

FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO PARANÁ

LINDA LUÍSA BARASUOL
MARINA DE OLIVEIRA FIGUEIREDO

**ANÁLISE COMPARATIVA DOS ASPECTOS CLÍNICOS E
SOROLÓGICOS DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO COM E SEM ANTICORPO ANTI-RNP**

Curitiba – Paraná
2019

LINDA LUÍSA BARASUOL
MARINA DE OLIVEIRA FIGUEIREDO

**ANÁLISE COMPARATIVA DOS ASPECTOS CLÍNICOS E
SOROLÓGICOS DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO COM E SEM ANTICORPO ANTI-RNP**

Trabalho Científico de Curso de Medicina da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná. Monografia apresentada como requisito parcial para obtenção do grau acadêmico de médico.

Orientadora: Thelma Larocca Skare

Curitiba – Paraná
2019

LINDA LUÍSA BARASUOL
MARINA DE OLIVEIRA FIGUEIREDO

**ANÁLISE COMPARATIVA DOS ASPECTOS CLÍNICOS E SOROLÓGICOS DE
PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO COM E SEM ANTICORPO
ANTI-RNP**

Aprovada em ___/___/___.

COMISSÃO EXAMINADORA

Professor Avaliador 1

Professor Avaliador 2

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente à Deus, por nos dar força e disposição para concluir este trabalho.

Agradecemos aos nossos pais Letícia, Lauro, Angela e Caetano, por nos dar a oportunidade de realizar este curso e por nos incentivar durante esses anos de faculdade.

Agradecemos a professora Dra. Thelma Larocca Skare, pela dedicação e profissionalismo ao ser nossa orientadora neste trabalho.

A todos os professores que fizeram parte da nossa formação e aos pacientes que de alguma forma contribuíram para o melhor entendimento da relação entre corpo, mente, paciente e médico.

Aos nossos colegas de sala, pelo apoio e compreensão durante a realização do trabalho.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) têm uma clínica muito variada a qual é fortemente influenciada pelo perfil de autoanticorpos apresentado. Estes anticorpos, por sua vez, variam conforme o *background* genético da população estudada. Poucos estudos analisaram a influência do anticorpo anti-RNP no perfil clínico e sorológico de pacientes com LES no Brasil. **OBJETIVOS:** Analisar comparativamente os aspectos clínicos, epidemiológicos e sorológicos entre os pacientes com LES com e sem o anticorpo anti-RNP. Estudar a prevalência deste anticorpo em pacientes com LES no Brasil. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo retrospectivo realizado no ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie durante os anos de 2007 a 2017, onde foram examinados os prontuários de 478 pacientes com diagnóstico de LES. **RESULTADOS:** A prevalência de anticorpos anti-RNP positivos neste estudo foi de 31,5%. A presença do anticorpo anti-RNP influencia negativamente no aparecimento de serosites ($p=0.04$; $OR=1,7$; $95\%IC=1,01-2,8$). Influencia positivamente na presença do fenômeno de Raynaud ($P<0.0001$; $OR=2,6$; $95\%IC=1,7$ a $4,0$), dos anticorpos anti-Ro ($p<0.0001$; $OR=.5,0$; $95\%IC=2,8-9,0$), anti-La ($p=0.01$; $OR=1,7$; $95\%IC=1,1-2,7$) e anti-Sm ($p<0.0001$; $OR=10.3$; $95\%IC=6,2-17,3$). O teste de Coombs direto foi mais comum nos pacientes com anti-RNP do que nos sem anti-RNP ($P<0.0001$; $OR =3,9$; $95\%IC=2,1-7,2$). Os demais achados clínicos e o perfil epidemiológico dos pacientes não foi afetado pela presença deste anticorpo (todos com $p=ns$). **CONCLUSÃO:** Pacientes brasileiros com LES têm uma prevalência de anti-RNP de 31.5%. Estes pacientes têm menos serosites, mais fenômeno de Raynaud e mais presença dos anticorpos anti-Ro, anti-La e anti-Sm. A positividade para o teste de Coombs tem maior prevalência nos pacientes com anti-RNP.

Palavras chaves: lúpus eritematoso sistêmico, anticorpo anti-RNP, serosites, fenômeno de Raynaud.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) have a varied clinic which is strongly influenced by the autoantibodies presented. These antibodies in turn, vary according to the genetic background of the studied population. Few studies have analyzed the influence of the anti-RNP antibodies on the clinic and serological of the profile of patients with SLE in Brazil. **OBJECTIVE:** To analyze comparatively the clinic, epidemiological and serological aspects among the patients with SLE, with and without the anti-RPN antibody. To study the prevalence of the antibody in patients with SLE in Brazil. **METODOLOGY:** This is a retrospective study carried out at the rheumatology out patient clinic of the Hospital Universitário Evangélico Mackenzie during the years of 2007 to 2017 when medical records of 478 patients with SLE diagnostic were examined. **RESULTS:** The prevalence of positive anti-RNP in this study was of 31.5%. The presence of anti-RNP antibody influences negatively in the emergence of the serositis ($p=0,04$; $OR=1,7$, 95% IC = 1,01- 2,8). It influences positively in the presence of the Raynaud's phenomenon ($9 < 0,0001$; $OR = 2,6$, 95%IC=1,7 a 4,0) of anti-Ro antibodies ($p < 0,0001$, $OR=5,0$, 95% IC=2,8-9,0), anti-La ($p=0,01$, $OR= 1,7$, 95% IC=1,1-2,7) and anti-Sm ($p < 0,0001$, $OR=10,3$; 5% IC=6,2-17,3). The direct Coombs test was more common in the anti-RNP patients than in the non anti-RNP ($p < 0,0001$, $OR=3,9$, 95%IC=2,1-7,2) The other clinic findings and the epidemiologic profile of the patients were not affected in the presence of this antibody (all with $p=ns$). **CONCLUSION:** Brazilian patients with SLE have a prevalence of anti-RNP of 31,5 %. These patients have less serositis, more Raynaud's phenomenon and more presence of the anti-Ro antibodies, anti-La and anti-Sm. The positivity for the Coombs test has a greater prevalence in patients with anti-RNP.

Key words: systemic lupus erythematosus, anti-RNP antibody, serositis, Raynaud's phenomenon.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados epidemiológicos na população de pacientes de Lúpus Eritematoso Sistêmico estudados e comparação entre pacientes com e sem anti-RNP

Tabela 2 – Dados clínicos na população de pacientes de Lúpus Eritematoso Sistêmico estudados e comparação entre pacientes com e sem anti-RNP

Tabela 3 – Dados sorológicos na população de pacientes de Lúpus Eritematosos Sistêmico estudados e comparação entre pacientes com e sem anti-RNP

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
1.1 Revisão de Literatura.....	11
1.2 Objetivos.....	15
2. METODOLOGIA.....	16
3. RESULTADOS	17
4. DISCUSSÃO.....	20
5. CONCLUSÃO.....	23
6. REFERÊNCIAS	24
7. ANEXO.....	27

1. INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune que faz parte do grupo das colagenoses (FORTUNA; BRENNAN; RCSEDB, 2013; HERNÁNDEZ-BELLO et al., 2018; YU; GERSHWIN; CHANG, 2014). De fisiopatologia ainda incerta, já se sabe que há uma desregulação nas vias do complemento que implica no complexo de ataque a membrana (MAC), além da formação de autoanticorpos (HRISTOVA; STOYANOVA, 2017). Ocorre mais em mulheres do que em homens, mais em jovens e em afrodescendentes; contudo, o diagnóstico em pacientes mais velhos não é raro (FORTUNA; BRENNAN; RCSEDB, 2013; JUSTIZ-VAILLANT; E. AKPAKA; POONKING, 2015).

Antes da confirmação diagnóstica de outras colagenoses sempre busca-se excluir lúpus, já que esta doença possui amplo espectro clínico indo desde lesões de pele, bem como hematológicas, neurológicas, articulares, imunológicas, ou mesmo o acometimento de serosas (JUSTIZ-VAILLANT; E. AKPAKA; POONKING, 2015). O diagnóstico do LES tem como base os novos critérios da SLICC (*The Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics*) de 2012 que substituíram os antigos ACR (*American College of Rheumatology*) de 1971. Alguns autoanticorpos antinucleares pontuam no critério imunológico, entretanto, a pura positividade do FAN não faz parte dos novos critérios diagnósticos (MELO et al., 2014). O FAN padrão nuclear pontilhado grosso em LES é muito mais sugestivo do anticorpo anti-Sm, mas é possível que se positive às custas do anticorpo anti-RNP.

O anticorpo anti-RNP é comum e absolutamente necessário ao diagnóstico de Doença Mista Do Tecido Conjuntivo (DMTC), mas no LES indica maior probabilidade de exacerbação clínica (DUARTE, 2005). O papel exato do anticorpo anti-RNP ainda é inexato, mas já foi identificado que o mesmo expresse moléculas de adesão e ancoramento intercelulares (ICAM-1) e E-selectina, bem como a expressão de subunidades específicas do MHC-classe II. A relação do LES com positividade do anticorpo anti-RNP não é nova dentro da reumatologia, mas ainda o papel do benefício da sua detecção na melhora do seguimento do paciente ainda é tema de grande discussão (MATSUEDA et al., 2018; MELEK et al., 2013).

O LES é uma entidade com muita variabilidade clínica e sorológica a qual está na dependência do perfil genético do paciente afetado. Parte da variabilidade clínica pode ser predita pelo padrão de autoanticorpos apresentados. Assim, um paciente com anti-DS DNA tem maior tendência para lesão renal; um com anti-Ro apresenta mais fotossensibilidade, etc (CARPINTERO et al., 2016). O anti-RNP parece estar associado a presença do fenômeno de Raynaud e miosite, embora os estudos brasileiros sejam escassos neste sentido (MELEK et al., 2013).

1.1 Revisão de Literatura

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune caracterizada por uma variedade de manifestações clínicas e um amplo perfil de autoanticorpos (FORTUNA; BRENNAN; RCSEDB, 2013; HERNÁNDEZ-BELLO et al., 2018; YU; GERSHWIN; CHANG, 2014). A heterogeneidade clínica e sorológica torna um grande desafio para o diagnóstico, especialmente no início da doença, quando um número insuficiente de recursos necessários para atender estes critérios pode estar presentes. Os critérios de classificação mais utilizados para o LES são aqueles propostos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR). A primeira versão dos critérios foi publicada em 1971 e esses critérios foram modificados para reconhecer descobertas na fisiopatologia e natureza clínica da doença nos últimos 40 anos (YU; GERSHWIN; CHANG, 2014).

A história do lúpus começa no século XIII quando o médico Rogerius descreveu pela primeira vez lesões faciais erosivas, imitando uma mordida de um lobo (lúpus no latim antigo significa lobo) (FORTUNA; BRENNAN; RCSEDB, 2013). No século XX, as principais descrições clínicas do lúpus foram dermatológicas. Em 1946 von Hebra descreveu a distribuição das borboletas da erupção facial, já em 1833 Cazenave referiu o termo eritema centrifugado para descrever lesões cutâneas que são agora descritas como lúpus discoide. No ano de 1872, Kaposi descreveu pela primeira vez as manifestações sistêmicas do lúpus, incluindo nódulos subcutâneos, artrite com hipertrofia sinovial das articulações, linfadenopatia, febre, perda de peso, anemia e envolvimento do sistema nervoso central (FORTUNA; BRENNAN; RCSEDB, 2013).

O LES parece afetar pessoas de todas as raças, sexos, e idades, entretanto um forte fator de risco para o desenvolvimento dessa doença é o gênero feminino, pois é mais comum em mulheres do que homens, com uma proporção de 9:1 (DANCHENKO; SATIA; ANTHONY, 2013; FORTUNA; BRENNAN; RCSEDB, 2013; HERNÁNDEZ-BELLO et al., 2018). Acontece principalmente em mulheres jovens com um pico de ocorrência entre 15 a 40 anos, ocorrendo desde a infância até a velhice. Foi relatado também que a raça negra é mais afetada do que a raça branca

(FORTUNA; BRENNAN; RCSEDB, 2013; JUSTIZ-VAILLANT; E. AKPAKA; POONKING, 2015).

As manifestações clínicas do LES são variadas e podem envolver qualquer órgão ou sistema, separadamente ou simultaneamente, durante qualquer período da doença (MELO et al., 2014). Durante a doença podem ocorrer erupção cutânea, fotossensibilidade, úlceras orais, artrite, pleurite, pericardite, problemas renais, convulsões e psicose, anomalias das células sanguíneas (JUSTIZ-VAILLANT; E. AKPAKA; POONKING, 2015). A pele é o órgão alvo que é afetado pela doença em uma variedade de maneiras de modo que as lesões cutâneas constituem 4 dos 17 novos critérios estabelecidos pelo *The Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics* (SLICC) em 2012, para o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico: lúpus cutâneo agudo, lúpus cutâneo crônico, úlceras orais e alopecia não cicatricial (MELO et al., 2014).

Até hoje sua etiologia é desconhecida porém, é relatado como uma desordem autoimune complexa que se desenvolve em indivíduos geneticamente propensos sob a influência de vários fatores genéticos, epigenéticos e ambientais (exposição aos raios ultravioleta, infecções virais, produtos químicos e hormônios sexuais) (JUSTIZ-VAILLANT; E. AKPAKA; POONKING, 2015; MELO et al., 2014).

Nesta doença verifica-se pela produção de anticorpos para componentes do núcleo celular. Ocorre concomitantemente a ativação do complemento que pode ocorrer por três vias diferentes: a clássica, ligação de manose lectina e a alternativa. Cada uma delas tem diferentes iniciadores e fatores regulatórios que levam a formação final do complexo de ataque à membrana na superfície celular levando a lise celular. Anticorpos contra seus componentes podem causar deficiência de complemento funcional ou o descontrole do complemento na ativação com dano ao órgão e consumo de complemento secundário. Em ambos os casos, a capacidade do sistema imunológico de complexos imunes e detritos apoptóticos é prejudicada fornecendo uma nova fonte potencial de auto-antígenos como DNA, nucleossomas, algumas nucleoproteínas, histonas, cardiolipinas, etc. (HRISTOVA; STOYANOVA, 2017).

Em resumo, a interação entre esses múltiplos fatores é adicionada ao desarranjo imunorregulatório, perda da tolerância imunológica, desenvolvimento de autoanticorpos, deficiência na remoção de imunocomplexos, ativação do sistema complemento e outros processos inflamatórios que levam à lesão celular e/ou tecidual (MELO et al., 2014).

A presença de autoanticorpos é importante para o diagnóstico. Anticorpos antinucleares (ANA), anticorpos anti-Sm ou anti-DS DNA fazem partes dos critérios do Colégio Americano de Reumatologia para LES. Vários estudos demonstraram que os ANA estão associada a diferentes sintomas do LES (HOFFMAN et al., 2004).

As diretrizes de lúpus recomendam avaliação inicial do anti-RNP, conhecido inicialmente como anticorpos anti-Mo, que é descrito em pacientes com LES como marcador imunológico com padrão pontilhado em imunofluorescência indireta (IFI). A subclasse de anticorpos anti-RNP, anti-U1-RNP são os Critério *sine qua non* para o diagnóstico de doença mista do tecido conjuntivo (DMTC), condição reconhecida como entidade clínica distinta. No entanto, anti-U1-RNP são relatados em outras colagenoses, incluindo o LES (DIMA, 2018).

As respostas anti-RNP foram associadas a diferentes prognósticos, geralmente leves em DMTC, mas associadas a quadro grave na nefrite lúpica. No lúpus, as respostas dos anticorpos anti-RNP estão relacionadas temporariamente com a expressão dos sintomas enquanto, na DMTC a perda de anticorpos anti-RNP tem sido associada à remissão clínica (CARPINTERO et al., 2016).

Anticorpos anti-RNP podem ser identificados nos soros de pacientes com LES, esclerodermia, fenômeno de Raynaud e doença mista do tecido conjuntivo; no entanto, títulos muito altos têm uma correlação significativa com DMTC. (SCOPELITIS; BIUNDO; ALSPAUGH, 1980). O anti-RNP também está associado a miosite e dismotilidade esofágica em estudos com população que compreende tanto LES como pacientes portadores de DMTC (MELEK et al., 2013).

O anti-RNP atua regulando a expressão de moléculas de adesão, incluindo a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), E-selectina e MHC Classe II em HPAECs. Além disso, o anti-RNP mostrou aumentar a produção de citocinas pró-

inflamatórias, incluindo IL-6 e TNF- α , por monócitos do sangue periférico. Assim, é possível que o anti-RNP também possa se ligar monócitos do sangue periférico (MATSUEDA et al., 2018).

O anti-RNP juntamente com anti-Sm atuam contra proteínas espliceosomas fornecendo o aparecimento de um FAN com padrão pontilhado. O espliceossomo é uma estrutura intracelular que remove as sequências intrônicas do pré-mensageiro RNA e liga sequências de codificação de proteína para formar maduro RNA (MELEK et al., 2013).

A expressão de anti-Sm está sempre associada ao anti-RNP em pacientes com LES, embora seu mecanismo permaneça incerto.(MATSUEDA et al., 2018) Além disso, o padrão pontilhado grosso anti-Sm, na IIF também foi identificado como a característica imunológica atualmente mais específica do LES (DIMA, 2018).

No LES as características clínicas e os autoanticorpos parecem formar clusters distintos cuja detecção pode permitir que o médico deduza o órgão que futuramente pode ser envolvido, e assim ter alguma informação sobre o prognóstico dos pacientes (FEDRIGO et al., 2018).

1.2 Objetivos

a) Objetivo primário:

Analisar comparativamente os aspectos clínicos e sorológicos entre os pacientes com lúpus com anticorpo e sem o anticorpo anti-RNP.

b) Objetivos secundários:

- 1- Estudar a prevalência de anticorpos anti-RNP em pacientes com LES no Brasil;
- 2- Estudar a epidemiologia do paciente com LES e anti-RNP em comparação com aquele sem o anti-RNP.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo retrospectivo. Após aprovação do comitê de ética em pesquisa local sob número 3.193.248 de 12 de março de 2019 foram examinados os prontuários dos pacientes do ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (HUEM) que cumpriam os critérios classificatórios de lúpus eritematoso sistêmico (2012 – SLICC/ACR) dos últimos 10 anos (de 2007 a 2017). Incluíram-se pacientes adultos, de ambos os sexos, acima de 18 anos de idade com qualquer tempo de diagnóstico da doença e que preencham os critérios do 2012 – SLICC/ACR.

Os prontuários foram revisados para coleta dos seguintes dados:

- a) Dados epidemiológicos: sexo, idade de início da doença, fumo e duração da doença;
- b) Dados clínicos: presença de lesões discoides, fotossensibilidade, Raynaud, *rash* em *butterfly*, úlceras orais, serosites, envolvimento articular, psicose, convulsões, envolvimento renal, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia e linfopenia.
- c) Dados sorológicos: anti-Ro, anti-La, anti-dsDna, anti-Sm, anti-Rnp, aca (Anticardiolipinas) IgM, aca IgG, lac ou anticoagulante lúpico, Coombs direto e VDRL.

A seguir os pacientes foram separados em dois grupos: com e sem anti-RNP e foram comparados entre si.

Os dados nominais foram comparados pelos testes de Fisher e de qui quadrado, os numéricos pelos de Mann Whitney e T não pareado. A significância adotada foi de 5%.

3. RESULTADOS

Foram revisados os prontuários de 682 pacientes, neles havia anti-RNP pesquisado em 478 sendo esta a amostra do estudo. Cerca de 150/478 (31,5%) eram positivos para anti-RNP, sendo esta a prevalência deste anticorpo. A **Tabela 1** mostra os dados epidemiológicos do grupo total de pacientes analisados e a comparação entre pacientes com e sem anti-RNP.

Tabela 1 - Dados epidemiológicos na população de pacientes de Lúpus Eritematoso Sistêmico estudados e comparação entre pacientes com e sem anti RNP

Dados Epidemiológicos	Total N=478	RNP positivos N=150	RNP negativos N=328	P
Sexo	438 F/40 M	133 F/ 17 M	305 F/ 23 M	0,11 (*)
Idade de início (Anos) (Mediana)	29 (21-40)	29 (21-39)	30 (21-40)	0,70 (**)
Tabagistas	133/436	38/140 (27,1%)	95/296 (32%)	0,29 (*)
Duração da doença (meses)	1 a 480 meses Mediana de 36 (12-67,5)	1,0-372,0 Mediana de 36 (12,0- 60,0)	1,0-480 Mediana de 36 (12-72)	0,52 (**)

(*) Qui quadrado; (**) Mann Whitney; F = feminino; M = masculino.
Entre parêntesis intervalos interquartis

Na **Tabela 2** é possível verificar o perfil clínico da amostra estudada assim como a comparação entre pacientes com anti-RNP positivos e negativos.

Tabela 2 - Dados clínicos na população de pacientes de Lúpus Eritematoso Sistêmico estudados e comparação entre pacientes com e sem anti-RNP

Dados Clínicos	Total N=478	RNP+ N=150	RNP- N=328	P
Fotossensibilidade	355/469	112/149 (75,1%)	233/320 (72,8%)	0,55 (*)
Rash malar	255/465	84/148 (56,7%)	171/317 (53,9%)	0,57 (*)
Alopecia	228/465	72/135 (53,3%)	156/286 (54,5%)	0,81 (*)
Aftas	194/472	58/156 (37,1%)	136/316 (43,0%)	0,22 (*)
LES discoide	55/466	19/147 (12,9%)	36/319 (11,2%)	0,61 (*)
Envolvimento articular	360/473	113/149 (75,8%)	247/324 (76,2%)	0,92 (*)
Serosite	96/467	22/147 (14,9%)	74/320 (23,1%)	0,04 OR = 1,7 (95% CI de 1,01 a 2,8)
Anemia hemolítica	47/466	14/145 (9,6%)	33/321 (10,2%)	0,83 (*)
Leucopenia	127/464	52/144 (36,1%)	75/320 (23,4%)	0,60 (*)
Linfopenia	82/462	29/140 (20,7%)	53/315 (16,8%)	0,31 (*)
Plaquetopenia	106/462	32/143 (22,3%)	74/319 (23,1%)	0,84 (*)
Convulsões	41/467	12/147 (8,1%)	29/320 (9,0%)	0,74 (*)
Psicose	26/467	11/148 (7,4%)	15/319 (4,7%)	0,23 (*)
Glomerulonefrite	206/460	59/147 (40,1%)	147/321 (45,7%)	0,25 (*)
Raynaud	206/460	90/147 (61,2%)	116/313 (37,0%)	<0,0001 (*) OR=2,6 (1,79-4,0)
Miosite	18/471	4/148 (2,7%)	14/322 (4,3%)	0,45 fisher

(*) Qui quadrado; (**) Mann Whitney

A **Tabela 3** mostra o perfil sorológico da população estudada assim como a comparação entre pacientes com e sem anti-RNP. Nela é possível verificar que existe associação a presença do anticorpo anti-RNP com presença dos anticorpos anti-Ro, anti-La anti -Sm e com o teste de Coombs direto positivo.

Tabela 3 - Dados sorológicos na população de pacientes de Lúpus Eritematoso Sistêmico estudados e comparação entre pacientes com e sem anti-RNP

Dados sorológicos	Total N=478	RNP+ N=150	RNP- N=328	P
Anti-RO	134/467	15/145 (10,3%)	119/322 (36,9%)	<0,0001 (*) OR=5,0 (0,5%CI=2,8-9,0)
Anti-LA	95/468	39/145 (26,8%)	56/323 (17,3%)	0,01 (*) OR=1,7 (95%CI=1,1-2,7)
Anti-Sm	105/406	77/140 (55%)	28/266 (10,5%)	<0,0001 (*) (OR=10,3 95%CI=6,2-17,3)
Anti ds DNA	187/473	64/147 (43,5%)	123/326 (37,7%)	0,23 (*)
Anticardiolipina IgG	54/460	19/138 (13,7%)	35/322 (10,8%)	0,37 (*)
Anticardiolipina IgM	64/465	26/144 (18,0%)	38/321 (11,8%)	0,07 (*)
Lupus anticoagulante	56/446	19/138 (13,7%)	37/308 (12,0%)	0,60 (*)
VDRL	34/430	7/134 (5,2%)	27/296 (9,1%)	0,16 (*)
Coombs direto	49/409	29/126 (23,0%)	20/283 (7,0%)	<0,0001 OR=3,0 (95%CI de 2,1-7,2)

(*) Qui quadrado; (**) Mann Whitney

4. DISCUSSÃO

Um dos objetivos do trabalho foi analisar comparativamente os aspectos clínicos e sorológicos entre os pacientes com lúpus com anticorpo e sem o anticorpo anti-RNP. Para isso, foi utilizada uma amostra de 478 pacientes do ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (HUEM) que cumpriram com os critérios classificatórios de lúpus eritematoso sistêmico (2012 – SLICC/ACR) e acompanhados por este ambulatório nos últimos 10 anos (de 2007 a 2017).

Nesta pesquisa a população predominante foi do sexo feminino (91,6%), concordando com a literatura na qual enfatiza que um forte fator de risco para o desenvolvimento dessa doença é o gênero feminino, pois é mais comum em mulheres do que homens, com uma proporção de 9:1 (DANCHENKO; SATIA; ANTHONY, 2013; FORTUNA; BRENNAN; RCSEDB, 2013; HERNÁNDEZ-BELLO et al., 2018). A idade de início da doença também coincide com a literatura, acontece principalmente em mulheres jovens com um pico de ocorrência entre 15 a 40 anos, ocorrendo desde a infância até a velhice (FORTUNA; BRENNAN; RCSEDB, 2013; JUSTIZ-VAILLANT; E. AKPAKA; POONKING, 2015), a qual nesta pesquisa se inicia aproximadamente aos 29 anos.

Neste estudo foi possível perceber que as características esclerodérmicas como o fenômeno de Raynaud associado à presença do anticorpo anti-RNP é presente conforme a literatura. Mesmo o fenômeno de Raynaud sendo fortemente caracterizado como um sintoma da esclerodermia, na população de LES é reconhecido um subgrupo de pacientes identificado por traços esclerodérmicos e o anticorpo anti-RNP pode ser usado para reconhecer estes pacientes (BORG; LIMBURG; CEES, 1990). Nesta pesquisa, 61,7% dos pacientes com anti-RNP positivo manifestaram o fenômeno de Raynaud, ou seja, os pacientes com anti-RNP positivo têm 2,6 vezes a mais capacidade para manifestar este fenômeno sendo uma alerta para os clínicos em geral que atendem pacientes com anti-RNP positivo a fim de prevenir as sequelas deste fenômeno.

O aparecimento da serosite é mais frequente em pacientes que apresentam anti-Sm ou anti-RNP sendo a idade adulta mais acometida (DIMA, 2018). Segundo a literatura a presença de serosite foi significativamente mais frequente no LES ativo do que no LES inativo. Em um estudo o sexo masculino foi considerado um fator de risco para pleurite, mas não para pericardite, enquanto baixa C4 e alta VHS foram independentes fatores de risco para pericardite e não para pleurite. A presença de febre, atividade lúpica ativa e alta D-dímero foram provados como indicadores da quantidade de serosite associada ao LES. Os sintomas variam de dor pleurítica ou sopro de atrito pericárdio (LIANG et al., 2016). Nesta pesquisa foi constatado que a serosite está mais presente nos pacientes que apresentam anti-RNP negativo, contrariando os achados da literatura e mostrando a importância de estudos feitos com a população local. Os pacientes com anti-RNP negativo têm 1,7 vezes mais propensão de desenvolver a serosite, levando a crer que neste estudo o anti-RNP positivo é um fator protetor.

Os anticorpos anti-Sm são quase sempre associados com os anticorpos anti-RNP e, segundo Migliorini et al, nos poucos casos em que o anti-Sm foi inicialmente detectado de maneira isolada, o anti-RNP foi desenvolvido tardiamente durante o curso da doença. Por causa de sua alta especificidade para o LES, os anticorpos anti-Sm foram incluídos nos critérios sorológicos para o diagnóstico desta doença, *The Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics (SLICC)* em 2012. Os anticorpos anti-Sm são detectáveis em uma porcentagem de pacientes com LES compreendidos entre 5 a 30% e são mais prevalentes em negros (MIGLIORINI et al., 2005). A dosagem de anticorpos anti-Sm e anti-RNP é mais importante para o diagnóstico de LES do que para o acompanhamento dos pacientes, no entanto, para algumas patologias o seguimento desses anticorpos é importante. O estudo dos mecanismos que induzem sua produção abriu novas perspectivas e ajudou a elucidar a patogênese de doenças autoimunes (MELEK et al., 2013).

Já é bem conhecida na literatura a associação dos anticorpos anti-Ro e anti-La com o lúpus neonatal provocando aos fetos o risco de desenvolver bloqueio cardíaco congênito (FISCHER-BETZ; SPECKER, 2017; MARTÍNEZ-SÁNCHEZ et al., 2017). Desta maneira, existindo associação entre presença de anticorpos anti-

RNP com os anti-Ro e anti-La é importante que, na mulher lúpica grávida, com presença de anti-RNP, proceda-se à pesquisa do anti-Ro e anti-La que podem trazer consequências graves para a evolução da gravidez.

Eventos cardiovasculares devem ser investigados nos pacientes com LES na presença de anti-Ro, anti-La e anti-RNP positivos, pois está altamente associado ao desenvolvimento de anticorpos LDL anti-oxidado e antifosfolípide (KURIEN et al., 2016).

Nesse estudo, a associação do anti-RNP com o anti-La está presente em 26.8% sendo maior nos pacientes anti-RNP positivos. Pacientes que apresentaram associação do anti-RNP com anti-Ro foi em torno de 10.3% sendo essa uma incidência três vezes menor em comparação ao anti-RNP negativo. Desse modo o anti-RNP positivo é fator estimulador para sinais e sintomas clínicos relatados pela presença do anticorpo anti-Ro.

No estudo de coorte multiétnica da América latina foi encontrada uma associação entre o anticorpo anti-RNP e manifestações de anemia hemolítica (GONZÁLEZ-NARANJO et al., 2016), porém mais estudos são necessários para entender o real valor da associação destes anticorpos (SKARE et al., 2017). Nesta pesquisa a associação do coombs direto com o anticorpo anti-RNP positivo está presente em 23% dos pacientes com uma incidência três vezes maior em comparação ao anti-RNP negativo. Como a literatura apresenta poucos estudos sobre esta associação, os dados adquiridos por esta pesquisa colaboram com o enriquecimento da pesquisa científica brasileira.

O reconhecimento da associação entre características clínicas e a presença dos anticorpos conferem melhor triagem, métodos utilizados e acompanhamento subsequente para diagnóstico precoce e avaliação do comprometimento de órgãos, sendo possível ter um prognóstico nos quadros mais graves.

5. CONCLUSÃO

Pelo presente estudo, conclui-se que:

1. Dentro dos dados clínicos e sorológicos pesquisados, o anticorpo anti-RNP influencia no fenômeno de Raynaud, na serosite, no anti-Ro, no anti-La, no anti-Sm e no coombs direto, estando associado positivamente com o fenômeno de Raynaud, anti-Ro, anti-La, anti-Sm e coombs direto e negativamente com a serosite.
2. A prevalência de anticorpos anti-RNP positivos neste presente estudo realizado com pacientes da região sul do Brasil é de 31,5%.

6. REFERÊNCIAS

1. BORG, J.; LIMBURG, C.; CEES, G. M. Clinical Associations of Antiribonucleoprotein Antibodies Patients With Systemic Lupus Erythematosus. v. 20, n. 3, p. 164–173, 1990.
2. CARPINTERO, M. F. et al. HHS Public Access. v. 24, n. 10, p. 1057–1066, 2016.
3. DANCHENKO, N.; SATIA, J. A.; ANTHONY, M. S. Epidemiology of systemic lupus erythematosus : a comparison of worldwide disease burden. 2013.
4. DIMA, A. versus mixed connective tissue disease. **Rheumatology International**, v. 0, n. 0, p. 0, 2018.
5. DUARTE, A. A. Fator antinúcleo na dermatologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, n. 4, p. 387–394, 2005.
6. FEDRIGO, A. et al. The lupus patient with positive rheumatoid factor. **Lupus**, v. 27, n. 8, p. 1368–1373, 2018.
7. FISCHER-BETZ, R.; SPECKER, C. Best Practice & Research Clinical Rheumatology Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, 2017.
8. FORTUNA, G.; BRENNAN, M. T.; RCSEDB, F. D. S. Systemic Lupus Erythematosus and Management. v. 57, p. 631–655, 2013.
9. GONZÁLEZ-NARANJO, L. A. et al. Features associated with hematologic abnormalities and their impact in patients with systemic lupus erythematosus : Data from a multiethnic Latin American cohort. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 45, n. 6, p. 675–683, 2016.
10. HERNÁNDEZ-BELLO, J. et al. Association of extrapituitary prolactin promoter polymorphism with disease susceptibility and anti-RNP antibodies in Mexican

- patients with systemic lupus erythematosus. 2018.
- 11.HIGUERA-ORTIZ, V. et al. Anti-Ro / SSA antibodies are associated with severe mitral valve regurgitation in patients with systemic lupus erythematosus Anti-Ro / SSA antibodies are associated with severe mitral valve regurgitation in patients with systemic lupus erythematosus. v. 7595, n. July, 2016.
 - 12.HOFFMAN, I. A. E. et al. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. p. 1155–1158, 2004.
 - 13.HRISTOVA, M. H.; STOYANOVA, V. S. Autoantibodies against complement components in systemic lupus erythematosus – role in the pathogenesis and clinical manifestations. v. 3, p. 1–6, 2017.
 - 14.JUSTIZ-VAILLANT, A.; E. AKPAKA, P.; POONKING, P. Systemic Lupus Erythematosus: some Epidemiological and Clinical Aspects. **American Journal of Public Health Research**, v. 3, n. 2, p. 46–50, 2015.
 - 15.KURIEN, B. T. et al. Anti-Ro and Concomitant Anti-La Autoantibodies Strongly Associated With Anti-oxLDL or Anti-Phospholipid Antibody in Systemic Lupus Erythematosus. v. 22, n. 8, p. 418–425, 2016.
 - 16.LIANG, Y. et al. The prevalence and risk factors for serositis in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. **Rheumatology International**, 2016.
 - 17.MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, N. et al. Obstetric and perinatal outcome in anti-Ro / SSA-positive pregnant women : a prospective cohort study. p. 487–494, 2017.
 - 18.MATSUEDA, Y. et al. Synergistic enhancement of production of proinflammatory cytokines of human peripheral blood monocytes by anti-Sm and anti-RNP antibodies. p. 1–19, 2018.
 - 19.MELEK, M. et al. Anti RNP in systemic lupus erythematosus. p. 136–137, 2013.
 - 20.MELO, S. D. DE et al. Cutaneous and Therapeutic Aspects *. **An Bras**

- Dermatol**, v. 89, n. 1, p. 118–125, 2014.
21. MIGLIORINI, P. et al. Anti-Sm and anti-RNP antibodies. v. 38, n. February, p. 47–54, 2005.
22. SCOPELITIS, E.; BIUNDO, J. J.; ALSPAUGH, M. A. Anti-ss-a antibody and other antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, v. 23, n. 3, p. 287–293, 1980.
23. SKARE, T. et al. Direct antiglobulin (Coombs) test in systemic lupus erythematosus patients. p. 17–20, 2017.
24. YU, C.; GERSHWIN, M. E.; CHANG, C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus : A critical review. **Journal of Autoimmunity**, p. 1–4, 2014.