

**FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE PARANÁ**

JOAO RAFAEL DO PRADO MARTINS

LIZZI NALDI RUIZ

PERFIL CLÍNICO DOS PACIENTES COM LÚPUS DE INÍCIO TARDIO

CURITIBA

2023

JOAO RAFAEL DO PRADO MARTINS

LIZZI NALDI RUIZ

PERFIL CLÍNICO DOS PACIENTES COM LÚPUS DE INÍCIO TARDIO

Trabalho Científico de Curso apresentado  
como requisito parcial para obtenção do grau  
em Medicina na faculdade Evangélica  
Mackenzie do Paraná  
Orientadora: Prof. Dra. Thelma Larocca  
Skare

CURITIBA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Biblioteca da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná)

M386 Martins, João Rafael do Prado.

Perfil clínico dos pacientes com lúpus de início tardio / João Rafael do Prado Martins, Lizzi Naldi Ruiz. — Curitiba, 2023.

Orientadora : Profa. Dra. Thelma Larocca Skare.

Trabalho de Conclusão de Curso – Instituto Presbiteriano Mackenzie, Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curso de Medicina, 2023.

1. Lúpus eritematoso sistêmico . 2. Marcadores imunológicos.  
3. Diagnóstico tardio. 4. Atividade imunológica. I. Ruiz, Lizzi Naldi.  
II. Título.

CDD 616.772

JOAO RAFAEL DO PRADO MARTINS

LIZZI NALDI RUIZ

PERFIL CLÍNICO DOS PACIENTES COM LÚPUS DE INÍCIO TARDIO

Trabalho Científico de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau em Medicina na Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná.

Orientador:.....  
.....

Aprovado em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. ....

Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná

---

Prof. Dr. ....

Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná

Dedico esse trabalho às nossas famílias e amigos, por terem nos dado todas as condições e suporte necessários nessa trajetória, que são tão importantes para esta etapa da nossa história acadêmica.

## AGRADECIMENTOS

Hoje, ao concluirmos essa etapa significativa de nossas vidas, agradecemos imensamente aos nossos pais, que foram os alicerces de nosso caminho pela medicina. Se hoje celebramos essa conquista, é porque tivemos a bênção de contar com o apoio inabalável deles. Desde o início de nossa jornada, quando decidimos seguir o desafiador percurso da medicina, eles estiveram ao nosso lado, sempre presentes, oferecendo incentivo, suporte emocional e acompanhamento constante.

À Prof. Dra. Thelma Larocca Skare os nossos profundos agradecimentos, por sua dedicação e orientação excepcionais ao longo de nossa jornada na realização deste trabalho. Sua presença como orientadora foi verdadeiramente fundamental para o sucesso deste projeto, e seremos eternamente gratos por sua generosidade e apoio. Sua paixão pela reumatologia e seu profundo conhecimento nessa área nos inspiraram a explorar novos horizontes, expandindo nossa compreensão e apreciação por essa disciplina. Sua orientação nos guiou desde o momento em que escolhemos o tema até a análise minuciosa dos tópicos abordados.

Agradecemos o Prof. Dr. Fernando Issamu Tabushi coordenador da disciplina de Trabalho Científico de Curso, pela sua orientação e dedicação ao longo dos últimos anos. Seu apoio e paciência foram inestimáveis na nossa trajetória acadêmica. Não apenas compartilhou seu conhecimento e experiência conosco, mas também nos guiou incansavelmente na arte de conduzir pesquisas e desenvolver o trabalho de conclusão de curso, importando-se com nosso crescimento acadêmico e nos proporcionou as ferramentas necessárias para o sucesso.

Agradecemos à professora Amanda, que no último semestre nos disponibilizou seu tempo para nos repassar seus conhecimentos sobre trabalhos científicos, enriquecendo e formalizando o presente artigo.

Agradecemos à equipe do Serviço de Atendimento Médico Especializado (SAME) pela contribuição fundamental para a realização deste trabalho. Este agradecimento reflete não apenas a parceria profissional, mas também o espírito de cooperação que encontramos no SAME.

Por último, agradecemos um ao outro pela paciência, pelo companheirismo e pela dedicação que tivemos durante esses últimos anos nos quais decidimos nos escolher como dupla para a realização desse tão importante trabalho.

*“O tratamento do paciente é o elemento mais importante no tratamento da doença. O paciente, e não a doença, é a entidade.”*

*(William Osler)*

## RESUMO

**Introdução:** O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica crônica do tecido conjuntivo, que apresenta inúmeras apresentações clínicas e expressões de autoanticorpos. Nela ocorre produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, sendo a principal consequência da doença a inflamação de órgãos e danos teciduais, com possível disfunção. Embora o LES seja frequente e mais conhecido em pessoas na faixa etária reprodutiva, é possível que ele ocorra também em idades extremas, recebendo a denominação de *late-onset* SLE ou, de LES de início tardio, o qual apresenta algumas particularidades e peculiaridades. Essa condição acomete pacientes após os 50 anos de idade, apresentando aspectos clínicos e epidemiológicos não idênticos às demais apresentações da doença, levantando a pergunta: Os pacientes com Lúpus eritematoso sistêmico tardio possuem uma doença diferente dos pacientes diagnosticados com Lúpus antes dos 50 anos? **Objetivos:** Comparar aspectos clínicos, sorológicos e danos cumulativos da doença entre pacientes com lúpus de início antes e depois dos 50 anos de idade. **Metodologia:** Estudo retrospectivo transversal observacional realizado por meio da análise de prontuários de pacientes com LES do ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, de ambos os sexos e idade superior a 16 anos no momento do atendimento, e que tivessem sido atendidos entre janeiro de 2003 e janeiro de 2023. Considerou-se LES de início tardio aquele em que o início da doença aconteceu a partir dos 50 anos. Coletaram-se dados de perfil clínico e sorológico. **Resultados:** Estudaram-se 560 prontuários. Observou-se que a grande maioria - 519 (92,68%) dos pacientes pertenciam ao sexo feminino e eram da raça caucasiana (58,96%), com idade média ao diagnóstico de 31 anos. Nesta amostra 43 (7,6%) tiveram doença de início tardio. A comparação do perfil clínico mostrou diferenças quanto à presença de artrite deformante (mais comum nos idosos;  $p < 0.0001$ ) e sintomas *sicca* (também mais comum em idosos;  $p < 0.0001$ ). Do ponto de vista sorológico, o anticorpo anti-Sm foi mais comum nos indivíduos com doença de início antes dos 50 anos ( $p = 0.04$ ). **Conclusão:** A única diferença relevante observada entre os dois grupos foi a da presença de artrite deformante, mais comum nos idosos. De resto o comportamento clínico, sorológico foi bastante semelhante.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico. Diagnóstico tardio. Marcadores imunológicos. Atividade imunológica.



## ABSTRACT

**Introduction:** Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic systemic autoimmune disease of the connective tissue, which presents numerous clinical presentations and expressions of autoantibodies. In it, there is production of autoantibodies, formation and deposition of immune complexes. The main consequence of the disease is inflammation of organs and tissue damage, with possible dysfunction. Although SLE is frequent and better known in people at the reproductive age group, it is possible that it also occurs at extreme ages, receiving the name of late-onset SLE, which presents some particularities. This condition affects patients after 50 years of age, presenting clinical and epidemiological aspects that are not identical to the other presentations of the disease, raising the question: Patients with late systemic lupus erythematosus have a different disease from patients diagnosed with lupus before the age of 50 years? **Objectives:** To compare clinical and serological aspects and cumulative damage of the disease between patients with lupus of onset before and after 50 years of age. **Methodology:** Retrospective cross-sectional observational study conducted through the analysis of medical records of patients with SLE at the rheumatology outpatient clinic of the Mackenzie Evangelical University Hospital, of both sexes and older than 16 years, and who had been treated between January 2003 and January 2023. Late-onset SLE was defined as one in which the onset of the disease occurred after the age of 50 years. Clinical and serological profile data were collected. **Results:** A total of 560 medical records were studied. It was observed that the majority - 519 (92.68%) of the patients were female and Caucasian (58.96%), with a mean age at diagnosis of 31 years old. In this sample, 43 (7.6%) had late-onset disease. The comparison of the clinical profile showed differences in the presence of deforming arthritis (more common in the elderly;  $p < 0.0001$ ) and sicca symptoms (also more common in the elderly;  $p < 0.0001$ ). From the serological point of view, the anti-Sm antibody was more common in individuals with disease onset before the age of 50 years ( $p = 0.04$ ). **Conclusion:** The only relevant difference observed between the two groups was the presence of deforming arthritis, which is more common in the elderly. Moreover, the clinical and serological behavior was quite similar.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus. Late diagnosis. Immunological markers. Immune activity.

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DA AMOSTRA ESTUDADA.....	pg 32
TABELA 2 -DESCRIZAÇÃO DOS PRINCIPAIS ACHADOS CLÍNICOS NA AMOSTRA ESTUDADA.....	pg 32
TABELA 3 -PERFIL SOROLÓGICO DA AMOSTRA ESTUDADA.....	pg 33
TABELA 4 -ANÁLISE COMPARATIVA DOS DADOS EPIDEMIOLÓGICO.....	pg 34
TABELA 5 -COMPARAÇÃO DOS DADOS CLÍNICOS ENTRE LÚPUS DE INÍCIO ANTES E DEPOIS DOS 50 ANOS.....	pg 35
TABELA 6 -ANÁLISE COMPARATIVA DO PERFIL SOROLÓGICO ENTRE PACIENTES COM LÚPUS ANTES E DEPOIS DOS 50 ANOS.....	pg 36.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	American College of Rheumatology
AINH	Anti inflamatórios não hormonais
Anti-dsDNA	Anticorpo anti DNA de dupla hélice
Anti-RNP	Anti-ribonucleoproteína
Anti-Smith	Anticorpo anti-Smith
ASLE-	Adult-onset systemic lupus
CD	Cluster of differentiation
EULAR	Liga Europeia contra o reumatismo
FAN	Anticorpo anti-nuclear
FR	Fator reumatoide
HLA	Antígeno de histocompatibilidade humano
IIQ	Intervalo interquartil
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LESJ	LES de Início Juvenil
LSLE	Late onset systemic lúpus
MBL	Lectina ligante de manose
mfERG	eletrorretinograma multifocal
SD	Desvio padrão
SNC	Sistema Nervoso Central
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
	1.1 Objetivos.....	14
	1.1.1 Objetivo geral.....	14
	1.1.2 Objetivos específicos.....	14
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>15</b>
	2.1 Lupus eritematoso sistêmico.....	15
	2.2 Marcadores imunológicos e atividade imunológica do LES.....	16
	2.3 Fisiopatologia e quadro clínico.....	19
	2.4 Diagnóstico.....	21
	2.5 Tratamento.....	23
	2.6 Diagnóstico do LES tardio.....	26
<b>3</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>30</b>
	3.1 Critérios de inclusão.....	30
	3.2 Critérios de exclusão.....	30
	3.3 Análise estatística.....	30
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>32</b>
	4.1 Descrição da amostra estudada.....	32
	4.2 Comparação entre pacientes de início tardio e de início antes dos 50 anos.....	34
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>37</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>41</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>42</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>48</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune inflamatória crônica sistêmica que pode acometer diversos órgãos e sistemas, resultando em dano tecidual. Costuma ter evolução com períodos de exacerbação e remissão. A doença pode cursar com: sintomas constitucionais, artrite, serosite, nefrite, vasculite, miosite, manifestações muco cutâneas, hemo citopenias imunológicas, diversos quadros neuropsiquiátricos, hiperatividade reticulo endotelial e pneumonite. Como fatores de morbidade e mortalidade, tem-se principalmente danos cardiovasculares (1).

É mais frequente em mulheres durante a idade reprodutiva e a prevalência pode variar de 7 a 160 casos para cada 100.000 pessoas. Além disso, esses pacientes também possuem mortalidade maior do que a população geral e maiores riscos de infecções devido à imunossupressão (1).

Do ponto de vista clínico, o LES apresenta um quadro clínico rico, com sintomatologia extremamente variadas podendo levar a diferentes doenças em diferentes pacientes. Muitos pacientes portadores do LES desenvolvem erupções cutâneas, que podem ser em forma de borboleta (afetando o rosto, principalmente as bochechas e a ponte do nariz), mas também podem ocorrer em outras áreas expostas ao sol, sendo que pacientes com lúpus são frequentemente sensíveis à luz solar, e a exposição ao sol pode desencadear ou agravar os sintomas. A dor nas articulações é comum no LES, levando a dor e rigidez, sendo a fadiga um sintoma muito frequente concomitantemente, podendo ser debilitante. Febres baixas a moderadas são comuns durante as exacerbações da doença (2).

O LES pode afetar os rins, levando a chamada nefrite lúpica, podendo causar inchaço nas pernas, hipertensão arterial e insuficiência renal aguda ou crônica. A doença pode afetar o sistema cardiovascular, aumentando o risco de doenças cardíacas, como miocardite ou doença das artérias coronárias. Ainda, alguns pacientes podem desenvolver inflamação nos pulmões, causando dificuldade respiratória e dor torácica. Os sintomas neurológicos podem incluir dores de cabeça, distúrbios de humor, psicose e até convulsões. Pacientes lúpicos também podem apresentar distúrbios hematológicos, como anemia, trombocitopenia ou distúrbios de coagulação. Também pode afetar o trato

gastrointestinal, causando sintomas como náuseas, vômitos e dor abdominal. Lesões oculares, como uveíte, também são possíveis (3).

O LES de início tardio é definido como aquele que se manifesta em uma idade maior ou igual a 50 anos. De acordo com diferentes estudos, o início do LES após os 50 anos é raro e ocorre em 6-18% dos pacientes com esta doença (4).

Os vários estudos publicados até o momento mostram que a idade pode influenciar na expressão clínica da doença e sugerem, em geral, que o LES tardio é menos grave em termos de apresentação e evolução clínica. Da mesma forma, a predominância clássica em mulheres diminui progressivamente com a idade, de forma que no LES precoce a relação mulher/homem é de 9:1, enquanto essa proporção diminui para 7:1 no LES tardio (4).

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo geral

Comparar aspectos clínicos e sorológicos de pacientes com lúpus de início acima (lúpus tardio) e abaixo de 50 anos de idade.

### 1.1.2 Objetivos específicos

1. Comparar aspectos clínicos entre pacientes com lúpus de início antes e depois dos 50 anos;
2. Comparar aspectos sorológicos entre pacientes com lúpus de início antes e depois dos 50 anos.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica crônica do tecido conjuntivo, que apresenta inúmeras apresentações clínicas e expressões de autoanticorpos. Nela ocorre produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos. Como consequência, ocorre inflamação em órgãos e danos teciduais, com possível disfunção. Em relação a fatores etiológicos, é de grande importância a participação de fatores genéticos, hormonais, imunológicos e até mesmo ambientais. Os fatores de risco são listados como o mimetismo molecular entre vírus e componentes do corpo - reação cruzada-, assim como a influência do estrogênio associado à alta prevalência em mulheres durante a gestação, e da presença dos genes HLA-DR2 ou DR-3, a exposição aos raios ultravioleta e o uso de medicamentos como hidralazina (5-9).

É geralmente descrito em pessoas entre a segunda e terceira décadas de vida, predominantemente em mulheres em idade reprodutiva, sendo a incidência 9 a 10 vezes mais frequente. No entanto, quase 20% dos casos ocorrem durante a infância, geralmente após a puberdade (LES de início juvenil, LESJ). Por outro lado, já é conhecida a sua ocorrência em indivíduos mais velhos, com início após os 50 anos, acometendo de 3 a 18% dos pacientes (6-10).

A incidência estimada do LES em diferentes locais do mundo é de aproximadamente 1 a 22 casos para cada 100.000 pessoas por ano e no Brasil estima-se uma incidência de LES em torno de 8,7 casos para cada 100.000 pessoas por ano. No quesito mortalidade, é cerca de 3 a 5 vezes maior do que a população geral e possui relação com fatores como atividade inflamatória da doença, especialmente quando há acometimento renal e do sistema nervoso central (SNC) ao maior risco de infecções graves e à doença cardiovascular, um importante atuante na morbidade e mortalidade dos pacientes. No âmbito das manifestações clínicas, são polimórficas e a evolução possui períodos de exacerbação e remissão. Pode cursar com sintomas constitucionais; artrite; serosite; nefrite; vasculite; miosite; manifestações muco cutâneas;

hemocitopenias imunológicas; quadros neuropsiquiátricos; hiperreatividade reticuloendotelial e pneumonite. O início tardio do LES (definido como >50 anos) tem relevante efeito modificador na apresentação clínica, no seu curso, na resposta ao tratamento e no prognóstico. Em comparação com pacientes mais jovens, os pacientes com LES de início tardio geralmente apresentam diagnóstico tardio e ocorrência menos comum de manifestações graves, representam um subgrupo específico da doença. Relata-se que mulheres na pós-menopausa que desenvolveram LES, tiveram um início mais insidioso da doença, com ocorrência menor de manifestações clássicas e menos ativa. Todavia, como dito por Maddison et al, o LSLE, com início após 54 anos de idade acompanhados por pelo menos 5 anos, não é um subgrupo benigno (6-8,10-12).

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos (6-8,13).

## 2.2. MARCADORES IMUNOLÓGICOS E ATIVIDADE IMUNOLÓGICA DO LES

As manifestações laboratoriais do LES, bem como os seus marcadores imunológicos, estão representados principalmente pelo FAN (fator anti-nuclear), Anti-dsDNA (anticorpo anti-dsDNA), anti-Sm (anticorpo anti-Sm), anti nucleossomo (anticorpo anti nucleossomo), C3 ou C4 consumidos (11) mas deve-se lembrar que os exames laboratoriais atuam de forma complementar com a finalidade de auxiliar no diagnóstico preciso da doença. Sandri et al (2019) (12) citam que outros exames podem ser sugeridos para a identificação da inflamação que pode ser desencadeada pelo LES, entre estes exames são citados o VHS (Velocidade de Hemossedimentação) e a proteína C reativa (1,14).

Alguns estudos têm mostrado que, embora sejam altamente específicos, os testes de anticorpos anti-DNA nativo, anti-SM e antinucleossomo aparecem positivos em apenas 40 a 50% dos casos de LES, porém auxiliam em uma tipificação mais ampla do quadro laboratorial (1). Os

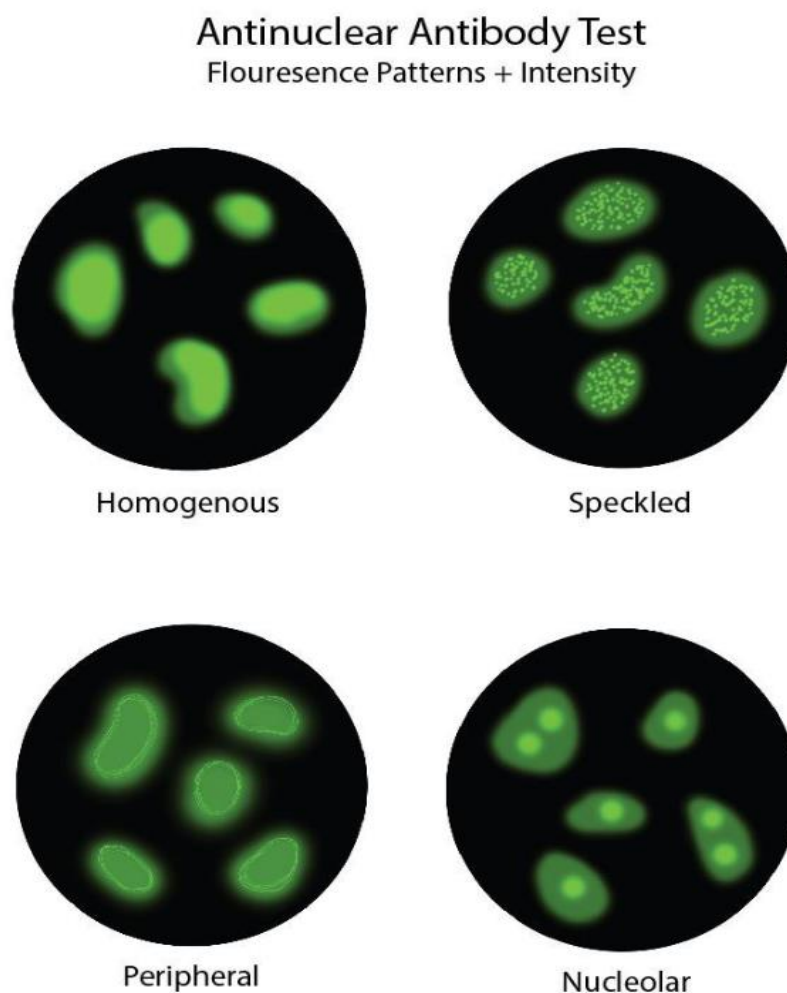


autoanticorpos nucleares, que são analisados por imunofluorescência indireta ou por testes de triagem por ELISA, estão presentes em mais de 90% dos pacientes com LES, embora não sejam exclusivos para a doença. Os padrões de granulação na imunofluorescência indireta permitem a identificação de autoanticorpos presentes, sendo posteriormente indicada a dosagem dessas moléculas. O padrão nuclear homogêneo, também conhecido como padrão difuso, cora o núcleo de maneira homogênea, podendo ou não corar os nucléolos. Este tipo de padrão sugere a presença de anti-dsDNA e anti-histonas, como citado anteriormente (15). Diferente do nuclear homogêneo, no padrão nuclear pontilhado fino, o núcleo dos anticorpos assume uma característica "arenosa". Os anticorpos que mais estão relacionados a esse padrão de FAN são os Anti-La e Anti-Ro, sendo este último relacionado ao LES neonatal e cutâneo subagudo (16). Também é relatada a associação de anticorpos com maior afinidade por tecidos específicos, tais como os anticorpos anti-dsDNA em disfunções renais, anticorpos anti-SSA e anti-SSB em acometimento cutâneo e anticorpos antifosfolípidos na Síndrome Antifosfolípide Secundária (17).

Rodrigues et al. (2017) (15) complementam que 95 % dos pacientes portadores de LES apresentam reações positivas ao teste de ANA (FAN) em células HEp2, sendo um resultado positivo para o diagnóstico, mas que se obtém pouca utilidade para o acompanhamento da doença, devido a este teste possuir uma baixa especificidade.

O método de imunofluorescência indireta, que é um ensaio simples e sensível, foi realizado para detectar uma ampla gama de tipos de FAN. Dentre eles, os padrões: homogêneo, pontilhado, periférico e nucleolar (18).

FIGURA 1- Diagrama de padrões de fluorescência de anticorpos antinucleares



FONTE: Adaptado de NOSAL et al, (2022)

Padrões nucleares homogêneos sugerem a presença de autoanticorpos anti-histona, anti-dsDNA e/ou antinucleossomo (complexo histona-DNA) (19). Em alguns casos, uma coloração mais intensa na borda nuclear tanto em células em interfase quanto em células mitóticas pode estar presente (padrão periférico). Isso pode indicar que anticorpos para dsDNA estão presentes (18,19).

Padrões nucleares pontilhados são indicativos de autoanticorpos direcionados a uma grande família de antígenos não históricos. Vários padrões pontilhados distintos são observados e são relacionados aos diferentes

antígenos alvo. O tamanho desses pontos pode variar de grande a muito fino e a forma pode ser uniforme ou altamente irregular. O padrão pontilhado grosso está principalmente associado a ribonucleoproteínas nucleares heterogêneas. Já o padrão pontilhado fino está associado com os anticorpos anti-SS-A/Ro e antiSS-B/La (18).

Os padrões nucleolares têm especificidades vistas principalmente em pacientes com esclerodermia ou síndromes sobrepostas com características de esclerodermia, com algumas relatadas em outras doenças não relacionadas DNA topoisomerase I (ou Scl-70) pode estar associada (18).

### 2.3 FISIOPATOLOGIA E QUADRO CLÍNICO

LES é uma doença inflamatória autoimune, crônica, que se desenvolve a partir de características genéticas e fatores ambientais, (4,20) consistindo em uma inflamação crônica do tecido conjuntivo que pode atingir diversos sistemas e órgãos que, embora tenha sua etiologia desconhecida, caracteriza-se pela presença de anticorpos que podem levar à incapacidade física ou funcional (21). Segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), são reconhecidos dois tipos principais de lúpus: o cutâneo, que se manifesta apenas com manchas na pele (geralmente avermelhadas ou eritematosas e daí o nome lúpus eritematoso), e o sistêmico, no qual um ou mais órgãos internos são acometidos (2). Esta enfermidade tem como característica o processo da autoimunidade, pela perda do auto tolerância, formando autoantígenos que resultam em uma inflamação multissistêmica (22).

A patogênese da doença, ainda que não muito bem esclarecida, envolve anormalidades nos linfócitos T e B, caracterizados pela perda de tolerância aos autoantígenos nucleares. Alterações em citocinas também vêm sendo apontadas como marcadores secundários no que diz respeito a patogênese da doença. Tais comprometimentos, interferem em diversas questões celulares, como fagocitose e expressão das funções leucocitárias e da homeostase tecidual, deixando os pacientes diagnosticados com LES em maior risco para infecções secundárias, doenças autoimunes e inflamações crônicas

(23). O sistema complemento está relacionado com a resposta inflamatória inata do indivíduo e contém cerca de 30 proteínas plasmáticas e da membrana celular. A ativação desse sistema gera um efeito cascata o qual provoca a inflamação, fortalecimento de atividade fagocítica e a ruptura de bactérias hospedeiras, e a falha desse sistema é observada em pacientes com LES. Os defeitos genéticos dos componentes dessa classe mais atingidos são C1q, C1r, C1s, C4, C2 e C3, normalmente cursam com grave manifestação clínica da doença, intensificando os efeitos imunossupressores (4). Assim como ocorre com o sistema descrito acima, a deficiência de uma proteína sérica envolvida no processo de resposta inflamatória inata, a lectina ligante de manose (MBL), causada por mutação genética aumenta os índices de suscetibilidade ao surgimento do LES. Tal erro genético altera a composição dessa proteína e ocorre devido a substituição em sua composição do aminoácido 57 em pacientes africanos e caucasianos, e 54 em pacientes asiáticos. Tal deficiência, aumenta significativamente o risco de infecções bacterianas graves (4).

A evolução clínica do LES apresenta fases de atividade e de remissão. A fase de atividade pode ser desencadeada por fatores como genética, hormônios, fatores psicológicos e até mesmo ambientais. De forma semelhante, a fase de remissão pode estar relacionada aos mesmos elementos. Os sintomas são diversos e também variam em intensidade de acordo com a fase de atividade ou remissão da doença (24).

É muito comum a ocorrência de manifestações gerais como fadiga, febre baixa, perda de apetite e, conseqüentemente, perda de peso. As manifestações podem ocorrer devido à inflamação na pele, articulações, rins, nervos, cérebro, pleura e pericárdio (2). Do ponto de vista clínico, essa doença pode comprometer, ainda, diversos sistemas do corpo, atingir órgãos vitais e comprometer seu funcionamento. Desta maneira, observa-se diferentes complicações como anemia hemolítica, psicose, acidente vascular encefálico, delírio, glomerulonefrite lúpica, lesões cutâneas (rash malar), artrite, derrame pleural ou pericárdico e leucopenia (25). Pesquisas mostram que o acometimento renal é observado em 50% dos pacientes, e é marcado pelo polimorfismo das lesões, sendo que a síndrome do anticorpo antifosfolípide

se sobrepõe às demais manifestações da nefrite lúpica. Além disso, outros problemas renais podem surgir em razão dos medicamentos usados no controle dessa patologia, levando a um pior prognóstico e possível falência do órgão. A principal causa de morte é o acometimento por doenças cardiovasculares, tendo o portador de lúpus até 3 vezes mais risco de desenvolver doenças cardiovasculares do que a população em geral (23,26).

No exame clínico do paciente podem aparecer achados como articulações edemaciadas (acometimento articular é a manifestação mais frequente depois dos sintomas constitucionais) e doloridas, lesões na pele e na cavidade oral, febre, desgaste muscular e arritmias, sendo a fadiga uma das queixas mais prevalentes do LES em atividade. Mialgias, perda de peso e linfadenomegalia reacional periférica podem ser comumente encontradas nos pacientes (5,13).

A pericardite é a manifestação cardíaca mais comum e acomete até 55% dos pacientes. Raramente evolui para tamponamento cardíaco ou pericardite constrictiva. Pode haver ainda miocardite associada ou acometimento valvar, frequentemente detectado por ecocardiograma (5,13).

Manifestações pulmonares são frequentes em 50% dos pacientes, os quais mais comumente desenvolvem pleurite com derrame de pequeno a moderado volume bilateralmente. Além das repercussões pulmonares, há também as renais, causadoras de hematúria e proteinúria persistentes (5,13).

## 2.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES) é complexo e exige história e exame físico completos, além de exames laboratoriais, incluindo hemograma completo, um painel químico padrão e análise de urina com proteinúria, bem como exames de sangue para anticorpos antinucleares (ANAs), anti-DNA de cadeia dupla(ds), anti-Ro (síndrome de Sjögren [SS]A.), anti-La (SSB), anti-ribonucleoproteína (RNP), anti-Sm e anticorpos antifosfolípidos (7).

O exame clínico da doença pode apresentar sintomas como articulações edemaciadas (acometimento articular é a manifestação mais frequente depois dos sintomas constitucionais) e doloridas, lesões na pele e na cavidade oral, febre, desgaste muscular e arritmias, sendo a fadiga uma das queixas mais prevalentes do LES em atividade. Mialgias, perda de peso e linfadenomegalia reacional periférica podem ser comumente encontradas nos pacientes (5, 13).

É de grande importância salientar que o conjunto de critérios que são usados para formar grupos homogêneos de pacientes para estudos de pesquisa, desenvolvidos pelo *American College of Rheumatology* (ACR), não são critérios diagnósticos e não devem ser usados para diagnosticar LES em nível individual (7). Já os Critérios SLICC 2012, Critérios Eular/ACR 2019 e a avaliação da atividade do LES (SLEDAI I) são critérios validados pela comunidade científica e recomendados em diretrizes clínicas na orientação do diagnóstico (13) Na figura 2 encontram -se os critérios do ACR/EULAR 2019.

Dado que os pacientes possuem sintomas inespecíficos, comuns a outras doenças, é recorrente o diagnóstico ser tardio e ser retardado o início do tratamento. Não obstante, devido a essa imprecisão sintomatológica, o exame diferencial que garante uma maior precisão são os testes imunológicos, embora não sejam específicos (5).

FIGURA 2- 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus

**Crêterios classificatórios do lupus**

Critério de entrada  
 FAN POSITIVO  
 pelo menos no título 1/80

↓

+ 10 pontos dos abaixo:

<b>DOMINIO CONSTITUCIONAL</b>		<b>DOMINIO DAS SEROSAS</b>	
Febre	2	Derrame pleural ou pericardico	5
<b>DOMINIO HEMATOLOGICO</b>		Pericardite aguda	6
Leucopenia	3	<b>DOMINIO NEURO PSIQUIÁTRICO</b>	
Plaquetopenia	4	Delirio	2
Anemia hemolítica autoimune	4	Psicose	3
<b>DOMINIO MUCOCUTANEO</b>		Convuls�es	5
Alopecia n�o cicatricial	2	<b>DOMINIO MUSCULO-ESQUELÉTICO</b>	
Ulceras orais	2	Envolvimento articular	6
Lupus cutâneo subagudo ou discoide	4	<b>ANTICORPOS ANTIFOSFOLIPIDES</b>	
Lupus cutâneo agudo	6	Anticorpo cardiolipina	2
<b>DOMINIO RENAL</b>		Anti beta-2 glicoproteina 1	2
Proteinúria >0.5 g/24h	4	Lupus anticoagulante	2
Biopsia renal classe 2 ou 5	8	<b>PROTEINAS DO COMPLEMENTO</b>	
Biópsia renal classe 3 ou 4	10	C3 ou C4 baixo	3
<b>ANTICORPOS ESPECÍFICOS PARA LES</b>		C3 E C4 baixos	4
Anti ds DNA OU anti Sm	6		

LEGENDA: O preenchimento de 10 pontos classifica o paciente como tendo LES.

FONTE: Figura feita pelos autores com base em: Arthritis & Rheumatology 2019; 71 (9): 1400-1412.

## 2.5 TRATAMENTO

O maior desafio para os médicos que tratam pacientes com LES é tratar a fase ativa sem permitir que o próprio tratamento cause danos a longo prazo. O tratamento padrão faz o uso de antimaláricos, corticosteroides e imunossupressores. Uma revisão cuidadosa dos medicamentos em uso   útil, devido à possibilidade de lúpus induzido por drogas. As drogas que mais comumente induzem LES são acebutolol e outros b-bloqueadores, procainamida, hidralazina, isoniazida, metildopa, carbamazepina, interferon-alfa e bloqueadores do fator de necrose tumoral-alfa, entre muitos outros (5,7,27).

Em rela o ao manejo do LES em idosos, este depende do tipo, da gravidade das manifesta es apresentadas e do prejuízo funcional e fisiológico. Pode-se, a exemplo, fazer uso de agentes antimaláricos, AINEs, corticosteróides e agentes imunossupressores, a depender dos órgãos envolvidos na patologia.

O aparecimento de depressão em pacientes com LES também pode justificar o uso de antidepressivos nesses casos específicos (1,3). Portanto, os medicamentos que podem ser usados são a hidroxicloroquina, a ciclofosfamida, o rituximabe, (anticorpo monoclonal anti-CD20), o belimumab, inibidores de calcineurina como ciclosporina e imunossupressores como azatioprina, micofenolato e tacrolimus (5,7,27).

Os antimaláricos possuem mecanismo de funcionamento ainda desconhecido (sugere-se ação inibitória da atividade dos endossomos, alterando moléculas de HLA de classe II, além de bloquear receptores endossomos com diminuição na produção de molécula de interferon alfa e na ativação de Linfócitos T CD4+) mas são muito utilizados no controle de exacerbações da doença e no tratamento de manifestações articulares e cutâneas. Contudo, é relevante enfatizar que o uso prolongado desse medicamento pode causar efeitos colaterais, como retinopatia pigmentar irreversível, psicose, cefaleia e hiperpigmentação de pele/mucosa. A principal retinopatia causada pela classe é a denominada maculopatia bilateral em olho de boi ilustrada na Figura 3 (5,28).

FIGURA 3- Retinopatia a cores - Mácula em olho de boi

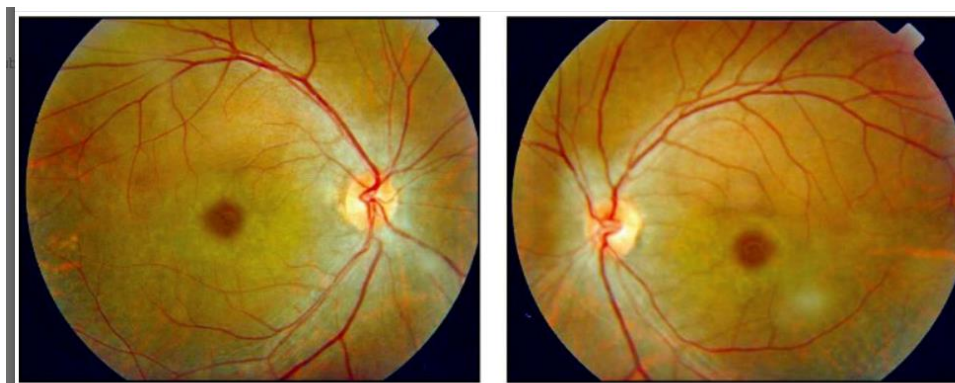


Figura 1: Retinografia a cores - Mácula em olho de boi

Fonte: Adaptado de SILVA NA da et al (2009)

Convulsões são uma das contraindicações de uso, além de hipersensibilidade conhecida a qualquer composto de 4-aminoquinolina ou qualquer tipo de retinopatia, incluindo degeneração macular relacionada à idade (3). É importante ressaltar que para controle dos efeitos colaterais dos antimaláricos, é preciso realizar exame oftalmológico, incluindo exame ocular completo, campo visual automatizado e pelo menos um dos seguintes testes - eletrorretinograma multifocal (mfERG), tomografia de coerência óptica de



domínio espectral (SD-OCT) ou autofluorescência de fundo de olho - devem ser realizados com maior frequência em idosos. Em idosos, faz-se os exames com maior frequência no primeiro ano e depois anualmente devido ao maior risco (5,7).

Os AINHS são a primeira escolha para manifestações articulares e devem ser administrados com cautela em idosos, por meio de constante monitorização da função renal, do uso de tratamento gastroprotetor e da verificação da existência de interações medicamentosas (7).

Outras classes comumente utilizadas nas agudizações são imunossupressores e glicocorticoides, devido à ação rápida. O uso prolongado desses medicamentos potencializa infecções oportunistas. No controle de poliartrite mais grave, alguns pacientes necessitam de corticosteroides em doses baixas a moderadas e não de AINHS. Ademais, devido a ação dos corticosteroides, deve-se prevenir a osteoporose, com cálcio, vitamina D e bisfosfonados e complicações metabólicas (5,7).

A serosite é geralmente tratada com doses moderadas de corticosteroides (»0,5 mg/kg/dia de prednisona). Quando necessário, as manifestações hematológicas do LES são tratadas com doses moderadas a altas de corticosteroides (0,5–1mg/kg/dia de prednisona), mas terapia com imunoglobulina intravenosa ou agentes imunossupressores podem ser necessários em alguns casos (7).

A nefrite lúpica nem sempre necessita de tratamento, formas mais brandas, incluindo glomerulonefrite mesangial, podem não ser tratados ou podem apenas ser implementadas terapias com corticosteroides ou Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) isoladamente. (7)

A aspirina é indicada na presença de anticorpos antifosfolípidos para a prevenção de trombozes venosas e arteriais. No contexto de novas bioterapias, os principais alvos são os linfócitos B, as moléculas coestimuladoras e a rede de citocinas, a exemplo do agente bloqueador do estimulador de linfócitos B (BLyS) Belimumabe (7).

O belimumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano está registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para terapia

adjuvante em pacientes adultos com LES ativo, que apresentam alto grau de atividade da doença (ex.: anti-DNA nativo positivo e baixo complemento) e que estejam em uso de tratamento padrão, incluindo AINES, glicocorticoide, antimaláricos ou outros imunossupressores. O belimumabe foi avaliado e não incorporado no âmbito do SUS (1).

O uso de imunomoduladores mostra um papel importante no tratamento de pacientes com doença grave e refratária ao tratamento convencional, como nos casos de acometimento renal, musculoesquelético, hematológico, cutâneo e neurológico (1).

Pericardite ou pleurite podem ser tratadas inicialmente com AINES, desde que não apresentem contraindicações. Nos casos mais graves ou que não respondem adequadamente aos AINES, pode-se utilizar glicocorticoides em dose moderada e imunossupressores poupadores de glicocorticoides, como a azatioprina. A miocardite geralmente requer tratamento com glicocorticoide em dose alta, por via oral ou em pulsoterapia na fase inicial, e, em casos refratários, imunossupressores como azatioprina ou ciclofosfamida (29).

Pneumonite lúpica aguda e hemorragia pulmonar requerem pulsoterapia com glicocorticoide isolado ou em combinação com ciclofosfamida, plasmáfereze, azatioprina ou micofenolato de mofetila. Atualmente, há a recomendação de que seja feito o controle dos fatores de risco cardiovasculares clássicos além de uma dosagem mais baixa possível de glicocorticóides, levando em consideração uma avaliação adequada da obesidade e diabetes (1,26).

## 2.6 DIAGNÓSTICO DO LES TARDIO

A maioria dos dados da literatura mostra que a razão sexual feminino/masculino (F/M) diminui com o envelhecimento no LES, como ocorrido Arnaud L, et al. no qual a relação F/M de 2,6 foi significativamente menor do que a relação de 13,2 observada no grupo de início precoce.

No quesito das características clínicas dos pacientes com LES, houve diferença de prevalência entre as diferentes faixas etárias, com a doença em idosos geralmente afetando pacientes com comorbidades. No estudo

Olaremenko et al. a erupção malar foi mais comum no SLE de início no jovem ou JSLE (40,4%) e SLE de início no adulto ou ASLE (34,4%) do que em pacientes com SLE tardio ou LSLE (15,6%;  $p=0,04$  e  $0,05$ , respectivamente). Distribuição semelhante foi encontrada para o envolvimento renal: pacientes com JSLE e ASLE apresentaram taxas mais altas de nefrite (55,8% e 49,4%, respectivamente) do que pacientes com LSLE (23,8%;  $p=0,012$  e  $0,014$ , respectivamente). ASLE foi associado com alopecia mais frequente (38,8%) em comparação com JSLE (19,2%;  $p=0,04$ ). Além disso, no ASLE também houveram mais casos de linfadenopatia em relação ao LSLE. A serosite foi mais frequente em LSLE do que nos outros grupos, principalmente no JSLE. Mas os grupos não diferiram significativamente em relação à síndrome nefrótica, síndrome de Sjögren, artrite, manifestações pulmonares e neurológicas, sintomas constitucionais, escore SLEDAI entre os grupos (3,7,9,11).

Já no levantamento feito em latino americanos (8), doentes com LES de início tardio tiveram um seguimento mais curto (3,6 vs. 4,4 anos,  $p<0,002$ ) e um tempo mais longo para o diagnóstico (10,1 vs. 5,8 meses,  $p<0,001$ ) em comparação com o grupo de início mais jovem. O rash malar, a fotossensibilidade e o envolvimento renal foram menos prevalentes, enquanto a doença pulmonar intersticial e os derrames pleurais foram mais frequentes no grupo etário mais velho ( $p>0,05$ ). O início tardio do LES foi independentemente associado a maiores probabilidades de envolvimento ocular (xerofthalmia e ceratoconjuntivite seca), pulmonar e cardiovascular (infarto do miocárdio) e menores probabilidades de envolvimento cutâneo, número de critérios cumulativos de LES, uso de ciclofosfamida e anticorpos anti-RNP. As manifestações do SNC e sintomas sistêmicos ocorreram com frequência comparável entre os grupos e não foi detectada diferença estatisticamente significativa nas pontuações médias do SDI. Diferentemente da afirmativa publicada pelo Olaremenko O, et al. os sintomas de sicca foram mais frequentes no grupo LSLE (7,10,11).

Nos levantamentos de Arnaud L, et al SS associado esteve presente com mais frequência nos grupos de início tardio do que nos grupos com LES de início precoce (21% vs 13%  $p=2,8,10^{-7}$ ), nos quais as pessoas eram mais velhas, tinham lúpus mais leve, com menor frequência de envolvimento renal,

linfadenopatia e trombocitopenia, com maior aparição de fenômeno de Raynaud (7).

Evidenciado por Arnaud L, et al. “O diagnóstico diferencial do LES de início tardio inclui principalmente outras doenças do tecido conjuntivo e vasculites, como polimialgia reumática e arterite temporal, SS e artrite reumatóide de início tardio, bem como várias infecções (endocardite, tuberculose) ou neoplasia” (7).

Segundo alguns estudos, o desenvolvimento da doença de modo tardio parece ser leve, com níveis mais baixos de atividade, menor envolvimento renal/mucocutâneo, de órgãos importantes em geral, e menor uso de ciclofosfamida. Apesar disso, esses pacientes apresentam maior tempo para o diagnóstico, início mais insidioso, maior risco de morte, de acometimentos ocular, pulmonar e cardiovascular e até mesmo de pior sobrevida. No LSLE analisado pela publicação Arnaud L, et al. as taxas de sobrevida em 5, 10 e 15 anos foram respectivamente, 84%, 71% e 49% em comparação com o grupo de início precoce, que foram 95%, 95% e 92% respectivamente (3,7,9,11).

Os critérios cumulativos de LES se apresentaram mais baixos ou equivalentes em inúmeros levantamentos. Em relação ao aumento da mortalidade e ao acúmulo de danos, foi levado em consideração que podem estar relacionados, na verdade, ao envelhecimento, principalmente em pesquisas que incluam pacientes com longa duração da doença, sendo a cardiopatia isquêmica a principal causa de morte dos pacientes (7,9,11).

“As manifestações clínicas mais leves com menos envolvimento renal e cutâneo podem explicar em parte o maior tempo para o diagnóstico em pacientes com LES de início tardio em comparação com os de início precoce, como também relatado anteriormente” (11).

Conforme descrito por Baker et al. -sobre as características demográficas- não se observou diferenças raciais/étnicas entre pacientes com LES precoce e tardio (11).

Com relação aos dados sorológicos, houveram diferenças: os anticorpos anti-RNP foram menos frequentemente positivos em pacientes com lúpus de início tardio e não foram encontrados em menor frequência anti-DNA e nem em

elevada prevalência anti-Ro/SSA. As porcentagens de anti-RNP de aproximadamente 10% para LES tardio e aproximadamente 21% para o de início precoce foram significativas. Já em oposição a esses resultados, o (7) descobriu a frequência de resultados positivos para anti-dsDNA significativamente maior em pacientes com JSLE (68,6%) e ASLE (70,1%) quando comparada com a encontrada em pacientes com LSLE (31,3%) ( $p=0,016$  e  $0,001$ , respectivamente). Em comparação com pacientes com LES de início precoce, os pacientes mais velhos têm uma frequência maior de positividade para fator reumatoide e uma frequência menor de positividade para anticorpos anti-ribonucleoproteína (anti-RNP) e anti-Sm (7,9,10).

No que tange ao tratamento, em alguns levantamentos foi vista com menor frequência no LSLE a exposição a drogas imunossupressoras, incluindo azatioprina e ciclofosfamida. Os glicocorticoides foram menos usados em pacientes mais velhos, e a dose cumulativa média de prednisona foi significativamente menor nesse grupo (11). Por outro lado, depois da correção de Bonferroni, essas peculiaridades não foram consideradas significativas (7).

É importante ressaltar que a causa da morte em pacientes com LES de início tardio geralmente não é o próprio LES, mas sim a ocorrência mais frequente de infecções, distúrbios cardiovasculares, neoplasias ou complicações induzidas por medicamentos (7).

### 3 MÉTODOS

Essa pesquisa foi um estudo retrospectivo de corte transversal observacional que teve início após parecer favorável do Comitê de Ética do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, sob o número 6.120.528 (ANEXO 1).

Foi realizada no ambulatório de reumatologia do HUEM, em Curitiba. A amostra foi composta por pacientes de ambos os sexos e com idade superior a 16 anos no momento de atendimento, que foram atendidos entre janeiro de 2003 e 2023, e considerados portadores de lúpus pelos critérios ACR/Eular 2019.

As variáveis clínicas analisadas foram:

- a) Dados epidemiológicos: raça, *background* étnico, idade, uso de fumo, sexo.
- b) Perfil clínico de acordo com a definição dos critérios classificatórios pelo ACR/EULAR.
- c) Perfil sorológico através dos anticorpos SSA/RO, anti-SM, anti-LA, anti-dsDNA, anti-RNP e fator reumatoide.

#### 3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes de qualquer sexo que tenham sido atendidos no ambulatório de reumatologia do HUEM entre janeiro de 2003 e janeiro de 2023 e considerado portador de lúpus segundo os critérios ACR/Eular 2019.

#### 3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Prontuários de pacientes com início da doença antes dos 16 anos de idade (forma juvenil); prontuários com dados incompletos.

#### 3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Em relação a metodologia estatística, os dados nominais foram expressos em porcentagens. Os dados numéricos foram expressos em média e

desvio padrão (SD) quando a amostra era gaussiana e mediana e intervalos interquartis (IIQ) quando não gaussiana. A distribuição da amostra foi julgada pelo teste de Shapiro Wilk. A comparação dos dados nominais entre pacientes com idade de início antes e após 50 anos foi feita pelos testes de Fisher e de qui quadrado; dos dados numéricos foi feita pelos testes t não pareado e de Mann Whitney, de acordo com a distribuição da amostra. A significância adotada foi de 5%. Os cálculos foram realizados com auxílio do software Graph Pad Prism. Versão 9.0.

## 4 RESULTADOS

### 4.1. DESCRIÇÃO DA AMOSTRA ESTUDADA

Foram estudados os prontuários de 560 pacientes com LES de início após os 16 anos. Na TABELA 1 encontra-se o perfil epidemiológico da amostra estudada. Observa-se que a grande maioria - 519 (92,68%) pertenciam ao sexo feminino, era de meia idade e da raça caucasiana (58,96%). Em relação à duração da doença, ela foi de aproximadamente 24 meses (12-60).

TABELA 1- DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DA AMOSTRA ESTUDADA

VARIÁVEIS	TOTAL	%
Número (n)	560	100
SEXO – n		
FEMININO	519/560	92,68%
MASCULINO	41/560	7,32%
IDADE AO DIAGNÓSTICO – anos - mediana (IIQ)	31 (23-40)	
RAÇA – n		
CAUCASIANA	273/463	58,96%
AFRODESCENDENTE	187/463	40,39%
ASIÁTICA	3/463	0,65%
DURAÇÃO DE DOENÇA (meses)- mediana (IIQ)24	24 (12-60)	

N= número; IIQ= intervalo interquartil.

FONTE: Os autores (2023)

Observa-se que as manifestações clínicas mais comuns foram manifestações articulares, a fotossensibilidade e a alopecia conforme a TABELA 2.

TABELA 2 – DESCRIÇÃO DOS PRINCIPAIS ACHADOS CLÍNICOS NA AMOSTRA ESTUDADA

VARIÁVEIS (n)	TOTAL	%
RASH DISCÓIDE	78/532	14,66%
RASH MALAR	280/520	53,85%



FOTOSENSIBILIDADE	386/532	72,56%
RAYNAUD	241/523	46,08%
ÚLCERAS ORAIS	230/522	44,06%
ALOPECIA	276/494	55,87%
MANIFESTAÇÕES ARTICULARES	425/544	78,13%
ARTRITE DEFORMANTE	25/540	4,63%
CONVULSÕES	42/533	7,88%
PSICOSE	23/527	4,36%
SEROSITE	114/536	21,27%
ANEMIA HEMOLÍTICA	59/535	11,03%
LEUCOPENIA	147/530	27,74%
LINFOPENIA	98/522	18,77%
PLAQUETOPENIA	125/537	23,28%
GLOMERULONEFRITE	213/531	40,11%
SAF	32/465	6,88%
OLHO SECO	145/490	29,59%
BOCA SECA	200/491	40,73%
HIPOTIREOIDISMO	116/488	23,77%

FONTE- Os autores (2023)

Na TABELA 3 encontra-se o perfil sorológico dos pacientes estudados. Os auto anticorpos mais encontrados foram: Anti-Ro, Anti Ds DNA e Anti RNP.

TABELA 3- PERFIL SOROLÓGICO DA AMOSTRA ESTUDADA

VARIÁVEIS	TOTAL	%
ANTI RO	223/516	43,22%
ANTI LA	104/513	20,27%
ANTI DS DNA	213/524	40,65%
ANTI RNP	148/470	31,49%
ANTI SM	128/502	25,50%
ANTICARDIOLIPINA IGG	74/513	14,42%
ANTICARDIOLIPINA IGM	67/508	13,19%

LAC	57/483	11,80%
FATOR REUMATOIDE	112/495	22,63%
COOMBS DIRETO	71/453	15,67%
VDRL	41/475	8,63%

FONTE: Os autores (2023)

#### 4.2 COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES DE INÍCIO TARDIO E DE INÍCIO ANTES DOS 50 ANOS.

A TABELA 4, mostra a comparação entre os dois grupos de lúpus estudados. Nela evidenciou-se que existe homogeneidade quanto a sexo, duração de doença e raça nos dois grupos estudados.

TABELA 4- ANÁLISE COMPARATIVA DOS DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

VARIÁVEL	INÍCIO TARDIO (n=43)		INÍCIO ANTES DOS 50 ANOS (n=517)		P
	n	%	n	%	
SEXO - n					0.99
FEMININO	40/43	93,02%	479/517	92,65%	
MASCULINO	3/43	6,98%	38/517	7,35%	
IDADE AO DIAGNÓSTICO- mediana (IIQ)	anos- 55 (52-58)		29 (23-38)		<b>&lt;0.001</b>
RAÇA – n					0.77
CAUCASIANA	24/38	63,16%	249/425	58,59%	
AFRODESCENDENTE	14/38	36,84%	173/425	40,71%	
ASIÁTICA	0	0,00%	3/425	0,71%	
DURAÇÃO DE DOENÇA (meses)- mediana (IIQ)	12 (12-48)		24 (12-60)		0.14

N= número; IIQ= intervalo interquartil.

FONTE: Os autores (2023)

Na TABELA 5 observa-se a comparação dos dados clínicos entre pacientes de início tardio e de início antes dos 50 anos. Nela observa-se que artrite deformante e sintomas de boca seca foram mais comuns naqueles com lúpus de início tardio, mas que a frequência de glomerulonefrite foi igual nos dois grupos.

TABELA 5: COMPARAÇÃO DOS DADOS CLÍNICOS ENTRE LÚPUS DE INÍCIO ANTES E DEPOIS DOS 50 ANOS.

VARIÁVEL (n)	INÍCIO TARDIO		INÍCIO ANTES DOS 50 ANOS		p
	n	%	n	%	
RASH DISCÓIDE	9/43	20,93%	69/489	14,11%	0.22
RASH MALAR	18/41	43,90%	262/479	54,70%	0.18
FOTOSENSIBILIDADE	29/42	69,05%	357/490	72,86%	0.59
RAYNAUD	14/42	33,33%	227/481	47,19%	0.08
ULCERAS ORAIS	18/42	42,86%	212/480	44,17%	0.86
ALOPECIA	19/40	47,50%	257/454	56,61%	0.26
MANIFESTAÇÕES ARTICULARES	34/42	80,95%	391/502	77,89%	0.64
ARTRITE DEFORMANTE	6/42	14,29%	19/498	3,82%	0.001*
CONVULSÕES	2/42	4,76%	40/491	8,15%	0.76
PSICOSE	0/42	0,00%	23/527	4,36%	0.24
SEROSITE	9/42	21,43%	105/494	21,26%	0.97
ANEMIA HEMOLÍTICA	5/37	13,51%	54/493	10,95%	0.79
LEUCOPENIA	8/41	19,51%	139/489	28,43%	0.22
LINFOPENIA	4/41	9,76%	98/481	20,37%	0.14
PLAQUETOPENIA	11/41	26,83%	114/486	23,46%	0.62
GLOMERULONEFRITE	14/42	33,33%	201/491	40,94%	0.33
SAF	3/35	8,57%	29/430	6,74%	0.72
OLHO SECO	14/40	35,00%	131/450	29,11%	0.43
BOCA SECA	28/40	70,00%	172/451	38,14%	<0,0001**
HIPOTIREOIDISMO	12/40	30,00%	104/448	23,21%	0.33

\* OR=4,2 (95%IC=1,6 a 10,9); \*\* OR=3.7 (95%IC=1,8 a 7,3).

FONTE: Os autores (2023)

A TABELA 6 traz informações comparativas sorológicas entre os grupos abordados, destacando-se que a presença do anticorpo ANTI-SM foi mais comum em pacientes com doença de início antes dos 50 anos.

TABELA 6- ANÁLISE COMPARATIVA DO PERFIL SOROLÓGICO ENTRE PACIENTES COM LÚPUS ANTES E DEPOIS DOS 50 ANOS.

VARIÁVEL	INÍCIO TARDIO		INÍCIO ANTES DOS 50 ANOS		P
	n	%	n	%	
ANTI RO	18/42	42,86%	205/474	43,25%	0.99
ANTI LA	7/43	16,28%	97/470	20,64%	0.49
ANTI DS DNA	12/41	29,27%	201/483	41,61%	0.12
ANTI RNP	11/38	28,95%	137/432	31,71%	0.72
ANTI SM	5/42	11,90%	123/460	26,74%	<b>0.04*</b>
ANTICARDIOLIPINA IgG	3/39	7,69%	71/474	14,98%	0.33
ANTICARDIOLIPINA IgM	4/39	10,26%	64/469	13,65%	0.80
LAC	3/38	7,89%	54/445	12,13%	0.60
FATOR REUMATOIDE	7/38	18,42%	105/457	22,98%	0.51
COOMBS DIRETO	9/36	25,00%	62/417	14,87%	0.1
VDRL	3/37	8,11%	38/438	8,68%	0.99

\* OR=2.7 (1,1 a 6,4)

FONTE: os autores (2023)

## 5 DISCUSSÃO

Este estudo permitiu avaliar e comparar a presença de manifestações clínicas em pacientes com lúpus de início acima e abaixo de 50 anos, bem como a avaliação do perfil clínico-epidemiológico do LES nesses pacientes.

No âmbito epidemiológico, notou-se concordância com a literatura em relação a distribuição entre sexos e faixas etárias da doença, as quais evidenciaram incidência 10 vezes maior em mulheres, em comparação ao estudo, de aproximadamente 12,67% (6-10). A idade mediana (IIQ) ao diagnóstico foi de 31 anos (23-40), com duração mediana (IIQ) da doença de 24 meses (12-60), apresentando maior prevalência nas populações caucasiana (58,96%) e negra (40,39%).

Já em relação ao perfil clínico, notou-se a presença principalmente de manifestações articulares (78,13% dos casos), fotossensibilidade (72,56%) e alopecia (55,87%). Em contrapartida, as manifestações clínicas mais infrequentes foram psicose (4,36%), artrite deformante (4,63%) e síndrome do anticorpo fosfolípide (6,88%), sendo esses dados corroborados e esperados pela literatura (2; 25). Vale lembrar que os sintomas passam por fases de atividade e remissão, podendo ser desencadeados por fatores genéticos, hormonais, ambientais e psicológicos, sendo esses fatores também determinantes da intensidade sintomática dos pacientes (24). Discrepâncias encontradas quanto à literatura foram principalmente as manifestações renais, que neste trabalho esteve presente em 40,11% dos pacientes, sendo que pesquisas indicam aparecimento em cerca de 50% dos casos (23). As diferenças apresentadas em relação à literatura se devem principalmente ao perfil étnico brasileiro, que varia muito de região para região, além de ser altamente influente perante o aparecimento de manifestações clínicas e anticorpos.

O perfil sorológico, similarmente ao clínico, apresentou-se da forma prevista pela literatura, o mais prevalente foi anti RO, seguido de anti dsDNA e anti RNP (43,22%; 40,65%; 31,49%, respectivamente). Os menos frequentes foram anticardiolipina IgM, LAC, VDRL (13,19%; 11,80%; 8,63%, respectivamente). Destaca-se o aparecimento consoantemente à literatura também do anti-SM, que no presente trabalho foi de 25,50%, e classicamente descrito como presente em 15-30% dos pacientes com lúpus (13), sendo um

anticorpo específico e importante para a avaliação do LES. O anti dsDNA, considerado o principal e mais específico autoanticorpo da doença também esteve presente de forma idêntica a literatura (40,65% e cerca de 40%, respectivamente) (15).

A partir da análise comparativa dos dados epidemiológicos, foi possível concluir que as variantes de sexo, de raça e de duração de doença apresentam homogeneidade entre os pacientes com LES de início tardio e precoce. Tal resultado já era majoritariamente previsto em publicações prévias, como as de Arnaud, L. et.al. (7), Catoggio, L.J. et, al. (11) e Aljohani, R. et al (10), com exceção do tempo de duração da doença, que mostrou-se estatisticamente homogêneo entre os grupos, fato não corroborado pela literatura. Essa discrepância pode ser justificada por fatores socioeconômicos como tempo para diagnóstico e disponibilidade de recursos médicos.

No âmbito da comparação da prevalência de achados clínicos entre pacientes de início tardio e de início precoce, nota-se homogeneidade na porcentagem de acometimento clínico entre a maioria dos pacientes analisados, exceto nos casos de artrite deformante (14,29% vs 3,82%) e sintomas de boca seca (70,00% vs 38,14%), que incidiram mais naqueles com lúpus de início tardio, tendo ambos os casos relevância estatística ( $p= 0,001$  e  $p<0,0001$ , respectivamente).

A artrite deformante apresentou discrepância entre os dados obtidos pelos autores e os descritos na literatura, sendo que Boddaert, J. et al. em 2004 descreveu a presença de artrite deformante como maior em pacientes com LES de início precoce (89,5% vs 72,3%) (30). Essa diferença aponta a necessidade para realização de novos estudos que avaliem e comparem o perfil de manifestações clínicas do LES tardio em relação ao LES de início precoce.

Em relação ao resultado obtido sobre o sintoma de boca seca, é descrito por Medlin JL, et al. que as manifestações secas, são mais prevalentes em casos de LES tardio, pois segundo esses autores existe a possibilidade de haver sobreposição de lúpus com a síndrome de Sjögren, formando uma síndrome Lúpus- SS com características próprias, achados enfatizados pela presença de perfis imunogênicos similares entre pacientes com Síndrome de Sjögren primária e LES de início tardio com características sicca. Foi citado também um aumento

na prevalência de HLA DRB1\*0301 nos pacientes com Síndrome de Sjögren primária e aqueles com LES associado a sintomas de secura, enquanto aqueles com LES sem sintomas de secura apresentaram frequência aumentada de DRB1\*1501 e DQB1\*0602. Além da imunologia, foi levantada a possibilidade de existir relação entre medição, idade e sintomas secos (7,31).

A frequência de glomerulonefrite foi estatisticamente homogênea nos dois grupos: 33,33% para pacientes LSLE vs 40,94% para pacientes JSLE e ASLE, com  $p=0.33$ , em contraposição aos achados da literatura, os quais evidenciam maior presença de glomerulonefrite em pacientes JSLE e ASLE do que em pacientes LSLE (3,7,9,10,11). Essa discrepância pode indicar a necessidade de realização de novos estudos que levem em consideração o perfil genético diferenciado do sul brasileiro, o qual poderia explicar a taxa inesperada de acometimento da glomerulonefrite nesses casos.

A análise comparativa do perfil sorológico entre pacientes com lúpus antes e depois dos 50 anos possibilitou concluir que os anticorpos que apareceram com maior frequência em pacientes tanto com doença de início depois dos 50 anos quanto de início antes dos 50 foram anti-Ro, anti dsDNA e anti-RNP. Assim como abordado pela literatura, o anticorpo anti-RNP e o Anti-Ro/SSA foram menos frequentemente positivos em lúpus tardio do que no em idade precoce. No entanto, em contraposição à literatura e em concordância com os achados do atual estudo sobre glomerulonefrite, a qual apareceu de modo homogêneo nos dois grupos, o anticorpo anti-dsDNA foi encontrado em menor frequência no grupo de pacientes com mais de 50 anos, achado que enfatiza, novamente, a heterogeneidade da região sul do país e a necessidade de mais estudos focados em descrever as diferenças encontradas nessa população (7,9,10).

As diferenças foram expressivas nas frequências do anticorpo anti-sm o qual apareceu significativamente mais em pacientes com lúpus de início precoce, correspondendo a 26,74% para início precoce e 11,90% para início tardio, com o P de 0,04 e o OR de 2,7. Quando comparado com pacientes com LES de início precoce, os com início após os 50 anos têm uma frequência menor de apresentação de anti-Sm (6,9,10).

Em relação ao anti RNP, houve homogeneidade estatística entre os casos de início tardio e precoce ( $p= 0.72$ ), porém ambos os valores de prevalência foram elevados em comparação com os apresentados pela literatura (7,9,10).

Dessa forma, é fundamental que novos estudos sejam realizados para que se possa traçar de modo mais fidedigno o perfil clínico, imunológico e epidemiológico dos pacientes portadores de Lúpus tardio no Brasil, levando em consideração as diferenças regionais e visando otimizar e individualizar o tratamento, reduzindo o tempo de diagnóstico. Além disso, destaca-se a importância dos dados clínicos obtidos na elaboração de um perfil clínico e plano de cuidado para os pacientes com LES tanto de início tardio quanto de início precoce, tendo em vista a glomerulonefrite, que mostrou-se indiferentemente presente tanto em pacientes jovens quanto idosos, sendo necessária constante vigilância por parte dos médicos.



## 6 CONCLUSÃO

Tendo em vista os dados apresentados, foi concluído que:

- 1- Os pacientes de LES de início tardio e precoce apresentam quadro epidemiológico similar em aspectos como raça, sexo e duração de doença.
- 2- Na comparação dos dados clínicos entre os pacientes de LES tardio e precoce, os achados estatisticamente discrepantes foram artrite deformante e sintomas de boca seca ( $p= 0,001$  e  $p<0,0001$ , respectivamente).
- 3- A comparação do perfil sorológico entre os dois grupos resultou em apenas um dado estatisticamente relevante, o anti SM ( $p= 0,04$ ).

## REFERÊNCIAS

- 1- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 2019 Aug 6;71(9):1400–12. Available from: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Classification-Criteria-Systemic-Lupus-Erythematosus.pdf>
- 2- Sociedade Brasileira de Reumatologia. Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) [Internet]. Sociedade Brasileira de Reumatologia. 2017. Available from: <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/lupus-eritematoso-sistemico-les/>.
- 3- Medhat BM, Behiry ME, Sobhy N, Farag Y, Marzouk H, Mostafa N, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: characteristics and outcome in comparison to juvenile- and adult-onset patients-a multicenter retrospective cohort. *Clinical Rheumatology* [Internet]. 2020 Feb 1;39(2):435–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31758421/>
- 4- Sawada T, Fujimori D, Yamamoto Y. Systemic lupus erythematosus and immunodeficiency. *Immunological Medicine*. 2019 Jan 2;42(1):1–9.
- 5- Nazaré K, De Souza Leal W, Fernandes E, Cássio F, Silva S, Da M, et al. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO E ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: DIAGNOSTIC METHODS AND TREATMENT STRATEGIES. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research -BJSCR* [Internet]. 2021;34(3):2317–4404. Available from:

- [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20210507\\_074214.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20210507_074214.pdf)
- 6- Sánchez Atrio AI. Lupus eritematoso sistémico. Aspectos clínicos poco frecuentes. *Reumatología Clínica*. 2008 Mar;4:28–30.
  - 7- Arnaud L, Mathian A, Boddaert J, Amoura Z. Late-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Drugs & Aging*. 2012 Mar;29(3):181–9.
  - 8- Stefanidou S, Gerodimos C, Benos A, Galanopoulou V, Chatziyannis I, Kanakoudi F, et al. Clinical expression and course in patients with late onset systemic lupus erythematosus. *Hippokratia* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2023 Nov 6];17(2):153–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24376322/>
  - 9- Iaremenko O, Koliadenko D, Matiyashchuk I. POS0725 CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH JUVENILE-, ADULT- AND LATE-ONSET SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021 May 19;80(Suppl 1):612.2-613.
  - 10- Aljohani R, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Disease evolution in late-onset and early-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017 Mar 12;26(11):1190–6.
  - 11- Catoggio LJ, Soriano ER, Imamura PM, Wojdyla D, Jacobelli S, Massardo L, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus in Latin Americans: a distinct subgroup? *Lupus* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2023 May 8];24(8):788–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25504653/#:~:text=Conclusion%3A%20Late%2Donset%20SLE%20in>
  - 12- Monov SV, Monova DV, Peneva EA, Shumnalieva RP. THU0356 Comparison between Juvenile-, Adult-, and Late-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*

- [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 May 8];75(Suppl 2):316–6. Available from: [https://ard.bmj.com/content/75/Suppl\\_2/316.1](https://ard.bmj.com/content/75/Suppl_2/316.1)
- 13-MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE PORTARIA CONJUNTA No 21, de 01 de NOVEMBRO de 2022 A SECRETÁRIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE -SUBSTITUTA e a SECRETÁRIA DE CIÊNCIA [Internet]. [cited 2023 May 8]. Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20221109\\_pcdt\\_lupus.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20221109_pcdt_lupus.pdf)
- 14-Sandri JB, Vargas GC, Araujo CIF, Silva ER, Mildemberger TS, Navarro SD, Ribeiro CNM, Ribas JLC. Aspectos gerais do lúpus eritematoso sistêmico. *Revista Saúde e Desenvolvimento*. 2019. 5(8), 51-66
- 15-Rodrigues DD, Do Nascimento EC, Carvalho LL, Silva RS. DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO. *Revista de Patologia do Tocantins*. 2017 Jun 20;4(2):15.
- 16-Boletim interno [Internet]. [www.iacs.com.br](http://www.iacs.com.br). [cited 2023 Nov 6]. Available from: <https://www.iacs.com.br/portal-medico/boletim-interno/padroes-de-fan-hep-2-principais-auto-anticorpos-associados-e-associacoes-clinicas-mais-frequentes>
- 17-Carvalho R, Oliveira D. TESE DE DOUTORADO IMUNOPATOGENIA DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO NA BAHIA: ENVOLVIMENTO DE AUTOANTICORPOS E PROLACTINA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA [Internet]. Available from: <https://repositoriohml.ufba.br/bitstream/ri/22991/1/OLIVEIRA%20R>

C-2015.pdf.

- 18-Muro Y. Antinuclear antibodies. *Autoimmunity*. 2005 Feb;38(1):3–9.
- 19-Nosal RS, Superville SS, Varacallo M. Biochemistry, Antinuclear Antibodies (ANA) [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537071/>
- 20-Resende C, Tereza M, Francisco B, de L. A representação do adoecer em adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico. 2016 Sep 1;56(5):398–405.
- 21-Silva HA de M e, Oliveira AD de, Oliveira CF de, Miranda GM, Oliveira MM de, Novacki RAL, et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico: uma revisão atualizada da fisiopatologia ao tratamento / Systemic Lupus Erythematosus: An Up-to-Date Review of Pathophysiology of Treatment. *Brazilian Journal of Health Review* [Internet]. 2021 Nov 9;4(6):24074–84. Available from: <https://brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/39175>
- 22-Silva HA de M e, Oliveira AD de, Oliveira CF de, Miranda GM, Oliveira MM de, Novacki RAL, et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico: uma revisão atualizada da fisiopatologia ao tratamento / Systemic Lupus Erythematosus: An Up-to-Date Review of Pathophysiology of Treatment. *Brazilian Journal of Health Review* [Internet]. 2021 Nov 9;4(6):24074–84. Available from: <https://brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/39175>
- 23-Souza RR de, Marcon SS, Teston EF, Reis P dos, Seguraço R de SC, Silva ES, et al. Fatores influentes da qualidade de vida em pessoas com lúpus eritematoso sistêmico. *Acta Paulista de Enfermagem*. 2021;34.

- 24-Moreira MLP, Sztajnbok F, Giannini DT. RELATIONSHIP BETWEEN FIBER INTAKE AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN ADOLESCENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Revista Paulista de Pediatria*. 2021;39.
- 25-Narváez J. Lupus eritematoso sistémico 2020. *Med clín (Ed impr)* [Internet]. 2020;494–501. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/ibc-198342>
- 26- Hernández-Negrín H, Ricci M, Mancebo-Sevilla JJ, Sanz-Cánovas J, López-Sampalo A, Cobos-Palacios L, et al. Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Risk Burden in Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Knowledge Gaps—A Rapid Scoping Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2022 Jan 1;19(22):14768. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/22/14768>
- 27-Macedo RM, Garcia T ´Ribeiro, Castanheira EP, Noletto DC, Freitas TVM, Freitas A de A. Lúpus Eritematoso Sistémico: relação entre os diferentes tratamentos e evolução clínica. *Revista de Medicina* [Internet]. 2020 Dec 20;99(6):573–80. Available from: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/173579>
- 28-Madeira L de S, Grandi Ribeiro ALM, Fernandes MP, Lima DJM de M. EFEITO ADVERSO OFTALMOLÓGICO PELO USO DE HIDROXICLOROQUINA E SEUS ANÁLOGOS. *Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos*. 2020 Oct 14;15(2):87–95.
- 29-Diretriz I, De B. 2013;100(4). Available from: [http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2013/Diretriz\\_Miocardites\\_e\\_Periocardites.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2013/Diretriz_Miocardites_e_Periocardites.pdf)

- 30-Boddaert J, Huong DLT, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Late-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine*. 2004 Nov;83(6):348–59.
- 31-Medlin JL, Hansen KE, Fitz SR, Bartels CM. A systematic review and meta-analysis of cutaneous manifestations in late- versus early-onset systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2016 Jun;45(6):691–7.

## ANEXO 1 – TERMO CONSUBSTANCIADO DO CEP



FACULDADE EVANGÉLICA  
MACKENZIE DO PARANÁ



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** „PERFIL CLÍNICO DOS PACIENTES COM LÚPUS DE INÍCIO TARDIO„

**Pesquisador:** Thelma Larocca Skare

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 69972223.0.0000.0103

**Instituição Proponente:** INSTITUTO PRESBITERIANO MACKENZIE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 6.120.528

#### Apresentação do Projeto:

PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_2146160.pdf submetido em 23 de maio de 2023.

Desenho do Estudo: Observacional e retrospectivo.

#### Resumo:

##### introdução:

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica crônica do tecido conjuntivo, que apresenta inúmeras apresentações clínicas e expressões de autoanticorpos. Nela ocorre produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, sendo a principal consequência da doença a inflamação de órgãos e danos teciduais, com possível disfunção. Essa condição ainda pode se manifestar como uma forma tardia, após os 50 anos de idade, apresentando aspectos clínicos e epidemiológicos não idênticos às demais apresentações da doença, levantando a hipótese: Os pacientes com Lúpus eritematoso sistêmico tardio possuem uma doença diferente dos pacientes diagnosticados com Lúpus antes dos 50 anos?

#### Hipótese:

A hipótese principal é a de que pacientes com lúpus de início tardio possuem uma doença menos grave do que as de início antes dos 50 anos.

**Endereço:** Rua Padre Anchieta, 2770, 3º andar  
**Bairro:** Bigorilho **CEP:** 80.730-000  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3240-5570 **Fax:** (41)3240-5584 **E-mail:** comite.etica@fempar.edu.br





FACULDADE EVANGÉLICA  
MACKENZIE DO PARANÁ



Continuação do Parecer: 6.120.528

**Metodologia Proposta:**

Essa pesquisa será um estudo retrospectivo de corte transversal observacional que terá início após parecer favorável do Comitê de Ética. Será realizado no ambulatório de reumatologia do HUEM, em Curitiba. A amostra será composta por pacientes de ambos os sexos e com idade superior a 16 anos no momento de atendimento, que foram atendidos entre janeiro de 2003 e 2013, e são considerados portadores de lúpus pelos critérios

ACR/Eular 2019. As variáveis clínicas a serem analisadas serão:

- a) Dados epidemiológicos: raça, background étnico, idade, uso de fumo, sexo.
- b) Perfil clínico de acordo com a definição dos critérios classificatórios pelo ACR/EULAR c) Perfil sorológico através dos anticorpos SSA/RO, anti-SM, anti-LA, antidsDNA, anti-RNP e fator reumatóide.
- d) Dano cumulativo pelo SLICC/ACR ( Anexo 1).

**Detalhamento:** Revisão de prontuários

**Critério de Inclusão:**

Como critérios de inclusão: Pacientes de qualquer sexo que tenham sido atendidos no ambulatório de reumatologia do HUEM entre janeiro de 2003 e janeiro de 2013 e considerado portador de lúpus segundo os critérios ACR/Eular 2019.

**Critério de Exclusão:**

Pacientes com início da doença antes dos 16 anos de idade (forma juvenil); Prontuários com dados incompletos.

**Metodologia de Análise de Dados:**

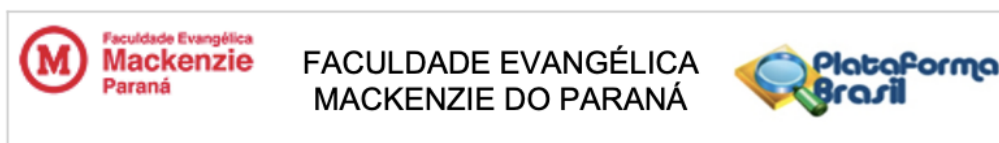
Em relação a metodologia estatística, os dados serão comparados pelos testes de Fisher e de qui quadrado quando nominais e pelos testes t não apreado e de Mann Whitney quando numéricos. A significância adotada será de 5%.

**Tamanho da Amostra no Brasil:** 200

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

**Endereço:** Rua Padre Anchieta, 2770, 3º andar  
**Bairro:** Bigorriho **CEP:** 80.730-000  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3240-5570 **Fax:** (41)3240-5584 **E-mail:** comite.etica@fempar.edu.br



Continuação do Parecer: 6.120.528

Comparar aspectos clínicos e sorológicos de pacientes com lúpus de início acima (lúpus tardio) e abaixo de 50 anos.

Objetivo Secundário:

Comparar aspectos clínicos entre pacientes com lúpus de início antes e depois dos 50 anos;b) Comparar aspectos sorológicos entre pacientes com lúpus de início antes e depois dos 50 anos;c) Comparar dano cumulativo pela doença em pacientes com lúpus de início antes e depois dos 50 anos.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

O presente estudo tem como riscos a exposição inadvertida de dados. Entretanto, os pesquisadores se comprometem a manter o sigilo referente à essas informações e a usá-las somente para a realização da presente pesquisa. Os pesquisadores ainda declaram estar cientes das normas que envolvem pesquisas científicas com seres humanos.

Benefícios:

Contribuir significativamente para o avanço do conhecimento no campo da reumatologia, oferecendo aos médicos e profissionais clínicos a capacidade de prever com maior precisão o prognóstico de pacientes com base na idade em que os sintomas se manifestam. Essa abordagem busca fornecer informações valiosas que podem auxiliar no desenvolvimento de estratégias de tratamento mais personalizadas e eficazes, visando melhorar os resultados e a qualidade de vida dos indivíduos afetados pelo lúpus.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Não há.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequados.

**Recomendações:**

Ver

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações

Considerações Finais a Critério do CEP

**Endereço:** Rua Padre Anchieta, 2770, 3º andar  
**Bairro:** Bigorriho **CEP:** 80.730-000  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3240-5570 **Fax:** (41)3240-5584 **E-mail:** comite.etica@fempar.edu.br



FACULDADE EVANGÉLICA  
MACKENZIE DO PARANÁ



Continuação do Parecer: 6.120.528

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não foram encontrados óbices éticos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e suas complementares. Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná –CEP/FEMPAR, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da pesquisa.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA:**

Cabe ao pesquisador a responsabilidade de desenvolver o projeto de pesquisa conforme delineado, apresentado e aprovado neste parecer consubstanciado, atendendo as resoluções vigentes e suas complementares, em especial a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 e a Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016.

Toda modificação ao projeto original, deve ser encaminhada pela Plataforma Brasil através da submissão de EMENDA, com a descrição completa e a devida justificativa das alterações, para a análise e emissão de parecer do Sistema CEP/CONEP.

**RELATÓRIOS:**

A partir da data de emissão do parecer de aprovação, deve ser encaminhada pela Plataforma Brasil através da submissão de NOTIFICAÇÃO, os relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas ao cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Ao término da pesquisa, o pesquisador responsável deve encaminhar o relatório final com os resultados e a conclusão do estudo.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2146160.pdf	23/05/2023 18:08:56		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	23/05/2023 18:07:16	Thelma Larocca Skare	Aceito
Outros	checklist.pdf	23/05/2023 18:06:51	Thelma Larocca Skare	Aceito

**Endereço:** Rua Padre Anchieta, 2770, 3º andar  
**Bairro:** Bigorrrilho **CEP:** 80.730-000  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3240-5570 **Fax:** (41)3240-5584 **E-mail:** comite.etica@fempar.edu.br



FACULDADE EVANGÉLICA  
MACKENZIE DO PARANÁ



Continuação do Parecer: 6.120.528

Outros	3.pdf	23/05/2023 18:06:37	Thelma Larocca Skare	Aceito
Outros	2.pdf	23/05/2023 18:06:16	Thelma Larocca Skare	Aceito
Outros	1.pdf	23/05/2023 18:06:02	Thelma Larocca Skare	Aceito
Declaração de Pesquisadores	relatorios.pdf	23/05/2023 18:05:48	Thelma Larocca Skare	Aceito
Declaração de Pesquisadores	confidencialidade.pdf	23/05/2023 18:05:32	Thelma Larocca Skare	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	nep.pdf	23/05/2023 18:05:17	Thelma Larocca Skare	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	barbara.pdf	23/05/2023 18:05:06	Thelma Larocca Skare	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autprevia.pdf	23/05/2023 18:04:57	Thelma Larocca Skare	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	23/05/2023 18:04:48	Thelma Larocca Skare	Aceito
Folha de Rosto	FR.pdf	23/05/2023 18:04:29	Thelma Larocca Skare	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CURITIBA, 15 de Junho de 2023

Assinado por:  
**ANA CRISTINA LIRA SOBRAL**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Rua Padre Anchieta, 2770, 3º andar  
**Bairro:** Bigorrião **CEP:** 80.730-000  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3240-5570 **Fax:** (41)3240-5584 **E-mail:** comite.etica@fempar.edu.br