominance of female patients (62.5 %) and low economic status (83.3%) among control and patients. All patients were being treated with immunosuppressive or immunomodulate drugs.

There was no statistically significant difference for anxiety and depression between patients and control group (Table 1). However, the median of negative Mood was highest in the patient's group ($p=0.018$). The PedsQL showed that patients had a worse health-related quality of life in the following domains: physical, school, and social functioning ($p < 0.05$). (Table 2)

Table 1 Anxiety and depression in patients and control group

	Patients (N=39)	Control group (N=33)	p- value
Anxiety, n (%)	18 (46.1)	18 (54,5)	0.478
SCARED Score, median	24.0 (13.0, 33.5)	27.2 (15.0, 37.0)	0.342
Panic/somatic symptoms	3.7 (1.0, 5.0)	5.6 (1.0, 9.0)	0.143
Generalized anxiety	6.1 (2.0, 11.0)	6.4 (2.0, 10.0)	0.843
Separation anxiety	4.7 (2.0, 7.0)	5.6 (3.0, 8.0)	0.218
Social anxiety	7.8 (1.0, 14.0)	8.0 (0.0, 14.0)	0.881
School avoidance	0.9 (0.0, 2.0)	1.0 (0.0, 2.0)	0.900
Depression, n (%)	5.0 (12.8)	3.0 (9.0)	0.616
CDI Score, median	9.3 (3.0, 12.0)	7.5 (5.0, 11.0)	0.687
Negative Mood	2.4 (1.0, 4.0)	1.3 (0.0, 2.0)	0.018
Interpersonal Problems	1.1 (0.0, 2.0)	1.2 (0.0, 2.0)	0.841
Ineffectiveness	1.3 (0.0, 2.0)	2.0 (0.0, 4.0)	0.084
Anhedonia	3.7 (1.0, 6.0)	2.2 (0.0, 4.0)	0.074
Negative Self-Esteem	0.6 (0.0, 1.0)	0.6 (0.0, 1.0)	0.949

Data presented as n (%) or median (first and third quartile)

Table2 Health-related quality of life and pain in patients and control group

	Patients (N=39)	Control group (N=33)	p- value
PedsQL, median	70.2 (61.5, 80.0)	85.9 (80.0, 95.0)	<0,01
Physical	65.2 (53.9, 81.7)	94.0 (93.7, 100.0)	<0,01
Emotional	70.9 (51.2, 90.0)	79.5 (70.0, 90.0)	0.165
Social	83.3 (70.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	0.020
School	63.2 (45.0, 80.0)	79.6 (65.0, 100.0)	0.003

Pain, median	1.3 (0.0, 2.0)	0.3 (0.0, 0.0)	<0.01
---------------------	----------------	----------------	-------

Data presented as median (first and third quartile)

Regarding disease activity, 25 patients (64.1 %) were with active disease, but its association with anxiety, depression, pain and HRQOL was not found (Table 3, 4). However, the physical domain of PedsQL was associated with disease activity (Table 4).

Table 3 Association between psychological scores and Disease activity

	Active cSLE/JIA (N=25)	Inactive cSLE/JIA (N=14)	p- value
SCARED, median	21.0 (15.0, 28.0)	28.5 (8.5, 37.7)	0.965
Panic/somatic symptoms	2.0 (1.0, 2.0)	3.0 (0.2, 10.0)	0.255
Generalized anxiety	4.0 (2.0, 8.0)	7.0 (2.2, 11.7)	0.607
Separation anxiety	4.0 (2.0, 7.0)	3.0 (2.0, 9.7)	0.918
Social anxiety	9.0 (5.0, 14.0)	4.5 (0.0, 14.0)	0.227
School avoidance	0,0 (0.0, 2.0)	0,0 (0.0, 2.0)	0.604
CDI Score, median	7.0 (3.0, 13.0)	8.0 (3.2, 12.0)	0.713
Negative Mood	2,0 (1.0, 4.0)	2,0 (1.0, 4.0)	0.941
Interpersonal Problems	1.0 (0.0, 2.0)	1.0 (0.2,1.7)	0.724
Ineffectiveness	0.0 (0.0, 3.0)	0.0 (0.0, 1.5)	0.588
Anhedonia	4.0 (1.0, 6.0)	3.0 (0.2, 5.7)	0.635
Negative Self-Esteem	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 1.0)	0.385

Data presented as median (first and third quartile)

Table 4 Association between pain, HRQOL and Disease activity

	Active (N=25)	Inactive cSLE/JIA (N=14)	p- value
Pain, median	1.0 (0.0, 2.0)	2.0 (0.0, 2.0)	0.884
PedsQL, median	66.0 (59.3, 79.3)	78.1 (72.5, 87.6)	0.103
Physical	59.3 (40.6, 71.8)	78.1 (68.7, 90.6)	0.040
Emotional	80.0 (55.0, 90.0)	70.0 (50.0, 90.00)	0.710
Social	85.0 (70.0, 100.0)	95.0 (80.0, 100.0)	0.622
School	60.0 (45.0, 75.0)	80.0 (60.0, 85.0)	0.092

Data presented as median (first and third quartile)

PedsQL was correlated with anxiety ($\rho=-0.472$, $p<0.001$), depression ($\rho=-0.564$, $p<0.001$) and socioeconomic status ($\rho=0.336$, $p<0.01$). Correlation between socioeconomic status and depression was significant ($\rho=-0.304$, $p<0.01$), as well as depression and anxiety ($\rho=0.552$, $p<0.001$)

A logistic regression (table 5) was performed to verify whether pain, anxiety and depression are predictors of lower PedsQL score among patients and control group. The model containing the above variables was significant ($X^2(1)=25.4$; $p<0.001$; R^2 Nagelkerke = 0.40). Pain (OR= 6.6; CI 95% 2.0–21.6) and anxiety (OR = 3.3; CI 95% = 1.0–10.9) were significant predictors of lower PedsQL score.

Table 5: Logistic regression model of the factors associated with lower PedsQL score among patients and control

Predictor variable	<i>B</i>	S.E.	p-value	Odds ratio	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
Pain	1.89	0.606	0.002	6.606	2.0155	21.652
CDI	1.02	0.654	0.120	2.766	0.7679	9.964
SCARED	1.20	0.608	0.048	3.332	1.0127	10.964

DISCUSSION

cSLE and AIJ are rare diseases in childhood^{22,23} and, in Brazil, there are few researches about mental status in these patients. We performed a study in low-income cSLE/JIA patients with high prevalence of disease activity, living in a developing country. This is the first study with the objective to evaluate specifically depression, anxiety and quality of life in cSLE/JIA patients during COVID-19 pandemic in Brazil. Furthermore, the data was obtained before and shortly after the reopening of the public schools in person and during the first omicron variant incidence peak.

We found that nearly half of patients probably had mental disorders, with 46.1% of patients experienced anxiety and 12.8% depression. These results were consistent with previous systematic reviews of cSLE/JIA patients in worldwide^{7,8} where the prevalence of anxiety ranged between 7 and 52% and the depression between 11.5 and 47%, respectively. However, Brazilian studies before the COVID-19 pandemic^{24,25} showed lower rates of mental disorders with a prevalence of 2.4% to 14.6% for depression and 19.5% to 34% for anxiety in cSLE patients. Comparing with other study in JIA²⁶ performed during the pandemic period outside of Brazil, we also found a higher prevalence of anxiety and depression.

The high rates of psychological disorders in our study could be explained for environmental, socioeconomic, biological factors and quality of life.

COVID-19 pandemic is an environmental factor that was not present in the others Brazilian studies, and our research was performed in a lower income region of Brazil. While necessary from a public health standpoint, Covid-19 social distancing strategies can adversely affect children and adolescents' psychological well-being due to various reasons.⁹ Youth endured increased screen time, parental stress, financial losses, decreased peer interactions, reduced regular physical exercise and school closure.⁹ Moreover, low-income families are more likely to suffer from the Covid-19 crisis.⁹ A recent meta-analysis suggests that the prevalence of clinically elevated depression and anxiety symptoms were two times higher than pre-pandemic estimates.²⁷

Although we detected a high prevalence of mental disorders in the patient group, similar rate was verified in the control group. The prevalence of psychiatric disorders observed in the control group was higher than described for POLANCZYK *et al*²⁸ in a meta-analysis of healthy children and adolescents before COVID-19 pandemic. It showed anxiety and depression worldwide prevalence of 6.5% and 2.6%, respectively. This finding could be explained once both groups were exposed to the COVID-19 pandemic and low-income profile.

cSLE and JIA are inflammatory diseases with high levels of serum cytokines, mainly in the period of disease activity.^{29,30} Previous meta-analyses showed higher levels of proinflammatory cytokines in people with depression and anxiety^{31,32} and the role of inflammation in mental disorders is well documented.³³ However, we did not find significant correlation between anxiety/depression and disease activity. It may have occurred due to the small proportion of group in remission and/or because all patients were used

immunosuppressive drugs. We also did not evaluate levels of cytokines to establish a direct association.

Suboptimal HRQOL by self-report occurred in 75.8% patients. These scores were significantly worse amongst the cSLE/JIA group compared to the control group in physical, school and social functioning. Our finding is consistent with previous studies⁴, which HRQOL in patients with autoimmune rheumatic diseases were significantly lower than that reported in healthy populations. The lower physical functioning domain may suggest the physical changes from a chronic inflammatory disease in our sample which included many patients with active disease. Children with JIA, similar to those with cSLE, commonly experience a number of difficulties including muscle and joint pain³⁴, swelling³⁴, and impaired function of affected limbs.³⁴ School and social domains could be influenced by the COVID-19 pandemic's impact on education systems.

Some studies have performed multivariate analyses to identify predictors of QoL in cSLE/JIA patients.^{35,36,37} Our findings indicated that levels of anxiety symptoms and pain significantly predicted worse quality of life, while depression did not and are consistent with prior published studies in which anxiety and pain predicted HRQOL variations.³⁵ In contrast, we did not find depression as a predictor of HRQOL, maybe because we had only five patients with depression which probably difficulty an adequate statistical analysis.

This study has some limitations. Self-report screening measures may under or over-estimates the prevalence of depression and anxiety rather than standardized diagnostic interview.³⁸ However, self-report screening shows several advantages. They are inexpensive and can be performed relatively quickly. Furthermore, only a generic instrument was performed to assess HRQOL rather than disease-specific measure (for example, rheumatology modules of PedsQL scale). Some characteristics of these systemic autoimmune rheumatic diseases may remain uncovered when using only this type of questionnaire.³⁷ Moreover, this cross-sectional study cannot determine causality. Additionally, the presence of suicidal ideation was not assessed due to difficult to obtain data of suicidal ideation from children interview. Furthermore, depression may not be associated with suicide³⁹ and suicidal ideation is only one of the symptoms of depression.⁴⁰

Our study confirms that cSLE and JIA had a significant effect on the health-related quality of life and possibly in the developing of anxiety and depression. Pain and anxiety symptoms were the predictive factors for poor quality of life. So, routine assessment of

cSLE/JIA patients' HRQOL and psychiatric disorders should be included in clinical practice, addressing to identify their associated factors to improve patients' well-being.

Finally, social restrictions imposed in consequence of COVID-19, looks like a new environmental factor to contribute for anxiety, depression, and poor quality of life in children and adolescents, especially in which with rheumatic autoimmune diseases.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Mann CM, Schanberg LE, Wang M, von Scheven E, Lucas N, Hernandez A, et al. Identifying clinically meaningful severity categories for PROMIS pediatric measures of anxiety, mobility, fatigue, and depressive symptoms in juvenile idiopathic arthritis and childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Qual Life Res.* 2020; 29:2573-2584.
2. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet.* 2019; 393:2332-2343.
3. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun.* 2019; 96:1-13.
4. Wu HH, Wu FQ, Li Y, Lai JM, Su GX, Cui SH, et al. The quality of life in Chinese juvenile idiopathic arthritis patients: psychometric properties of the pediatric quality of life inventor generic core scales and rheumatology module. *Health Qual Life Outcomes.* 2021; 19: 37
5. Nick LS, Chrysanthi S. What's New in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Medicine.* 2021;8.
6. Haverman L, Grootenhuis MA, van den Berg JM, van Veenendaal M, Dolman KM, Swart JF, et al. Predictors of health-related quality of life in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: results from a Web-based survey. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:694-703.
7. Quilter MC, Hiraki LT, Korczak DJ. Depressive and anxiety symptom prevalence in childhood-onset systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Lupus.* 2019; 28:878-887
8. Fair DC, Rodriguez M, Knight AM, Rubinstein TB. Depression And Anxiety In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis: Current Insights And Impact On Quality Of Life, A Systematic Review. *Open Access Rheumatol.* 2019; 11:237-252.
9. Miranda D, Athanasio B, Sena AC, Simoes AC. How is COVID-19 pandemic impacting mental health of children and adolescents? *Int J Disaster Risk Reduct.* 2020;51:101845.
10. Ribeiro CM, Correa FM, Migowski A. Efeitos de curto prazo da pandemia de COVID-19 na realização de procedimentos de rastreamento, investigação diagnóstica e tratamento do câncer no Brasil: estudo descritivo, 2019-2020. *Epidemiologia e Serviços de Saúde.* 2022; 31.
11. Aquino EML, Silveira IH, Pescarini J, Aquino R, Souza-Filho J.A. Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de COVID-19: potenciais impactos e desafios no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2020; 25: 2423-2446.
12. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:1725.

13. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004; 31:390-2
14. Tarakci E, Yeldan I, Kaya Mutlu E, Baydogan SN, Kasapcopur O. The relationship between physical activity level, anxiety, depression, and functional ability in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011; 30:1415-20.
15. Kohut SA, Williams T, Jayanthikumar J, Landolt-Marticorena C, Lefebvre A, E Silverman E, et al. Depressive symptoms are prevalent in childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE). *Lupus*. 2013; 22:712-720.
16. Ji Y, Chen S, Li K, Xiao N, Yang X, Zheng S, et al. Measuring health-related quality of life in children with cancer living in Mainland China: feasibility, reliability and validity of the Chinese Mandarin version of PedsQL 4.0 Generic Core Scales and 3.0 Cancer Module. *Health Qual Life Outcomes*. 2011; 9:103.
17. Seid M, Opiari L, Huang B, Brunner HI, Lovell DJ. Disease control and health-related quality of life in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009; 61:393-9
18. Kamakura W, Mazzon JA. Socioeconomic stratification criteria and classification tools in Brazil. *RAE*. 2016; 56: 55.
19. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29:288-91.
20. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoyo L, et al. Definition and initial validation of a lupus low disease activity state (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2016; 75:1615–21.
21. Magni-Manzoni S, Ruperto N, Pistorio A, Sala E, Solari N, Palmisani E, et al. Development and validation of a preliminary definition of minimal disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 59:1120-7.
22. Tang SP, Lim SC, Arkachaisri T. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: Southeast Asian Perspectives. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 1:559
23. Bukovac LT, Perica M. Juvenile idiopathic arthritis. *Reumatizam*. 2016; 63:53-8.
24. Frittoli RB, Peliçari KO, Bellini BS, Marini R, Fernandes PT, Appenzeller S. Association between academic performance and cognitive dysfunction in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2016; 56: 252-257.
25. Aldar H, Lapa A, Bellini B, Sinicato N, Postal M, Fernandes P at al. Prevalence and clinical significance of anti-ribosomal P antibody in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012; 21:1225–1231.

26. Abdelgalil AA, Muzaffer MA. Prevalence of anxiety and depression among adolescents with juvenile idiopathic arthritis during the COVID-19 pandemic, a single tertiary center experience. *Alex J Pediatr*. 2021; 34: 157–163.
27. Racine N, McArthur BA, Cooke JE, Eirich R, Zhu J, Madigan S. Global Prevalence of Depressive and Anxiety Symptoms in Children and Adolescents During COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2021; 175:1142–1150.
28. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015; 56:345-65.
29. Koenig KF, Groeschl I, Pesickova SS, Tesar V, Eisenberger U, Trendelenburg M. Serum cytokine profile in patients with active lupus nephritis. *Cytokine*. 2012; 60:410-6.
30. Shimizu M, Nakagishi Y, Yachie A. Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles. *Cytokine*. 2013;61: 345-348.
31. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010; 67:446–57
32. Costello H, Gould RL, Abrol E, Howard R. Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral inflammatory cytokines and generalised anxiety disorder. *BMJ Open*. 2019; 9: e027925.
33. Ye Z, Kappelmann N, Moser S, Davey Smith G, Burgess S, Jones PB et al. Role of inflammation in depression and anxiety: Tests for disorder specificity, linearity and potential causality of association in the UK Biobank. *EClinicalMedicine*. 2021; 26:100992.
34. Margetić B, Aukst-Margetić B, Bilić E, Jelusić M, Tambić Bukovac L. Depression, anxiety and pain in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Eur Psychiatry*. 2005; 20:274-6
35. Jones JT, Cunningham N, Kashikar-Zuck S, Brunner HI. Pain, Fatigue, and Psychological Impact on Health-Related Quality of Life in Childhood-Onset Lupus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016; 68:73-80.
36. Donnelly C, Cunningham N, Jones JT, Ji L, Brunner HI, Kashikar-Zuck S. Fatigue and depression predict reduced health-related quality of life in childhood-onset lupus. *Lupus*. 2018; 27:124-133
37. Stevanovic D, Susic G.. Impact of emotional and behavioral symptoms on quality of life in children and adolescents. *Qual Life Res*. 2013; 22:607-612
38. Quilter M, Hiraki L, Knight AM, Couture J, Levy D, Silverman ED, et al. Evaluation of self-report screening measures in the detection of depressive and anxiety disorders among children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2021; 30:1327-1337.
39. Mendels J. Conceitos de depressão Tradução de Claudia Moraes Rêgo. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 1972.

40. Cruvinel M, Boruchovitch ES, Acácia AA. Inventário de Depressão Infantil (CDI): análise dos parâmetros psicométricos. *Fractal: Revista de Psicologia*. 2008; 20: 473-489.

6. CONCLUSÕES

Cerca de metade dos indivíduos apresentaram rastreio positivo para ansiedade e cerca de 10% com sintomas sugestivos de depressão.

Não encontramos correlação entre atividade de doença e os transtornos mentais avaliados.

A qualidade de vida foi menor nos pacientes em relação aos indivíduos saudáveis. Houve correlação entre ansiedade, qualidade de vida e depressão.

Os principais preditores da baixa qualidade de vida foram as variáveis dor e ansiedade.

7. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Como limitações do estudo, a avaliação da saúde mental através de questionários pode subestimar ou superestimar a prevalência de depressão e ansiedade (QUILTER, 2021), no entanto, a abordagem, através de escalas, oferece vantagens. São instrumentos de baixo custo e podem ser executados de forma relativamente rápida.

Para a avaliação da qualidade de vida, foi utilizado um instrumento genérico em vez de medidas específicas da doença (por exemplo, módulos de reumatologia da escala PedsQL. Algumas características específicas das doenças reumáticas autoimunes sistêmicas podem não ser representadas em escalas genéricas (STEVANOVIC; SUSIC 2013), porém o questionário usado avaliou aspectos multidimensionais de qualidade de vida na infância.

Para a mensuração da variável dor, foi utilizado um item extraído do escore que avalia qualidade de vida em vez de algum instrumento específico para queixa algica.

Trata-se de um estudo transversal, sendo inadequado para estabelecer relações de causalidade, mas possibilita levantamento de hipóteses causais.

Apesar de a coleta ter ocorrido no período da pandemia de Covid-19, não foi avaliada a incidência dessa infecção nos participantes estudados ou em seus familiares, não permitindo a avaliar objetivamente se a ocorrência da doença interferiu na prevalência de transtornos mentais ou na qualidade de vida.

Além disso, a presença de ideação suicida não foi avaliada, todavia a depressão pode não ser associada ao suicídio (MENDELS, 1972) e a ideação suicida (CRUVINEL; BORUCHOVITCHE; SANTOS, 2008) é apenas um sintoma da depressão.

Por fim, este foi um estudo de centro único com tamanho de amostra limitado.

Apesar das limitações, foi possível abordar a qualidade de vida e transtornos mentais no ambulatório de Reumatologia Pediátrica possibilitando que haja a avaliação sistemática desses aspectos nesse atendimento.

Como perspectivas, baseadas na identificação das elevadas taxas de transtorno mentais e baixa qualidade de vida, são possíveis o delineamento de estudos futuros que avaliem essas variáveis no período pós isolamento social, imposto pela pandemia de Covid-19. Além disso, pesquisas de intervenção com auxílio da equipe multidisciplinar serão importantes de modo a tentar minimizar os impactos de uma crônica autoimune na infância.

REFERÊNCIAS

- ABDELGALIL, A. A.; MUZAFFER, M. A. Prevalence of anxiety and depression among adolescents with juvenile idiopathic arthritis during the COVID-19 pandemic, a single tertiary center experience. **Alex J Pediatr**, v. 34, n. 2, p. 157–163, 2021.
- AD, A. C. R. et al. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. **Arthritis & Rheumatism**, v. 42, n. 4, p. 599–608, 1999.
- AINIALA, H. et al. Validity of the new american college of rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: A population-based evaluation. **Arthritis Care and Research**, v. 45, n. 5, p. 419–423, 2001.
- ARAÚJO-FERNÁNDEZ, S.; AHIJÓN-LANA, M.; ISENBERG, D. A. Drug-induced lupus: Including anti-tumour necrosis factor and interferon induced. **Lupus**, v. 23, n. 6, p. 545–553, 2014.
- ARINGER, M., .et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis Rheumatol**, v. 71, n. 9, p 1400-1412, 2019.
- ABEP — Critério Padrão de Classificação Econômica Brasil . Alterações na aplicação do Critério Brasil, válidas a partir de 01/01/2015, 2015. Disponível em <<https://www.abep.org/criterio-brasil>>. Acesso em 07/01/2021
- BARBHAIYA ,M.; COSTENBADER, K. H. Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. **Curr Opin Rheumatol**, v. 28, n. 5, p 497-505, 2016.
- BHATT, K. H. et al. Juvenile idiopathic arthritis. **Contemporary clinical dentistry**, v. 5, n. 1, p. 89–91.
- BORTOLINI, M. F. F. et al. Systemic lupus erythematosus in children and adults: A retrospective study in Brazilian patients. **Lupus**, v. 30, n. 7, p. 1197–1202, 2021.
- BOS, G. J. F. J., et al. Physical activity in children with Juvenile Idiopathic Arthritis compared to controls. **Pediatr Rheumatol** , v.14, n. 42, 2016.
- BRUNNER H. I. et al. Health-related quality of life and its relationship to patient disease course in childhood-onset systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol**, v. 36, n. 7, p. 1536-45, 2009.
- BUNDHUN, P. K.; KUMARI, A.; HUANG, F. Differences in clinical features observed between childhood-onset versus adult-onset systemic lupus erythematosus. **Medicine (United States)**, v. 96, n. 37, 2017.
- CINTRÓN, D. et al. A systematic review of pharmacological therapies and their effectiveness on health-related quality of life outcomes in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 29, n. 3, p. 303–310, 2020.
- COBHAM, V. E. et al. Systematic Review: Anxiety in Children and Adolescents With Chronic Medical Conditions. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 59, n. 5, p. 595-618, 2019.

CONSOLARO, A., et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. **Pediatr Rheumatol**, v. 14, n. 23, 2016

COUTURE, J.; SILVERMAN, E. D. Update on the pathogenesis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 28, n. 5, p. 488–496, 2016.

CRUVINEL M., BORUCHOVITCH E., SANTOS, A. A. A. Inventário de Depressão Infantil (CDI): análise dos parâmetros psicométricos. **Fractal: Revista de Psicologia**. 2008, v. 20, n. 2, pp. 473-489.

COSTELLO, H., GOULD R.L, ABROL, E., HOWARD, R. Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral inflammatory cytokines and generalised anxiety disorder. **BMJ Open**, v. 9, n.7, p. e027925, 2019.

DAVIS A. M. et al. Depression and medication nonadherence in childhood-onset systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 27, n. 9, p. 1532-1541, 2018.

DOWLATI, Y., et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. **Biol Psychiatry**, v. 67, p. 446–57, 2010.

DURCAN G. et al.. Psychosocial and clinical effects of the COVID-19 pandemic in patients with childhood rheumatic diseases and their parents. **Rheumatol Int**, v. 41, p. 575–583, 2021.

EL-NAJJAR A. R., NEGM M. G., EL-SAYED W. M. The relationship between depression, disease activity and physical function in juvenile idiopathic arthritis patients in Zagazig University Hospitals – Egypt. **The Egyptian Rheumatologist**, v. 36, p. 145-159, 2014.

ESPINOSA, M., GOTTLIEB, B. S. Juvenile Idiopathic Arthritis. **Pediatrics in Review**, v. 33, n. 7, p. 303–313, 2012

FAIR, D. C.; RODRIGUEZ M., KNIGHT, A. M., RUBINSTEIN, T. B. Depression And Anxiety In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis : Current Insights And Impact On Quality Of Life , A Systematic Review. **Open Access Rheumatol**, v.11. p. 237–252, 2019.

FATHY, H. A., ALKADY, M. M., TAWFIK M. S. Tumor necrosis factor receptor 2 and anti-ribosomal P antibodies as biomarkers in juvenile neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. **Journal of Radiation Research and Applied Sciences**, v. 15, n. 1, p. 232-237, 2022.

FAVA, A.; PETRI, M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. **Journal of Autoimmunity**, v. 96, p. 1–13, 2019.

FAWOLE, O. A. et al. Engaging patients and parents to improve mental health intervention for youth with rheumatological disease. **Pediatric Rheumatology**, v. 19, n. 1, p. 1–14, 2021.

FIGUEIREDO-BRAGA M., et al. Kidney Function, Age, and Education as Contributors to Depression and Anxiety in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus. **Eur J Investig Health Psychol Educ**, v. 11, n. 4, p. 1503-1515, 2021.

FONSECA, A. R. et al. Comparison among ACR1997, SLICC and the new EULAR/ACR classification criteria in childhood-onset systemic lupus erythematosus. **Advances in Rheumatology**, v. 59, n. 1, p. 1–9, 2019.

FRANKLYN K, et al. Asia-Pacific Lupus Collaboration. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). **Ann Rheum Dis**, v.75, n. 9, p. 1615-21, 2016.

FREIRE, E. A. M., SOUTO, L. M., CICONELLI, R. M. Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 1, p. 75-80, 2011.

GOUVEIA, V. V. et al. Inventário de depressão infantil- CDI: estudo de adaptação com escolares de João Pessoa. **J bras Psiq**. v. 44, n. 7, p. 345-349, 1995.

GOWDIE, P. J.; TSE, S. M. L. Juvenile Idiopathic Arthritis. **Pediatric Clinics of North America**, v. 59, n. 2, p. 301–327, 2012.

GROOT N, *et al.* European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v.76, p. 1788-1796, 2017.

HANNS, L. et al. Association of Anxiety With Pain and Disability but Not With Increased Measures of Inflammation in Adolescent Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis. **Arthritis Care and Research**, v. 72, n. 9, p. 1266–1274, 2020.

HANNS, L. et al. Depressive symptoms, pain and disability for adolescent patients with juvenile idiopathic arthritis: Results from the Childhood Arthritis Prospective Study. **Rheumatology (United Kingdom)**, v. 57, n. 8, p. 1381–1389, 2018.

HOCHBERG, M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 40, n. 9, p 1725, 1997.

ISOLAN, L. et al. Psychometric properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED) in Brazilian children and adolescents. **Journal of Anxiety Disorders**, v. 25, n. 5, p. 741–748, 2011.

JAMES, J. A. et al. Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. **Arthritis and Rheumatism**, v. 44, n. 5, p. 1122–1126, 2001.

KAAJALAAKSO, K et al. Psychometric properties of the screen for child anxiety related emotional disorders (SCARED) among elementary school children in Finland. **Scandinavian Journal of Psychology**, v. 62, p. 34– 40, 2021.

KLATCHOIAN, D. A. et al. Quality of life of children and adolescents from São Paulo: Reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory™ version 4.0 Generic Core Scales. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 4, p. 308–315, 2008.

KAMPHUIS, S.; SILVERMAN, E. D.. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 6, n. 9, p. 538-546, 2010.

KNIGHT, A. M. et al. Identifying Targets for Improving Mental Healthcare of Adolescents with Systemic Lupus Erythematosus : Perspectives from Pediatric Rheumatology Clinicians in the United States and Canada Identifying Targets for Improving Mental Healthcare of Adolescents with Systemic Lupus Erythematosus : Perspectives from Pediatric Rheumatology Clinicians in the United States and Canada. **J Rheumatol**, v. 43, n.6, p.1136-1145, 2016.

KNIGHT, A. M. et al. Identifying Differences in Risk Factors for Depression and Anxiety in Pediatric Chronic Disease: A Matched Cross-Sectional Study of Youth with Lupus/Mixed Connective Tissue Disease and Their Peers with Diabetes. **The Journal of Pediatrics**, v. 167, n. 6, p. 1397-1403, 2015.

KOENIG K.F., GROESCHL I., PESICKOVA S. S., TESAR V., EISENBERGER U., TRENDELENBURG M. Serum cytokine profile in patients with active lupus nephritis. **Cytokine**, v. 60, p. 410-6, 2012.

KOHUT S. A. et al. Depressive symptoms are prevalent in childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE). **Lupus**, v. 22, n. 7, p. 712-720, 2013.

KUHN, A.; RULAND, V.; BONSMANN, G. Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options: Part i. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 65, n. 6, p. e179–e193, 2011.

LOPES, S. R. M. et al. Outcomes of 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients in three age groups. **Lupus**, v. 26, n. 9, p. 996–1001, 2017.

LINDOSO L., ASTLEY C., QUEIROZ, L. B., GUALANO, B., PEREIRA, R., TANNURI, U., et al. Physical and mental health impacts during COVID-19 quarantine in adolescents with preexisting chronic immunocompromised conditions. **Jornal de pediatria**, v.21, 2021.

MACKAY, M.; TANG, C. C.; VO, A. Advanced neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. **Current opinion in neurology**, v. 33, n. 3, p. 353–361, 2020.

MAGNI-MANZONI S, et al. Development and validation of a preliminary definition of minimal disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis. **Arthritis Rheum**, v. 59, n. 8, p. 1120-7, 2008.

MAHMUD, S. A.; BINSTADT, B. A. Autoantibodies in the Pathogenesis , Diagnosis , and Prognosis of Juvenile Idiopathic Arthritis. **Front Immunol**. v. 9, p. 3168, 2019.

MANN, C. M., et al. Identifying clinically meaningful severity categories for PROMIS pediatric measures of anxiety, mobility, fatigue, and depressive symptoms in juvenile idiopathic arthritis and childhood-onset systemic lupus erythematosus. **Qual Life Res.**, v.29. n. 9, p.2573-2584, 2020.

MARTINI, A. et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: First steps, pediatric rheumatology international trials organization international consensus. **Journal of Rheumatology**, v. 46, n. 2, p. 190–197, 2019.

MARTINI A, LOVELL D. J. Juvenile idiopathic arthritis: state of the art and future perspectives. **Ann Rheum Dis**, v, 69, n. 7, p. 1260-1263, 2010.

MEDEIROS, C. et al. Clinical and immunological aspects and outcome of a Brazilian cohort of 414 patients with systemic lupus erythematosus (SLE): comparison between childhood-onset, adult-onset, and late-onset SLE. **Lupus**, v. 25, n. 4. p. 355-63, 2015.

MEMARI, A. H. et al. Behavioral Problems in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Controlled Study to Examine the Risk of Psychopathology in a Chronic Pediatric Disorder. **International Journal of Chronic Diseases**, v. 2016, p. 1–5, 2016.

MENDELS J. Conceitos de depressão Tradução de Claudia Moraes Rêgo. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 1972.

MIKDASHI, J., NIVED O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. **Arthritis research & therapy**, v. 17, n. 1 , p. 83, 2015.

MIRANDA, D.; ATHANASIO, B.; SENA, A. C., SIMOES, A. C. How is COVID-19 pandemic impacting mental health of children and adolescents? **Int J Disaster Risk Reduct**, v. 51, p. 101845, 2020.

MOORTHY, L. N. et al. Relationship between health-related quality of life, disease activity and disease damage in a prospective international multicenter cohort of childhood onset systemic lupus erythematosus patients. **Lupus**, v. 26, n. 3, p. 255-265, 2017.

MULVIHILL, E. et al. Targeted provider education and pre-visit planning increase rates of formal depression screening in childhood-onset SLE. **Pediatr Rheumatol Online J.**, v. 19, n.1. p. 133, 2021.

NOVAK, G. V. et al. Characteristics of 1555 childhood-onset lupus in three groups based on distinct time intervals to disease diagnosis: a Brazilian multicenter study. **Lupus**, v. 27, n. 10, p. 1712–1717, 2018.

PAN, L. et al. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. **World Journal of Pediatrics**, v. 16, n. 1, p. 19–30, 2020.

PETRI, M. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 64, n. 8, p. 2677-2686, 2012.

PETTY RE., et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. **J Rheumatol**, v.31, p. 390-392, 2004

PINELES, D. et al. Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 20, n. 11, p. 1187–1192, 2011.

PINQUART, M.; SHEN, Y. Depressive Symptoms in Children and Adolescents with Chronic Physical Illness : An Updated Meta-Analysis. **J Pediatr Psychol**, v. 36, n. 4, p. 375–384, 2011.

- PRAKKEN B., ALBANI S., MARTINI A. Juvenile idiopathic arthritis, **The Lancet**, v. 377, n. 9783, p. 2138-2149, 2011.
- PUTERA A. M. Effect of Mental Health Problems on the Quality of Life in Children with Lupus Nephritis. **Neuropsychiatr Dis Treat**, v. 26, n. 16, p 1583-1593, 2020.
- QUILTER, M. C.; HIRAKI, L. T.; KORCZAK, D. J. Depressive and anxiety symptom prevalence in childhood-onset systemic lupus erythematosus : A systematic review. **Lupus**, v. 28, n.7, p. 878–887, 2019.
- QUILTER, M., et al. Evaluation of self-report screening measures in the detection of depressive and anxiety disorders among children and adolescents with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 30, p. 1327-1337, 2021.
- RACINE, N. et al. Global Prevalence of Depressive and Anxiety Symptoms in Children and Adolescents During COVID-19: A Meta-analysis. **JAMA Pediatr**, v. 175, n. 11, p. 1142-1150, 2021.
- RAVELLI, A.; MARTINI, A. Juvenile idiopathic arthritis. **Lancet**, v. 369, n. 9563, p. 767–778, 2007.
- RINGOLD, S. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 71, n. 6, p. 717–734, 2020.
- ROCHA, F. A. C. et al. Evaluation of disease activity in a low-income juvenile idiopathic arthritis cohort. **Rheumatology International**, v. 39, p.67-71, 2019
- ROMERO-DIAZ, J.; ISENBERG, D.; RAMSEY-GOLDMAN, R. Measures of adult systemic lupus erythematosus: Updated Version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K). **Arthritis Care and Research**, v. 63, n. 11, 2011.
- RUPERTO, N. et al. The pediatric rheumatology international trials organization criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile systemic lupus erythematosus: Prospective validation of the disease activity core set. **Arthritis and Rheumatism**, v. 52, n. 9, p. 2854–2864, 2005.
- RUSSO, E. et al. Psychological profile in children and adolescents with severe course Juvenile idiopathic arthritis. **The Scientific World Journal**, v. 2012, p. 1-7, 2012
- SHIMIZU, M., NAKAGISHI, Y., YACHIE, A. Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles. **Cytokine**, v.61, n. 2, p. 345-348, 2013.

SILVA C. A., et al. Management considerations for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients and implications on therapy. **Expert Rev Clin Immunol**. v. 12, n. 3, p. 301-13, 2016.

STEVANOVIC D., SUSIC G. Health-related quality of life and emotional problems in juvenile idiopathic arthritis. **Qual Life Res**, v. 22, n. 3, p. 607-612, 2013.

TARAKCI, E. et al. The relationship between physical activity level, anxiety, depression, and functional ability in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. **Clinical Rheumatology**, v. 30, n. 11, p. 1415–1420, 2011.

TAN, E. M. et al. The 1982 Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis Rheum.**, v. 25, n. 11, p. 1271-1277, 1982.

THORNTON J., M. W. BERESFORD M. W., CLAYTON P. Improving the evidence base for treatment of juvenile idiopathic arthritis: the challenge and opportunity facing the MCRN/ARC Paediatric Rheumatology Clinical Studies Group, **Rheumatology**, v. 47, n. 5, p. 563–566, 2008.

TURVEY, C. L., et al. A Longitudinal Community-Based Study of Chronic Illness , Cognitive and Physical Function , and Depression. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 17, n. 8, p. 632-641, 2009.

UMŁAWSKA W, PRUSEK-DUDKIEWICZ A. Growth retardation and delayed puberty in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. **Arch Med Sci**, v. 16, n.1, p. 19-23, 2010.

URIBE, A. G. et al. The Systemic Lupus Activity Measure-Revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a Modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lúpus erythematosus. **J Rheumatol**, v. 31, n. 10, p. 1934-1940, 2004.

VALLERAND, I. A.; PATTEN, S. B.; BARNABE, C. Depression and the risk of rheumatoid arthritis. **Curr Opin Rheumatol**. v. 31, n. 3, p. 279–284, 2019.

WAHEZI, D.M., et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Pediatric Rheumatic Disease During the COVID-19 Pandemic: Version 2. **Arthritis Rheumatol**, v.73, p e46-e59,2021.

WALLACE, C. A. et al. Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v.63, n. 7, p. 929-936, 2011.

WATHIER, J. L, DELL'AGLIO, D. D., BANDEIRA, D. R. Análise fatorial do Inventário de Depressão Infantil (CDI) em amostra de jovens brasileiros. **Aval. psicol.**, v. 7, n. 1, p. 75-84, 2008

WEISS, J. E.; IOWITE, N. T. Juvenile Idiopathic Arthritis. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v.33, n. 3, p. 441-470, 2007

WIGHAM, S. et al. A Systematic Review of the Rates of Depression in Children and Adults With High-Functioning Autism Spectrum Disorder. **Journal of Mental Health Research in Intellectual Disabilities**, v. 10, n. 4, p. 267–287, 2017.

WU, H.H. et al. The quality of life in Chinese juvenile idiopathic arthritis patients: psychometric properties of the pediatric quality of life inventor generic core scales and rheumatology module. **Health Qual Life Outcomes.**, v. 19, n. 37, 2021.

YAMASHITA, E. et al. Prevalência da artrite idiopática juvenil em crianças com idades entre 6 e 12 anos na cidade de Embu das Artes, SP. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 6, p. 542–545, 2013

ZUCCHI, D. et al. One year in review 2019: Systemic lupus erythematosus. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 37, n. 5, p. 715–722, 2019.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCLE PARA PAIS E/OU RESPONSÁVEIS

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E.)

Você, pai/responsável pelo menor, está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa “**BIOMARCADORES DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO EM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS NA INFÂNCIA ATRAVÉS DA ABORDAGEM METABOLÔMICA**”, dos pesquisadores Larissa da Silva Pinto e Thiago Sotero Fragoso. A seguir, as informações do projeto de pesquisa com relação a sua participação neste projeto:

1. O estudo se destina a avaliar a presença de depressão e ansiedade nos indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico pediátrico e artrite idiopática juvenil.
2. A importância deste estudo é a de diagnosticar doenças psiquiátricas que não haviam sido previamente detectadas. Avaliaremos os fatores (os motivos) que possam estar associados a ocorrência de depressão e ansiedade. Esta pesquisa é importante para que se possam estabelecer programas de tratamento e assistência mais adequados à nossa realidade
3. Os resultados que se desejam alcançar são os seguintes: Definir a ocorrência de ansiedade e depressão nos participantes com lúpus eritematoso sistêmico pediátrico e artrite idiopática juvenil. Analisar os fatores associados a presença de ansiedade e depressão nesses participantes. Buscar exames de sangue capazes de auxiliar no diagnóstico de depressão e ansiedade.
4. A coleta de dados começará em 1 de outubro de 2021 e terminará em 25 de fevereiro de 2022.
5. O estudo será feito da seguinte maneira: Serão realizadas entrevistas com os participantes no ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes. Serão feitas perguntas direcionadas ao participante (menor de idade) sobre depressão, ansiedade contidas em um questionário. Além disso, solicitaremos informações referentes à idade, sexo, escolaridade do participante. Será realizada análise do prontuário para obter estes dados: data do início da doença, uso de medicamentos e grau de atividade da doença. Será também realizada coleta de sangue – semelhante a que o participante faria como parte da avaliação de rotina. A diferença é que:
 - Na coleta de sangue, avaliaremos substâncias chamadas de metabólitos (moléculas produzidas pelas células que podem estar alteradas devido à inflamação causada pela doença) que podem estar associadas à depressão e à ansiedade.
6. A sua participação será nas seguintes etapas: autorizando o participante sob sua responsabilidade na pesquisa.
7. Os incômodos e possíveis riscos à saúde física e/ou mental do participante sob sua responsabilidade na pesquisa são: o surgimento de emoções negativas, ao longo da entrevista, devido a avaliação psiquiátrica; dor no local de retirar sangue (numa veia da mão ou do braço) que será minimizada pela coleta por um profissional experiente da enfermagem.
8. Os benefícios esperados com a participação do participante sob sua responsabilidade no projeto de pesquisa, mesmo que não diretamente são: Se o participante for diagnosticado com depressão ou ansiedade será encaminhado para acompanhamento e tratamento especializado (com médico

Psiquiatra) no Hospital Universitário Professor Alberto Antunes.

9. O menor sob sua responsabilidade poderá contar com a assistência, em caso de dúvidas ou necessidade de esclarecimento, da pesquisadora Larissa da Silva Pinto, pelo telefone 3202-3871 ou no endereço onde fica o Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (Av. Lourival Melo Mota, S/N - Tabuleiro do Martins, Maceió – AL).

10. Você será informado(a) do resultado final do projeto e sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo. Sempre que solicitado, você, representante legal do participante, poderá ter acesso aos resultados dos questionários aplicados além do acesso aos resultados das análises moleculares (por metabolômica) realizadas no exame de sangue.

11. A qualquer momento, você poderá recusar a continuar participando do estudo e, também, poderá retirar seu consentimento, sem que isso lhe traga qualquer penalidade ou prejuízo.

12. As informações obtidas na pesquisa não permitirão a identificação dos participantes exceto para a equipe de pesquisa, e a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto após a sua autorização.

13. Você será indenizado(a) por qualquer dano que o menor, sob sua responsabilidade, venha a sofrer decorrente da participação na pesquisa (nexo causal).

14. O estudo não acarretará nenhuma despesa para você.

15. A amostra obtida com a coleta de sangue será levada ao laboratório Núcleo de Pesquisa Multidisciplinar em Ressonância Magnética Nuclear localizado no instituto de Química e Biotecnologia da UFAL (endereço: Av. Lourival Melo Mota, S/N - Tabuleiro do Martins, Maceió - AL, 57072-970). O responsável pelo acima citado laboratório é o professor Thiago Mendonça de Aquino (contato: 3214-1374).Esta amostra será submetida, no mesmo dia da coleta, ao processo denominado análise por metabolômica (para estudo de vias metabólicas alteradas). Após esta análise, as amostras serão descartadas. Não serão feitos estudos futuros com esta amostra. Você, representante legal do participante, é proprietário(a) legal desta amostra, e será informado(a) se houver eventual perda deste material biológico. A qualquer momento, você, representante legal do participante, poderá solicitar a retirada do material biológico do laboratório, através de solicitação formal à equipe de pesquisa, sem que isso lhe traga algum tipo de prejuízo ou penalidade.

16. Você receberá uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por todos.

Eu....., responsável pelo menor
..... que foi convidado a participar da pesquisa,

tendo compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a participação no mencionado estudo e estando consciente dos direitos, das responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a participação implicam, concordo em autorizar a participação do menor e para isso eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Endereço d(os) responsáveis pela pesquisa:

Instituição: Hospital Universitário Professor Alberto Antunes – UFAL

Endereço: : Avenida Lourival Melo Mota, s/n, Cidade Universitária

Cidade/CEP: Maceió – AL CEP 57072900

Telefone: (82) 3202-3800

Ponto de referência: Ao lado da universidade Federal de Alagoas - UFAL

Contato de urgência: Sr(a). Larissa da Silva Pinto

Endereço: Avenida Lourival Melo Mota, s/n, Cidade Universitária

Complemento:

Cidade/CEP: Maceió – AL CEP 57072900

Telefone: (82) 98157-4943

Ponto de referência: Ao lado da universidade Federal de Alagoas - UFAL

ATENÇÃO: *O Comitê de Ética da UFAL analisou e aprovou este projeto de pesquisa. Para obter mais informações a respeito deste projeto de pesquisa, informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:*

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas

Prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC), Térreo , Campus A. C. Simões,

Cidade Universitária

Telefone: 3214-1041 – Horário de Atendimento: das 8:00 as 12:00hs.

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

Maceió, de de .

Assinatura ou impressão datiloscópica d(o,a) voluntári(o,a) ou responsável legal e rubricar as demais folhas	Nome e Assinatura do Pesquisador pelo estudo (Rubricar as demais páginas)

APÊNDICE B – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**(Faixa etária de 07 a 12 anos)**

Nós, Larissa da Silva Pinto e Thiago Sotero Fragoso, convidamos você _____ a participar do estudo **“BIOMARCADORES DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO EM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS NA INFÂNCIA ATRAVÉS DA ABORDAGEM METABOLÔMICA”**

1. Assentimento é quando convidamos uma criança para participar de um estudo. Estudo é uma pesquisa para sabermos novas informações sobre uma doença, por exemplo.
2. Por que estamos fazendo este estudo? Porque lúpus eritematoso sistêmico e artrite idiopática juvenil são doenças que machucam as articulações (“juntas”), pele, olho e rins. A pessoa com estas doenças pode ficar muito triste, sem vontade de brincar (situação chamada de “depressão”) ou com ansiedade (ou seja, muito preocupada com o que irá acontecer, com muito medo sem motivo).
3. A pesquisa será feita no Hospital Universitário Professor Alberto Antunes. Queremos saber se há sintomas de depressão e ansiedade em pessoas com lúpus eritematoso sistêmico e artrite idiopática juvenil. Para isso, serão feitas perguntas para ver se há tristeza excessiva ou muita preocupação. Também será retirado sangue para estudarmos se existe alguma substância associada à depressão e à ansiedade.
4. O benefício é (o que a pesquisa pode lhe trazer de bom) identificar participantes com muita tristeza e muita preocupação. Nesses casos, o participante será encaminhado ao médico especialista, chamado Psiquiatra, para melhorar esses sentimentos.
5. Alguns riscos relacionados ao estudo são (isto é situações ruins que podem acontecer porque você está participando do estudo): As perguntas serão sobre suas emoções e por isso poderá haver sentimentos (como tristeza) na entrevista. Durante o exame de sangue, poderá ocorrer um pouco de dor. Um enfermeiro com muita prática irá coletar o sangue o que diminuirá a dor e sangramentos.
6. A sua participação é voluntária, ou seja, se você não se sentir bem em participar, pode dizer não e estará tudo bem. Se em algum momento não quiser mais participar da pesquisa, tudo bem. Nesse caso, pode pedir para seus responsáveis falarem com os pesquisadores.
7. Para você participar do estudo, seu responsável legal (geralmente, os pais) também precisa autorizar.
8. Você e seu responsável receberão os resultados dos exames de sangue e dos questionários ao final do estudo e sempre quando solicitarem.
9. Se acontecer alguma coisa ruim a você causada pelo estudo, você e seu responsável legal receberão uma reparação ou compensação pelo ocorrido.
10. O sangue coletado será estudado em um laboratório localizado na UFAL (Universidade Federal de Alagoas) no prédio do Instituto de Química e Biotecnologia da UFAL (endereço: Av. Lourival Melo Mota, S/N - Tabuleiro do Martins, Maceió - AL, 57072-970). O professor Thiago Mendonça de Aquino (contato: 3214-1374) é o responsável pelo laboratório Núcleo de Pesquisa Multidisciplinar em Ressonância Magnética Nuclear. Logo após o estudo da amostra no laboratório, o sangue (amostra) será descartado. Não será feita outra pesquisa com este sangue. Se acontecer algum problema com a amostra (como por exemplo, perda), você e seu responsável legal ficará sabendo. Você ou seu representante legal podem pedir, quando quiserem, a retirada do sangue do laboratório por meio de um pedido formal para os pesquisadores. Se isso acontecer, não haverá problema para você.

11. A pesquisa ocorrerá entre 1 de outubro de 2021 até 25 de fevereiro de 2022.

12. Os resultados da pesquisa vão ser publicados em revista científica, mas sem identificar os participantes do estudo.

13. Caso seja necessário, você pode nos procurar pelo telefone 3202-3871 da pesquisadora Larissa da Silva Pinto ou no endereço onde fica o Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (Av. Lourival Melo Mota, S/N - Tabuleiro do Martins, Maceió – AL).

Eu _____ aceito participar da pesquisa (**“BIOMARCADORES DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO EM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS NA INFÂNCIA ATRAVÉS DA ABORDAGEM METABOLÔMICA”**), que tem o objetivo de avaliar depressão e ansiedade no lúpus eritematoso sistêmico juvenil e artrite idiopática juvenil. Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir que ninguém vai ficar chateado. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste documento.

Local e data

Assinatura do participante

[Assinatura do Pesquisador Responsável]

ATENÇÃO: O Comitê de Ética da UFAL analisou e aprovou este projeto de pesquisa. Para obter mais informações sobre este projeto, informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas

Prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC), Térreo, Campus A. C. Simões,

Cidade Universitária

Telefone: 3214-1041 – Horário de Atendimento: das 8:00 as 12:00hs.

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

(Faixa etária de 13 a 17 anos)

Nós, Larissa da Silva Pinto e Thiago Sotero Fragoso, convidamos você _____ a participar do estudo **“BIOMARCADORES DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO EM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS NA INFÂNCIA ATRAVÉS DA ABORDAGEM METABOLÔMICA”**

1. Você está sendo convidado para participar da pesquisa sobre lúpus eritematoso sistêmico na criança e artrite idiopática juvenil. Essas doenças podem afetar várias partes do corpo incluindo as articulações, pele, olho e rins. Além disso, essas doenças podem estar associadas a depressão e a ansiedade.
2. A pesquisa será feita no Hospital Universitário Professor Alberto Antunes. Queremos saber se há sintomas de depressão e ansiedade em crianças com lúpus eritematoso sistêmico e artrite idiopática juvenil. Para isso, serão usados questionários sobre esses sintomas. Haverá também retirada de sangue para realizar exames a fim de estudarmos se existe alguma substância associada à depressão e à ansiedade.
3. O benefício é detectar a presença de ansiedade e depressão. Nesses casos, você será encaminhado ao médico especialista, Psiquiatra.
4. Alguns riscos relacionados ao estudo podem ser o surgimento de emoções negativas ao se abordar sobre alteração de humor e ansiedade. Além disso, durante a coleta do exame de sangue, poderá haver um pouco de dor.
5. Se você não desejar, não precisa participar deste estudo. Se em algum momento não tiver mais interesse em participar da pesquisa, pode pedir para seus pais ou responsáveis falarem com os pesquisadores.
6. Para você participar do estudo, seu responsável legal precisa autorizar.
7. Você e seu responsável receberão os resultados dos exames de sangue e dos questionários quando terminarmos o estudo ou se solicitarem.
8. Se acontecer algum dano a você causado pelo estudo, você e seu responsável receberão uma indenização.
9. O sangue coletado será levado para o laboratório Núcleo de Pesquisa Multidisciplinar em Ressonância Magnética Nuclear (endereço: Av. Lourival Melo Mota, S/N - Tabuleiro do Martins, Maceió - AL, 57072-970). O professor Thiago Mendonça de Aquino (contato: 3214-1374) é o responsável pelo laboratório. Após esse estudo, o sangue (amostra) será descartado. Não será feita outra pesquisa com este sangue. Se acontecer algum problema com a amostra (como por exemplo, perda), você e seu responsável ficarão sabendo. Você ou seu representante legal podem pedir, quando quiserem, a retirada do sangue do laboratório por meio de um pedido formal para os pesquisadores sem que isso acarrete prejuízo ou penalidade.
10. A pesquisa ocorrerá entre 1 de outubro de 2021 até 25 de fevereiro de 2022.
11. Os resultados da pesquisa vão ser publicados revista científica, mas sem identificar os participantes da pesquisa.
12. Se você ou seu responsável tiverem dúvidas sobre o estudo, você deve entrar em contato com a pesquisadora Larissa da Silva Pinto, pelo telefone 3202-3871 ou no endereço onde fica o Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (Av. Lourival Melo Mota, S/N - Tabuleiro do Martins, Maceió – AL).

DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DO PARTICIPANTE

Eu _____ aceito participar da pesquisa (“BIOMARCADORES DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO EM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS NA INFÂNCIA ATRAVÉS DA ABORDAGEM METABOLÔMICA”). Eu li e discuti com o pesquisador sobre este estudo e os detalhes deste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar e que posso interromper a minha participação a qualquer momento.

Local e data

Assinatura do participante

[Assinatura do Pesquisador Responsável]

ATENÇÃO: *O Comitê de Ética da UFAL analisou e aprovou este projeto de pesquisa. Para obter mais informações a respeito deste projeto de pesquisa, informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao:*

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas

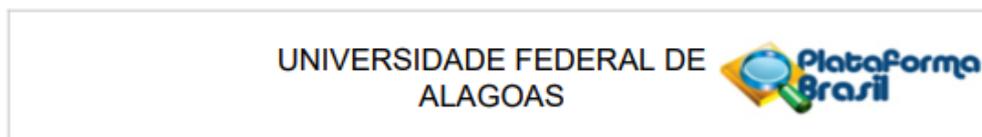
Prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC), Térreo , Campus A. C. Simões,
Cidade Universitária

Telefone: 3214-1041 – Horário de Atendimento: das 8:00 as 12:00hs.

E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

ANEXO

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: BIOMARCADORES DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO EM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS NA INFÂNCIA ATRAVÉS DA ABORDAGEM METABOLÔMICA

Pesquisador: LARISSA DA SILVA PINTO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 49887521.6.0000.5013

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.993.382

Apresentação do Projeto:

Lúpus eritematoso sistêmico pediátrico (pLES) e artrite idiopática juvenil (AIJ) são doenças reumatológicas imunomediadas crônicas que acometem a faixa etária infantil. Além do comprometimento sistêmico orgânico, essas condições frequentemente estão associadas a ocorrência de depressão e ansiedade. O diagnóstico destes transtornos mentais é fundamentado em sintomas não havendo biomarcadores utilizados na prática clínica para auxiliar nessa investigação. O presente estudo trata-se de um corte transversal com objetivo estimar a prevalência de ansiedade e depressão, além de encontrar biomarcadores através de metabólômica, em pacientes com pLES e AIJ acompanhados no Hospital Universitário Professor Alberto Antunes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral: Estimar a prevalência de depressão e ansiedade e sua associação com biomarcadores em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico pediátrico e artrite idiopática juvenil.

Objetivos Secundários:

- Caracterizar o perfil sociodemográfico dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico pediátrico

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº 1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 4.993.382

e artrite idiopática juvenil;

- Mensurar o grau de atividade do lúpus eritematoso sistêmico pediátrico e artrite idiopática juvenil;
- Estimar a prevalência de ansiedade e depressão em portadores de lúpus eritematoso sistêmico pediátrico e artrite idiopática juvenil;
- Buscar biomarcadores de ansiedade e depressão, através de metabólômica, nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico pediátrico e artrite idiopática juvenil.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com os pesquisadores os riscos envolvidos no estudo são: O risco em potencial seria de cunho emocional, citando-se: a quebra de sigilo médico e a sensação de constrangimento, inibição e/ou exposição. Para reduzir essa possibilidade, o paciente e o seu respectivo responsável serão apresentados à proposta da pesquisa, pelo pesquisador, e caso aceitem participar serão conduzidos a uma sala reservada, de modo a preservar a privacidade. Nesse local, estarão a vontade para conversar, tirar dúvidas e responder aos instrumentos de coleta dos dados. Os riscos de quebra de sigilo serão evitados por meio da utilização de código numérico para identificação dos pacientes em substituição de seus respectivos nomes. Além disso, os resultados serão publicados de forma agregada não possibilitando a identificação dos indivíduos. A coleta de sangue para exame poderá trazer algum desconforto como dor no local da entrada da agulha e sangramento. O tipo de procedimento apresenta um risco mínimo, que será minimizado pelo funcionário do hospital que irá realizar a coleta, uma vez que o mesmo deverá ser um profissional experiente na área e irá atenuar ao máximo o risco destas complicações

Benefícios: Os benefícios são: Ao avaliar os participantes através de questionários sobre ansiedade e depressão, serão identificados de forma mais precisa os indivíduos com esses transtornos. A partir desse diagnóstico, será possível propor um plano terapêutico de medidas farmacológicas e não farmacológicas para intervenção na doença com encaminhamento ao setor de Psiquiatria do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes. A partir da identificação de biomarcadores de ansiedade e depressão, poderá ser desenvolvido protocolo de tratamento específico para este grupo de pacientes, otimizando o tratamento e trazendo melhorias na qualidade de vida.

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº 1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

Continuação do Parecer: 4.993.382

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo observacional transversal relacionado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas – PPGCM, da FAMED/UFAL. O objetivo do estudo é avaliar a prevalência de sintomas de ansiedade e depressão e sua associação com biomarcadores em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico pediátrico e artrite idiopática juvenil. Para tanto, serão selecionados 45 participantes com idades entre 7 e 17 anos e diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico Pediátrico ou Artrite Idiopática Juvenil acompanhados no Hospital Universitário Professor Alberto Antunes – Universidade Federal de Alagoas. Segundo os pesquisadores, atualmente o Hospital universitário acompanha 45 crianças e adolescentes com estas condições. Todos serão convidados a participar do estudo, sendo a amostra do tipo não probabilística por conveniência. Serão coletados os seguintes dados: 1) Dados sociodemográficos (nome, idade, sexo, escolaridade e procedência): por meio de entrevista. Serão avaliados também os prontuários dos participantes para coletar os seguintes dados: data de diagnóstico das condições avaliadas, medicamentos utilizados, tratamento psiquiátrico prévio e internação motivada pela doença. 2) Os sintomas de depressão e ansiedade serão avaliados, respectivamente, pelos seguintes instrumentos: Inventário de Depressão Infantil (CDI) e Screen for child anxiety related disorder (SCARED). 3) Para medir aspectos relacionados à atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico, será utilizado escore SLEDAI- 2K modificado (anexo 3) que varia de zero a 101. Este instrumento abrange vinte e dois itens, sendo dezesseis itens sobre manifestações clínicas os demais incluem variáveis laboratoriais. O dano orgânico será analisado através do questionário Systemic Lupus Internacional Collaborating Clinics/American College of Rheumatology-Damage Index (SLICC/ACR-DI) 4) Grau de artrite: para quantificar a atividade da AIJ será o índice cJADAS 10 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) clínico construído com a somatória de três variáveis: número de articulações ativas, avaliação global pelo paciente e avaliação global pelo médico 5) A qualidade de vida será analisada pelo questionário Pediatric Quality of Life Inventory™ Versão 4.0. Além disso, será coletado o sangue periférico dos participantes. Imediatamente após essa coleta, as amostras serão centrifugadas para separação entre plasma e componentes celulares, armazenadas em alíquotas e acondicionadas em ultrabiofreezer a – 80°C para a realização das análises referentes à metabolômica no laboratório do Instituto de Química e Biotecnologia/ UFAL.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram analisados os seguintes documentos:

- Projeto detalhado

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 4.993.382

- Informações básicas
- Declaração de Concordância
- Declaração de Publicização;
- TCLE/TALE;
- Carta Resposta.

Recomendações:

Ver conclusões e/ou pendências.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

PROJETO SEM ÓBICES ÉTICOS. APROVADO

As pendências, as respostas dos pesquisadores bem como o parecer do relator podem ser observadas a seguir:

I – NO PROJETO

1. Os pesquisadores propõem realizar a coleta e análise de sangue periférico dos participantes do estudo. De acordo com a Resolução 441/2011, a coleta de amostras de MBH, independente do tempo de armazenamento e análise configura-se um biorrepositório. Estes são uma "coleção de material biológico humano, coletado e armazenado ao longo da execução de um projeto de pesquisa específico, conforme regulamento ou normas técnicas, éticas e operacionais pré-definidas, sob responsabilidade institucional e sob gerenciamento do pesquisador, sem fins comerciais". Além disso, a Resolução CNS nº 441/2011 não estabelece um prazo mínimo para a existência de um biorrepositório, embora ela estabeleça um prazo máximo de 10 anos e a possibilidade do uso futuros das amostras em outras pesquisas. Desta forma, os pesquisadores precisam fazer referência a resolução 441/2011 e acrescentar as seguintes informações no projeto detalhado (as exigências no TCLE/TALE foram especificadas no tópico a seguir): a) Deixar claro no projeto de pesquisa onde MBH será armazenado, as condições de armazenamento, a duração e destino após finalização do estudo, b) Detalhar quais testes serão realizados com as amostras de MBH e c) Descrever se as amostras de MBH serão utilizadas ou não em estudos futuros. Caso tenha a previsão de utilização destas amostras em outros estudos, os pesquisadores devem anexar uma declaração atestando que todo novo estudo com estas amostras deverá ser submetido a avaliação pelo CEP e um novo consentimento dos participantes deverá ser registrado."

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 4.993.382

RESPOSTAS DOS PESQUISADORES: As informações abaixo foram acrescentadas no "projeto detalhado" nos itens "métodos" e "aspectos éticos".

A amostra obtida com sangue periférico será imediatamente centrifugada para obtenção do plasma que será acondicionado em ultrabiofreezer a -80°C , localizado no laboratório Núcleo de Pesquisa Multidisciplinar em Ressonância Magnética Nuclear no Instituto de Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas (endereço : Av. Lourival Melo Mota, S/N - Tabuleiro do Martins, Maceió - AL, 57072-970). O plasma será submetido, no mesmo dia da coleta, à análise por metabolômica que consiste em cromatografia líquida combinada com ressonância magnética nuclear, que gerará dados a serem processados através do uso de software específico para interpretar o cromatograma com posterior análise estatística. Após este processo, a amostra será descartada, não havendo armazenamento. Estas amostras não serão usadas em estudos futuros. As informações acima detalham a utilização de material biológico humano com finalidade de pesquisa conforme especificado na Resolução 441/2011.

PARECER DO RELATOR: PENDÊNCIA ADEQUADAMENTE ATENDIDA.

II - NO TCLE/TALE:

2.1. Garantia de acesso ao resultado dos exames RESOLUÇÃO CNS N° 251 de 1997, III.2.i – O pesquisador responsável deverá: (...) Dar acesso aos resultados de exames e de tratamento ao médico do paciente ou ao próprio paciente sempre que solicitado e ou indicado. Desta forma os pesquisadores devem incluir item com a garantia de acesso aos exames realizados, incluindo as análises moleculares"

RESPOSTA DOS PESQUISADORES: Foi acrescentada no TCLE este período no item 10:

Você será informado(a) do resultado final do projeto e sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo. Sempre que solicitado, você, representante legal do participante, poderá ter acesso aos resultados dos questionários aplicados além do acesso aos resultados das análises moleculares (por metabolômica) realizadas no exame de sangue.

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 4.993.382

PARECER DO RELATOR: PENDÊNCIA ADEQUADAMENTE ATENDIDA.

2.2. Garantia de indenização. RESOLUÇÃO CNS N° 466 de 2012, IV.3.h - O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverá conter, obrigatoriamente: (...) explicitação da garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. (...) IV.4.c - O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido nas pesquisas que utilizam metodologias experimentais na área biomédica, envolvendo seres humanos, além do previsto no item IV.3 supra, deve observar, obrigatoriamente, o seguinte: (...) não exigir do participante da pesquisa, sob qualquer argumento, renúncia ao direito à indenização por dano. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido não deve conter ressalva que afaste essa responsabilidade ou que implique ao participante da pesquisa abrir mão de seus direitos, incluindo o direito de procurar obter indenização por danos eventuais. Desta forma, os pesquisadores devem assegurar, de forma clara e afirmativa, que o participante de pesquisa tem direito à indenização em caso de danos decorrentes do estudo”

RESPOSTA DOS PESQUISADORES: Foi acrescentado ao TCLE a seguinte frase no item 13: Você será indenizado(a) por qualquer dano que o menor, sob sua responsabilidade, venha a sofrer decorrente da participação na pesquisa (nexo causal).

PARECER DO RELATOR: PENDÊNCIA ATENDIDA. ENTRETANTO, SUGERIMOS A RETIRADA, NO DOCUMENTO, DO TERMO NEXO CAUSAL.

2.3. "Amostras de MBH Por coletar MBH em uma das etapas do estudo, o TCLE deve deixar explícito ao participante as seguintes informações: - Local de armazenamento de seu MBH, incluindo endereço, responsável e contato telefônico ou outro; - Duração de armazenamento; - Destino das amostras após finalização do estudo; - Se for previsto a utilização do MBH em estudos futuros, deixar claro que um novo consentimento deverá ser registrado pelo participante e o novo projeto deverá ser avaliado pelo CEP - Garantia de que o participante é o proprietário legal do MBH e que será informado sobre eventuais perdas do MBH- - Garantia de que o participante ou o seu representante legal pode solicitar a retirada do MBH a qualquer momento, mediante solicitação formal junto a equipe da pesquisa, sem que isso lhe traga algum tipo de prejuízo ou penalidade."

RESPOSTA DOS PESQUISADORES: Foram acrescentadas no TCLE (item 14) estas informações: A amostra obtida com a coleta de sangue será levada ao laboratório Núcleo de Pesquisa

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS**

Continuação do Parecer: 4.993.382

Multidisciplinar em Ressonância Magnética Nuclear localizado no Instituto de Química e Biotecnologia da UFAL (endereço: Av. Lourival Melo Mota, S/N - Tabuleiro do Martins, Maceió - AL, 57072-970). O responsável pelo acima citado laboratório é o professor Thiago Mendonça de Aquino (contato: 3214-1374). Esta amostra será submetida, no mesmo dia da coleta, ao processo denominado análise por metabolômica (para estudo de vias metabólicas alteradas). Após esta análise, as amostras serão descartadas. Não serão feitos estudos futuros com esta amostra. Você, representante legal do participante, é proprietário(a) legal desta amostra, e será informado(a) se houver eventual perda deste material biológico. A qualquer momento, você, representante legal do participante, poderá solicitar a retirada do material biológico do laboratório, através de solicitação formal à equipe de pesquisa, sem que isso lhe traga algum tipo de prejuízo ou penalidade.

PARECER DO RELATOR: PENDÊNCIA ADEQUADAMENTE ATENDIDA.**III – NO TALE.****3.1. Adequar o TALE como proposto no TCLE;**

3.2. Os pesquisadores propõem estudar uma amostra de 7 a 17 anos. Para permitir a compreensão de todos os participantes, os pesquisadores devem elaborar dois TALEs. Um para a faixa etária de 7-12 anos e outro para os maiores de 13 anos, com linguagens ajustadas as duas faixas etárias.

RESPOSTA DOS PESQUISADORES: Foram feitas 2 versões do TALE para atender a 2 faixas etárias 7-12 anos e 13-17 anos.

PARECER DO RELATOR: PENDÊNCIA ADEQUADAMENTE ATENDIDA.**INFORMAÇÕES IMPORTANTES**

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

A. Para uma maior agilidade de análise e de retorno em caso de Parecer Pendente, solicitamos responder as pendências apontadas por meio de CARTA RESPOSTA, descrevendo a pendência, justificando-a e/ou alterando-a.

B. Orientamos que a resposta às pendências deve ser feita em uma carta-resposta ao CEP. Nela, além de resposta a cada pendência, apontar a localização de cada uma nos demais documentos, tendo sido transcrita em todos eles, uniformemente.

C. As adequações devem ser realizadas na própria CARTA RESPOSTA. Na maioria dos casos não se faz necessário proceder as alterações no projeto gerado pela Plataforma Brasil (PB) e na Brochura do pesquisador (Projeto Detalhado), salvo nas situações em que se fizer obrigatório alteração diretamente na Plataforma Brasil.

D. Lembramos que algumas adequações devem ser obrigatoriamente realizadas diretamente na Plataforma Brasil (Pesquisadores envolvidos, Orçamento, Tamanho da Amostra e Cronograma) e outras apenas na carta resposta (procedimento, risco, benefício, critérios de interrupção, etc.) e/ou na documentação anexa (Ex.: TCLE, declarações, instrumento de coleta de dados, etc).

E. Atentar-se aos casos de necessidade de REANEXAR documentos ausentes e/ou com solicitação de ajustes.

F. Informamos que este CEP só admite o máximo de três apreciações de pendências éticas. Portanto, caso a terceira avaliação emitida pelo CEP seja de pendência, o projeto deve ser retirado e submetido como novo projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Protocolo Aprovado

Prezado (a) Pesquisador (a), lembre-se que, segundo a Res. CNS 466/12 e sua complementar 510/2016:

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado e deve receber cópia do TCLE, na íntegra, assinado e rubricado pelo (a) pesquisador (a) e pelo (a) participante, a não ser em estudo com autorização de declínio;

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 57.072-900

UF: AL

Município: MACEIO

Telefone: (82)3214-1041

E-mail: cep@ufal.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS**



Continuação do Parecer: 4.993.382

V.Sª. deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade por este CEP, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata;

O CEP deve ser imediatamente informado de todos os fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É responsabilidade do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas a evento adverso ocorrido e enviar notificação a este CEP e, em casos pertinentes, à ANVISA;

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

Seus relatórios parciais e final devem ser apresentados a este CEP, inicialmente após o prazo determinado no seu cronograma e ao término do estudo. A falta de envio de, pelo menos, o relatório final da pesquisa implicará em não recebimento de um próximo protocolo de pesquisa de vossa autoria.

O cronograma previsto para a pesquisa será executado caso o projeto seja APROVADO pelo Sistema CEP/CONEP, conforme Carta Circular nº. 061/2012/CONEP/CNS/GB/MS (Brasília-DF, 04 de maio de 2012).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1769425.pdf	24/08/2021 18:05:52		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_TALE.docx	24/08/2021 18:00:26	LARISSA DA SILVA PINTO	Aceito
Outros	carta_respostal.docx	24/08/2021 17:59:18	LARISSA DA SILVA PINTO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.docx	24/08/2021 17:54:19	LARISSA DA SILVA PINTO	Aceito
Outros	Declaracao_Publicizacao.pdf	30/07/2021 23:48:46	LARISSA DA SILVA PINTO	Aceito

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

Continuação do Parecer: 4.993.382

Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO.pdf	15/07/2021 19:23:54	LARISSA DA SILVA PINTO	Aceito
Declaração de concordância	DECLARACAO_CONCORDANCIA.pdf	16/06/2021 08:50:19	LARISSA DA SILVA PINTO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MACEIO, 23 de Setembro de 2021

Assinado por:
CAMILA MARIA BEDER RIBEIRO GIRISH PANJWANI
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Longitudinal UFAL 1, nº1444, térreo do prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC) entre o SINTUFAL
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** cep@ufal.br

ANEXO B – ABEP (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa)

Agora vou fazer algumas perguntas sobre itens do domicílio para efeito de classificação econômica. Todos os itens de eletroeletrônicos que vou citar devem estar funcionando, incluindo os que estão guardados. Caso não estejam funcionando, considere apenas se tiver intenção de consertar ou repor nos próximos seis meses. INSTRUÇÃO: Todos os itens devem ser perguntados pelo entrevistador e respondidos pelo entrevistado. Vamos começar? No domicílio tem_____ (LEIA CADA ITEM)

ITENS DE CONFORTO	NÃO POSSUI	QUANTIDADE QUE POSSUI			
		1	2	3	4+
Quantidade de automóveis de passeio exclusivamente para uso particular					
Quantidade de empregados mensalistas, considerando apenas os que trabalham pelo menos cinco dias por semana					
Quantidade de máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho					
Quantidade de banheiros					
DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e desconsiderando DVD de automóvel					
Quantidade de geladeiras					
Quantidade de <i>freezers</i> independentes ou parte da geladeira duplex					
Quantidade de microcomputadores, considerando computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks e desconsiderando tablets, palms ou smartphones					
Quantidade de lavadora de louças					
Quantidade de fornos de micro-ondas					
Quantidade de motocicletas, desconsiderando as usadas exclusivamente para uso profissional					
Quantidade de máquinas secadoras de roupas, considerando lava e seca					

A água utilizada neste domicílio é proveniente de?	
1	Rede geral de distribuição
2	Poço ou nascente
3	Outro meio

A água utilizada neste domicílio é proveniente de?	
1	Rede geral de distribuição
2	Poço ou nascente
3	Outro meio

Considerando o trecho da rua do seu domicílio, você diria que a rua é:	
1	Asfaltada/Pavimentada
2	Terra/Cascalho

Qual é o grau de instrução do chefe da família? Considere como chefe da família a pessoa que contribui com a maior parte da renda do domicílio.

Nomenclatura atual	Nomenclatura anterior
Analfabeto / Fundamental I incompleto	Analfabeto/Primário Incompleto
Fundamental I completo / Fundamental II incompleto	Primário Completo/Ginásio Incompleto
Fundamental completo/Médio incompleto	Ginásio Completo/Colegial Incompleto
Médio completo/Superior incompleto	Colegial Completo/Superior Incompleto
Superior completo	Superior Completo

ANEXO C – SLEDAI 2K modificado (ao diagnóstico)

	Peso	Descrição	Definição
	8	Convulsão	Início recente. Exclusão de causas metabólicas, infecciosas ou por drogas.
	8	Psicose	Habilidade alterada de realizar atividades normais devido à grave distúrbio na percepção da realidade. Inclui alucinações, incoerência, perda significativa de associações, conteúdo inadequado do pensamento, pensamento ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Exclusão de uremia e drogas.
	8	Síndrome orgânica cerebral	Função mental alterada com prejuízo da orientação, memória ou outra função intelectual, com início e flutuações súbitas.

			Inclui alteração do nível de consciência com diminuição da capacidade de concentração e incapacidade de sustentar atenção no meio-ambiente associado a 2 dos seguintes: distúrbios persecutórios, discurso incoerente, insônia ou sonolência diurna, atividade psicomotora aumentada ou diminuída. Exclusão de causas infecciosas, metabólicas ou drogas.
	8	Distúrbios visuais	Alterações retinianas do LES. Inclui corpos citóides, hemorragia retiniana, exsudato seroso ou hemorragia na coróide, neurite ótica. Exclusão de hipertensão, infecção e drogas.
	8	Alteração de par craniano	Início de neuropatia sensitiva ou motora.
	8	Cefaleia lúpica	Severa e persistente, podendo ser migranosa, resistente aos analgésicos comuns.
	8	AVE	Acidente vascular encefálico recente, excluída arteriosclerose.
	8	Vasculite	Ulceração, gangrena, nódulos digitais dolorosos, infartos periungueais, hemorragias pontuais, prova histológica ou arteriográfica de vasculite.
	4	Artrite	Mais de duas articulações dolorosas com sinais de flogose.

	4	Miosite	Dor/fraqueza muscular proximal associada à elevação de CK/aldolase ou a modificações eletroneuromiográficas ou à biópsia mostrando sinais de miosite.
	4	Cilindrúria	Cilindros granulares hemáticos ou celular de hemácias.
	4	Hematúria	> 5 hemácias / campo na ausência de nefrolitíase, infecção ou outra causa.
	4	Proteinúria	> 0,5 g/24h, independente de início recente ou recorrência.
	4	Piúria	> 5 leucócitos/ campo na ausência de infecção.
	2	Nova erupção cutânea	Aparecimento recente ou recorrência de uma erupção cutânea inflamatória.
	2	Alopecia	Aparecimento recente ou recorrência de queda de cabelo anormal difusa ou localizada.
	2	Úlceras mucosas	Aparecimento recente ou recorrência de úlceras orais ou nasais.
	2	Pleurite	Dor torácica pleurítica com atrito ou derrame pleural ou espessamento pleural.
	2	Pericardite	Dor pericárdica com ao menos uma das manifestações seguintes: atrito, derrame ou confirmação eletrocardiográfica ou ecográfica.
	1	Febre	> 38° na ausência de causa infecciosa.
	1	Leucopenia	< 3000 leucócitos na ausência de causa medicamentosa.

	1	Plaquetopenia	< 100.000/mm ³ .
Total: _____/101			

*Aparecimento recente é considerado quando o quadro iniciou até 10 dias antes da consulta na qual está sendo feita a avaliação.

ANEXO D– SCARED

SCARED (Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders)

Pontuação ≥ 25 sugere ansiedade

Para cada item, assinale apenas uma alternativa:

	Não é verdade ou quase nunca é verdade	É um pouco verdade ou às vezes é verdade	É bastante verdade ou é freqüentemente verdade
01 – Quando fico com medo, é difícil respirar	0	1	2
02 – Tenho dores de cabeça quando estou na Escola	0	1	2
03 – Não gosto de estar com pessoas que não conheço bem	0	1	2
04 – Fico com medo quando durmo fora de Casa	0	1	2
05 – Me preocupa com o que pensam de mim	0	1	2
06 – Quando tenho medo, sinto que vou Desmaiar	0	1	2
07 – Sou nervoso(a)	0	1	2
08 – Sigo minha mãe ou meu pai onde quer que eles forem	0	1	2
09 – As pessoas me dizem que pareço nervoso(a)	0	1	2
10 – Fico nervoso(a) com pessoas que não conheço bem	0	1	2
11 – Sinto dores de barriga quando estou na Escola	0	1	2
12 – Quando tenho medo, sinto-me como se eu fosse enlouquecer	0	1	2
13 – Me preocupo se tenho que dormir sozinho(a)	0	1	2

14 – Me preocupo em ser tão bom como os demais colegas	0	1	2
15 – Quando tenho muito medo, sinto como se as coisas não fossem reais	0	1	2
16 – Tenho pesadelos de que algo de ruim vai acontecer a meus pais	0	1	2
17 – Me preocupo em ter que ir à escola	0	1	2
18 – Quando tenho medo, meu coração bate Rápido	0	1	2
19 – Eu tremo de medo	0	1	2
20 – Tenho pesadelos de que algo de ruim vai acontecer a mim	0	1	2
21 – Me preocupo se as coisas vão dar certo para mim	0	1	2
22 – Quando tenho medo, transpiro (suo) Muito	0	1	2
23 – Me preocupo demais	0	1	2
24 – Sinto muito medo sem nenhum motivo	0	1	2
25 – Fico com medo de estar sozinho(a) em Casa	0	1	2
26 – É difícil para mim falar com pessoas que não conheço	0	1	2
27 – Quando tenho medo, sinto como se estivesse engasgando	0	1	2
28 – As pessoas dizem que eu me preocupo em demais	0	1	2
29 – Não gosto de ficar afastado de minha Família	0	1	2
30 – Tenho medo de ter ataques de ansiedade (ou de pânico)	0	1	2
31 – Me preocupo que algo de ruim possa acontecer com meus pais	0	1	2
32 – Fico envergonhado(a) quando estou com pessoas que não conheço	0	1	2
33 – Me preocupo com o que vai acontecer no Futuro	0	1	2

34 – Quando tenho medo, sinto que vou Vomitar	0	1	2
35 – Me preocupo em saber se faço bem as Coisas	0	1	2
36 – Tenho medo de ir à escola	0	1	2
37 – Me preocupo com coisas que já Aconteceram	0	1	2
38 – Quando tenho medo, sinto-me enjoado, Tonto	0	1	2
39 – Fico nervoso(a) quando estou com outras pessoas e tenho que fazer algo enquanto os outros me olham (por exemplo: ler em voz alta, falar, jogar um jogo ou um esporte).	0	1	2
40 – Fico nervoso(a) quando eu vou a festas, danças, ou qualquer lugar onde haverá pessoas que eu não conheço bem	0	1	2
41 – Sou tímido	0	1	2
TOTAL :			

ANEXO E –Inventário de Depressão Infantil na Infância (CDI)**Escore \geq 19 sugere depressão****Para cada item, marque apenas uma alternativa:**

1. Eu fico triste de vez em quando 0
 Eu fico triste muitas vezes 1
 Eu estou sempre triste 2

2. Para mim tudo se resolverá bem
 Eu não tenho certeza se as coisas darão certo para mim
 Nada vai dar certo para mim

3. Eu faço bem a maioria das coisas
 Eu faço errado a maioria das coisas
 Eu faço tudo errado

4. Eu me divirto com muitas coisas
 Eu me divirto com algumas coisas
 Nada é divertido para mim

5. Eu sou mau de vez em quando
 Eu sou mau com frequência
 Eu sou sempre mau

6. De vez em quando eu penso que coisas ruins vão me acontecer
 Eu tenho medo que coisas ruins me aconteçam
 Eu tenho certeza de que coisas terríveis me acontecerão

7. Eu gosto de mim mesmo
 Eu não gosto de mim mesmo
 Eu me odeio

8. Normalmente eu não me sinto culpado pelas coisas ruins que acontecem
 Muitas coisas ruins que acontecem são por minha culpa
 Tudo de mau que acontece é por minha culpa

9. Eu não penso em me matar
 Eu penso em me matar, mas não o faria
 Eu quero me matar

10. Eu sinto vontade de chorar esporadicamente
 Eu sinto vontade de chorar frequentemente
 Eu sinto vontade de chorar diariamente

11. Eu me sinto entediado esporadicamente
 Eu me sinto entediado frequentemente
 Eu me sinto sempre entediado

12. () Eu gosto de estar com as pessoas
() Frequentemente eu não gosto de estar com as pessoas
() Eu não gosto de estar com as pessoas
13. () Eu tomo decisões facilmente
() É difícil para mim tomar decisões
() Eu não consigo tomar decisões
14. () Eu tenho boa aparência
() Minha aparência tem alguns aspectos negativos
() Eu sou feio
15. () Fazer os deveres de casa não é um grande problema para mim
() Com frequência eu tenho que ser pressionado para fazer os deveres de casa
() Eu tenho que me obrigar a fazer os deveres de casa
16. () Eu durmo bem à noite
() Eu tenho dificuldades para dormir à noite frequentemente
() Eu sempre tenho dificuldades para dormir à noite
17. () Eu me canso de vez em quando
() Eu me canso frequentemente
() Eu estou sempre cansado
18. () Eu como bem
() Alguns dias eu não tenho vontade de comer
() Quase sempre eu não tenho vontade de comer
19. () Eu não temo sentir dor
() Eu temo sentir dor com frequência
() Eu estou sempre temeroso de sentir dor
20. () Eu não me sinto sozinho
() Eu me sinto sozinho com frequência
() Eu sempre me sinto sozinho
21. () Eu me divirto na escola frequentemente
() Eu me divirto na escola de vez em quando
() Eu nunca me divirto na escola
22. () Eu tenho muitos amigos
() Eu tenho muitos amigos mas gostaria de ter mais
() Eu não tenho muitos amigos
23. () Meus trabalhos na escola são bons
() Meus trabalhos na escola não são tão bons quanto eram antes
() Eu tenho me saído mal nas matérias em que eu costumava ser bom

24. Meu nível é tão bom quanto o das outras crianças
 Meu nível pode ser tão bom quanto o das outras crianças, se eu quiser
 Meu nível nunca é tão bom quanto o das outras crianças
25. Eu tenho certeza que sou amado por alguém
 Eu não tenho certeza se sou amado por alguém
 Ninguém gosta de mim realmente
26. Eu sempre faço o que me mandam
 Eu faço o que me mandam com frequência
 Eu nunca faço o que me mandam
27. Eu não me comunico bem com as pessoas
 Eu me envolvo em brigas com frequência
 Eu estou sempre me envolvendo em brigas.

ANEXO F- Pediatric Quality of Life Inventory™ Versão 4.0

*No último mês, o quanto você tem tido **problemas com...***

Sobre a Minha Saúde e Atividades <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Para mim é difícil andar mais de um quarteirão	0	1	2	3	4
2. Para mim é difícil correr	0	1	2	3	4
3. Para mim é difícil praticar atividades esportivas ou exercícios	0	1	2	3	4
4. Para mim é difícil levantar alguma coisa pesada	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil tomar banho de banheira ou chuveiro sozinho	0	1	2	3	4
6. Para mim é difícil fazer as tarefas do dia-a-dia da casa	0	1	2	3	4
7. Eu tenho dor ou machucado	0	1	2	3	4
8. Eu tenho pouca energia	0	1	2	3	4

Sobre os Meus Sentimentos <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Eu sinto medo ou fico assustado	0	1	2	3	4
2. Eu fico triste ou deprimido	0	1	2	3	4
3. Eu fico com raiva	0	1	2	3	4
4. Eu tenho dificuldade para dormir	0	1	2	3	4
5. Eu me preocupo com o que vai acontecer comigo	0	1	2	3	4

Como eu Convivo com Outras Pessoas <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. Eu tenho problemas em conviver com outras crianças	0	1	2	3	4
2. Outras crianças não querem ser meus amigos	0	1	2	3	4
3. Outras crianças me provocam	0	1	2	3	4
4. Não consigo fazer coisas que outras crianças da minha idade fazem	0	1	2	3	4
5. Para mim é difícil acompanhar a brincadeira com outras crianças	0	1	2	3	4

Sobre a Escola <i>(problemas com...)</i>	Nunca	Quase Nunca	Algumas Vezes	Freqüentemente	Quase Sempre
1. É difícil prestar atenção na aula	0	1	2	3	4
2. Eu esqueço as coisas	0	1	2	3	4
3. Eu tenho problemas em acompanhar os trabalhos da classe	0	1	2	3	4
4. Eu falto na escola por não estar me sentindo bem	0	1	2	3	4
5. Eu falto na escola para ir ao médico ou hospital	0	1	2	3	4