

**INSTITUTO PRESBITERIANO MACKENZIE
FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO PARANÁ**

**FERNANDO FILIPINI
GIULLI ANDRETTA**

**ÍNDICE DE COMORBIDADES DE CHARLSON NO LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO: UM ESTUDO RETROSPECTIVO EM PACIENTES BRASILEIRAS**

**CURITIBA
2023**

FERNANDO FILIPINI
GIULLI ANDRETTA

**ÍNDICE DE COMORBIDADES DE CHARLSON NO LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO: UM ESTUDO RETROSPECTIVO EM PACIENTES BRASILEIRAS**

Projeto de pesquisa apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso, a nível de graduação em Medicina, na Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, sob a orientação da Prof. Dra. Thelma Larocca Skare.

**CURITIBA
2023**

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

F483 Filipini, Fernando.

Índice de comorbidades de Charlson no lúpus eritematoso sistêmico: um estudo retrospectivo em pacientes brasileiras / Fernando Filipini, Giulli Andretta. — 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. Comorbidade. 3. Taxa de sobrevida.
I. Andretta, Giulli. II. Título.

CDD 616.772

FERNANDO FILIPINI
GIULLI ANDRETTA

**ÍNDICE DE COMORBIDADES DE CHARLSON NO LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO: UM ESTUDO RETROSPECTIVO EM PACIENTES BRASILEIRAS**

Projeto de pesquisa apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso, a nível de graduação em Medicina, na Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, sob orientação da Prof. Dra. Thelma Larocca Skare.

Aprovado em ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Faculdade
Evangélica Mackenzie do Paraná

Prof. Dr. Faculdade
Evangélica Mackenzie do Paraná

Dedicamos esse trabalho aos nossos pais, familiares e amigos, pelo amor e apoio incondicional durante nossa formação; à nossa brilhante mestre que confiou a nós a sua orientação.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos, em primeiro lugar, aos nossos amados pais, Josiane, Claudia, Márcio e Dilson, por moldarem quem somos e darem todo o apoio necessário para a realização desse sonho. Vocês foram nossas âncoras e fonte de inspiração, o carinho e amor de vocês é fundamental para a nossa formação pessoal e profissional.

Aos nossos queridos familiares e amigos, nosso sincero agradecimento por serem uma fonte constante de motivação e apoio durante a realização desse trabalho, vocês foram indispensáveis em nossa caminhada.

Ao Prof. Dr. Fernando Issamu Tabushi, por nos ensinar o caminho da pesquisa científica ao longo da graduação, com muita paciência e carinho, nosso muito obrigado.

Agradecemos à equipe do SAME, em especial à Milena, com sua ajuda e carisma, as manhãs e tardes de coleta foram mais agradáveis e leves.

À Prof. Dra. Thelma Larocca Skare, nossa brilhante professora de reumatologia e orientadora nesse projeto, expressamos nossa profunda gratidão. Sua sabedoria, dedicação e presença constante em cada etapa desse trabalho foram essenciais. Foi uma honra tê-la como exemplo, muito obrigada.

“Há verdadeiramente duas coisas diferentes: saber e crer que se sabe. A ciência consiste em saber; em crer que se sabe reside a ignorância.”

Hipócrates

RESUMO

INTRODUÇÃO: O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune de caráter inflamatório crônico, que altera diversos aspectos da vida do paciente, trazendo consigo variadas complicações, e prejudicando, assim, sua vida diária, e qualidade de vida. Visto isso, o acompanhamento do paciente, e o cálculo de risco, e de sobrevida se tornam importantes para determinar os principais fatores prognósticos nessa população. **OBJETIVOS:** Calcular o índice de Charlson para verificar a sobrevida de pacientes com LES, associando-o com perfil epidemiológico, clínico, de autoanticorpos e de tratamento da doença. **METODOLOGIA:** Este é um estudo epidemiológico, de caráter retrospectivo com amostra de 100 pacientes, que consultaram no ambulatório nos últimos 10 anos, os quais tiveram seus prontuários revisados para coleta de dados epidemiológicos, clínicos e de tratamento. Foram coletados, também, dados sobre as comorbidades dos pacientes para cálculo do Índice de Charlson – estima a sobrevida do paciente. Os valores deste índice foram, então, correlacionados/associados com variáveis clínicas, epidemiológicas e de tratamento. **RESULTADOS:** Dentre as diversas variáveis que foram consideradas na obtenção do valor do Índice de Charlson nas pacientes portadoras de LES, as que podem ser consideradas relevantes são a presença de glomerulonefrite ($p < 0,0001$), o uso de ciclofosfamida ($p = 0,03$), de Mofetil micofenolato ($p = 0,01$) e de rituximabe ($p = 0,007$), anticorpo Anti-Ro ($p = 0,02$) e fator reumatoide ($p = 0,002$). Análise multivariada mostrou que uso da ciclofosfamida foi uma variável independente. **CONCLUSÕES:** O prognóstico em pacientes com LES é pior naqueles com glomerulonefrite, em uso de ciclofosfamida, rituximabe e micofenolato. Anti-Ro e Fator Reumatóide mostraram uma associação protetora.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico; Comorbidade; Taxa de sobrevida.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory autoimmune disease that affects various aspects of a patient's life, bringing with it various complications and impairing their daily life and quality of life. Given this, patient's monitoring and the calculation of risk and survival are important for the main prognostic factors in this population. **OBJECTIVES:** To calculate the Charlson Index to assess the survival of patients with SLE, associating it with the epidemiological, clinical, autoantibody profile, and treatment characteristics of the disease. **METHODOLOGY:** This is a retrospective epidemiological study with a sample of 100 patients who have attended the outpatient clinic in the past 10 years. Their medical records were reviewed to collect epidemiological, clinical, and disease activity data. Data on comorbidities were also collected to calculate the Charlson Index, which estimates patient survival. The values of this index were then correlated/associated with clinical, epidemiological, and treatment variables. **RESULTS:** Among the several variables that were considered in obtaining the Charlson Index value in patients with SLE, those that can be considered relevant are the presence of glomerulonephritis ($p < 0.0001$) and the use of Cyclophosphamide ($p = 0.03$), use of Mycophenolate mofetil ($p = 0.01$) and Rituximab ($p = 0.007$). Anti-Ro ($p = 0.02$) and Rheumatoid Factor ($p = 0.002$) also showed association. Multivariate analysis showed that cyclophosphamide use was an independent factor. **CONCLUSIONS:** SLE patients with glomerulonephritis and who used cyclophosphamide, rituximab and mycophenolate mofetil have worst prognosis than the others. Anti-Ro and rheumatoid factor have a protective association.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus, Comorbidity, Survival Rate.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Índice de Comorbidades de Charlson.....	16
Tabela 2 – Descrição da amostra estudada.....	19
Tabela 3 – Número de participantes com um dado valor no Índice de Charlson.....	20
Tabela 4 – Índice de Charlson de acordo com as variáveis epidemiológicas.....	20
Tabela 5 – Correlação do Índice de Charlson com idade, idade ao diagnóstico e IMC de entrada e após 5 anos.....	20
Tabela 6 – Índice de Charlson de acordo com as variáveis clínicas.....	21
Tabela 7 – Variabilidade do ICC de acordo com auto-anticorpos.....	21
Tabela 8 – Associação de uso de medicamentos com Índice de Charlson.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR/EULAR Colégio Americano de Reumatologia/ Liga Européia Contra o Reumatismo

AINEs Anti-Inflamatórios Não Esteroidais

FAN Fator Antinuclear

FR Fator Reumatóide

HAS Hipertensão Arterial Sistêmica

ICC Índice de Comorbidades de Charlson

IMC Índice de Massa Corporal

LES Lúpus Eritematoso Sistêmico

MMF Micofenolato Mofetil

MTX Metotrexato

CYC Ciclofosfamida

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	12
2.	OBJETIVOS	13
2.1	OBJETIVO GERAL.....	13
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
3.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
4.	CASUÍSTICA E MÉTODOS	17
4.1	TIPO DE ESTUDO.....	17
4.2	PACIENTES.....	17
4.3	ASPECTOS ÉTICOS.....	17
4.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	17
4.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	17
4.6	METODOLOGIA APLICADA.....	17
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	18
5.	RESULTADOS	19
6.	DISCUSSÃO	23
7.	CONCLUSÃO	26
	REFERÊNCIAS	27
	ANEXOS	32

1. INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes se caracterizam por um grupo de enfermidades que acometem o sistema imunológico, levando-o a atacar as células do próprio corpo, por começar a reconhecê-las como corpos estranhos¹. Suas origens ainda são desconhecidas, mas acredita-se que elas podem ser desencadeadas por variações genéticas, epigenéticas, exposição à xenobióticos, patógenos, e status hormonal, sendo que acometem mais frequentemente o sexo feminino, – cerca de duas vezes mais –, e que inicialmente podem ser doenças silenciosas².

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é um tipo de doença autoimune, de característica inflamatória crônica, e que apresenta grandes variações de etiopatogenia, manifestações clínico-laboratoriais e elementos prognósticos³. Dentre as variações sintomáticas da doença, temos o surgimento de lesões em vários órgãos de maneira lenta e progressiva (meses), ou de maneira rápida (semanas) que irão depender, também, dos períodos de atividade e remissão da doença, e dos locais em que os anticorpos atacam – sendo as articulações e a pele os principais alvos⁴.

Existem quatro tipos de lúpus, sendo os dois principais: o sistêmico, no qual um ou mais órgãos são acometidos, e o discoide, que se manifesta por meio de manchas avermelhadas ou eritematosas na pele, principalmente nas áreas que estão expostas à luz solar (rosto, orelhas, colo e braços). Além desses, o neonatal, e o induzido por drogas, que são a variação rara da doença, e que se resolvem com a suspensão do fator desencadeante, respectivamente⁴.

O Índice de Comorbidades de Charlson (ICC) é um método de avaliação de comorbidades que classifica os pacientes de acordo com condições clínicas pré-determinadas (identificadas como diagnóstico secundário) sendo também validado para verificar a mortalidade em diferentes grupos de pacientes. Este método de avaliação tem como objetivo principal estabelecer a taxa de sobrevida do paciente nos próximos 10 anos de acordo com a gravidade da carga comórbida que ele apresenta⁵.

Em pacientes com LES, ocorreu um aumento na taxa de sobrevida nos últimos anos, devido a diversos fatores, como a melhora nas opções terapêuticas, o diagnóstico precoce, e o controle das condições mórbidas associadas⁶. No entanto ainda existe uma escassez de artigos abordando o assunto, ou então estudos que são

feitos considerando o início da doença como sendo a data do diagnóstico, o que pode gerar erro nos dados⁷.

Sendo assim, a análise do Índice de comorbidades de Charlson em pacientes com Lúpus, associando a taxa de sobrevivência se torna um tema de extrema importância para o conhecimento médico.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Calcular o ICC para verificar a sobrevivência de pacientes com LES, associando-o com perfil epidemiológico, clínico, de autoanticorpos e de tratamento da doença.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- A. Associar o índice de Charlson com variáveis demográficas dos pacientes com lúpus
- B. Associar o índice de Charlson com variáveis clínicas dos pacientes com lúpus
- C. Associar o índice de Charlson com formas de tratamento utilizadas por pacientes com lúpus.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), se define como uma doença autoimune de caráter inflamatório crônico, de causa desconhecida, que pode cursar de forma branda, acometendo apenas a pele (tipo cutâneo)⁸, manifestando-se com manchas avermelhadas, geralmente nas regiões cutâneas expostas ao sol, ou de forma sistêmica, gerando processos inflamatórios em articulações, pulmões e rins^{9,10}, podendo, também, cursar com alterações neuropsiquiátricas, cardiovasculares e nas células do sangue^{11,12,13}. A doença afeta predominantemente o sexo feminino, na faixa dos 15 aos 65 anos, numa proporção de 10:1¹⁴, não há conhecimento ao certo sobre o porquê disso, mas algumas teorias colocam a questão hormonal como causa provável¹⁵.

O lúpus pode desencadear diversas comorbidades no paciente, pois se trata de uma doença sistêmica, resultando em certo grau de morbimortalidade. Nos estágios iniciais se manifesta por infecções, seguidas de complicações renais e do sistema nervoso central, e nos estágios mais avançados pode se relacionar a doenças cardiovasculares, devido ao uso de corticoides e a presença do processo inflamatório crônico^{3,16}.

O tipo de manifestação da doença depende do autoanticorpo que o paciente tem e da relação desse anticorpo com o genótipo da pessoa. Devido a isso, a doença pode ter diferentes apresentações sintomáticas, se apresentando em fases de atividade e de remissão²⁵, evoluindo de forma mais abrupta ou de forma lenta e progressiva. Além do fator genético, o lúpus pode ser desencadeado, também, por processos infecciosos, alterações hormonais, questões psicológicas e fatores ambientais, o que contribui com a sua imprevisibilidade^{15,17}.

Dentre as manifestações clínicas mais frequentes, vemos as lesões de pele – que ocorrem em 80% dos casos –, sendo a mais característica, a lesão em asa de borboleta, que é a mancha avermelhada nas maçãs do rosto que não deixa cicatrizes, as dores articulares, com ou sem inchaço nas juntas, a inflamação das membranas que recobrem o pulmão e o coração, levando a pleurite ou pericardite, a inflamação dos rins, também conhecida como nefrite, que preocupa por poder evoluir para uma insuficiência renal, sendo uma importante causa de piora da qualidade de vida, as alterações neuropsiquiátricas, menos frequentes, mas não menos importantes, e as

alterações sanguíneas, que são variáveis de acordo com os autoanticorpos presentes, variando, também, a sintomatologia⁴.

Por se tratar de uma doença que cursa com diversas comorbidades, em que é difícil se estabelecer um prognóstico e a sobrevida do paciente, torna-se interessante a relação entre o LES com o Índice de Comorbidades de Charlson (ICC)^{18,19}, visto que se trata de uma ferramenta válida na avaliação da mortalidade em diversas doenças, bem como no estabelecimento do tempo de sobrevida do paciente com múltiplas comorbidades^{20,21}. Sendo que, sobre taxa de sobrevida, entende-se como ferramenta na discussão do prognóstico do paciente. Por exemplo, a taxa de sobrevida em 10 anos faz referência a porcentagem de pacientes que vivem pelo menos 10 anos após um determinado diagnóstico²⁹.

O ICC é um método simples no qual podem ser utilizados dados de prontuários, pontuando as múltiplas comorbidades (19)²² de acordo com a sua gravidade (de 1 a 6)²³, e obtendo um resultado a partir da soma desses valores, tornando possível estimar a gravidade do caso de cada paciente. A idade também é um fator importante no estabelecimento da sobrevida do paciente, sendo consideradas as faixas etárias até os 50 anos; de 50- 59 anos; de 60 a 69 anos; de 70 a 79 anos e a partir de 80 anos, atribuindo valores de 0 a 4 para cada faixa de idade²³.

As pontuações zero indicam ausência de carga comórbida, pontuação 1 e 2, baixo índice de comorbidade e baixo risco de mortalidade e acima de 2, alto índice de comorbidade com alto risco de mortalidade^{23,24}.

Quanto maior o escore, menor é a sobrevida estimada do paciente para os próximos 10 anos, relacionando os escores 1, 2, 3, 4, 5, 6 e ≥ 7 com a chance de sobrevida neste período de 96%, 90%, 77%, 53%, 21%, 2% e 0%, respectivamente⁵. Dessa maneira, as comorbidades apresentadas pelos pacientes com LES relacionadas com o Índice de Comorbidades de Charlson permitirão estabelecer a gravidade e o provável porcentagem de sobrevida em cada caso²².

TABELA 1- ÍNDICE DE COMORBIDADES DE CHARLSON

Comorbidades		Peso
Infarto do miocárdio	Hepatopatia leve	1
Insuficiência cardíaca congestiva	Diabetes	
Doença vascular periférica e da aorta	Doença pulmonar crônica	
Doença cerebrovascular	Doença do tecido conjuntivo	
Demência	Doença ulcerosa	
Diabetes com complicações	Doença renal moderada a grave	2
Hemiplegia	Linfoma	
Leucemia	Tumor sólido	
Tumor maligno/ Câncer metastático	AIDS	3

Fonte: Martins M, Blais R, Miranda NN de. Avaliação do índice de comorbidade de Charlson em internações da região de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. Cadernos de Saúde Pública. 2008 Mar;24(3):643–52.

O tratamento do LES é constituído pelo uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), analgésicos, imunossupressores, corticoides, antimaláricos, agentes biológicos, e a vitamina D, que dependerão da singularidade de cada paciente e de suas manifestações clínicas, além do período da doença, que pode estar em atividade ou em remissão²⁶. No entanto, o uso prolongado de glicocorticoides está associado ao aumento do surgimento de infecções nesses pacientes, visto que seus efeitos inibem o sistema imune, favorecendo esse quadro, além de estarem relacionados, também, ao surgimento de diabetes, dislipidemia, hipertensão e aumento do risco cardiovascular²⁷. Além desses, os imunossupressores estão diretamente interligados às alterações menstruais em mulheres, e por apresentar mecanismo de inibição da proliferação celular e apoptose em células de resposta imunológica, também são contraindicados durante a gravidez²⁸.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo retrospectivo observacional de análise de prontuários

4.2 AMOSTRA

Estudou-se uma amostra de conveniência de 100 pacientes pela análise de prontuários de portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico, do ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (HUEM), que consultaram nesse ambulatório nos últimos 10 anos (2012 - 2022). A coleta de dados foi feita de nov/2022 a maio/2023.

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FEMPAR sob parecer 5.685.364 de 5/outubro/2022 (ANEXO 1).

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os participantes elegíveis para este estudo foram mulheres, acima de 18 anos e que preencheram os critérios do ACR/EULAR 2019 para o LES.

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes do sexo masculino, pacientes com prontuários incompletos e indivíduos com forma discoide pura foram excluídos deste estudo.

4.6 METODOLOGIA APLICADA

A coleta de dados foi feita a partir da análise de prontuários de pacientes do ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (HUEM), que consultaram no ambulatório nos últimos 10 anos (2012 - 2022).

Os seguintes dados foram coletados:

1. Dados epidemiológicos: Sexo, idade, raça, idade de início da doença, índice de massa corporal (IMC) de entrada, IMC dentro de 5 anos após acompanhamento, uso de fumo.
2. Dados clínicos: Presença de lesões discoides, fotossensibilidade, Raynaud, aftas orais, rash malar, artrites, serosites, convulsões e psicose, anemia hemolítica, leucopenia, plaquetopenia, linfopenia, envolvimento renal (com a classe da glomerulonefrite).
3. Uso de medicamentos: Se usou antimaláricos, MMF, Azatioprina, MTX, Ciclofosfamida e Rituximabe. Quanto aos glicocorticoides, se fez uso em dose alta corticoides (dose alta=1mg/kg/dia ou mais) ou em dose baixa (abaixo de 20 mg/dia).
4. Perfil de auto-anticorpos: Anti-Ro, Anti-La, Anti-Sm, Anti-ds-DNA, Anti-RNP, Coombs, Fator reumatoide (látex), Anticardiolipina IgM e IgG, e Anticoagulante lúpico.
5. Presença de comorbidades: todas listadas no ICC (Tabela 1).

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram coletados em tabelas de frequência e de contingência. A normalidade da amostra foi testada pelo teste de Shapiro Wilk. Foram aplicados os testes de quadrado e Fisher para estudo de associação de variáveis nominais, e t não pareado ou de Mann Whitney para as variáveis numéricas. Para comparação dos valores de Charlson de acordo com dose de glicocorticoide foi usado o teste de Kruskal Wallis. Modelo de regressão logística foi construído para análise de independência de variáveis usando-se como variável dependente o índice de Charlson e variáveis independentes o envolvimento renal e de SNC, anticorpos Anti-Ro e FR e medicamentos Rituximabe, Ciclofosfamida e MMF. A significância adotada foi de 5%. Os dados foram estudados com auxílio do software MedCalc® Statistical Software version 22.001 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023).

5. RESULTADOS

Do universo de 120 pacientes identificados com LES, foram estudados 100 que atendiam aos critérios do estudo, e cuja descrição encontra-se na Tabela 2.

TABELA 2- DESCRIÇÃO DA AMOSTRA ESTUDADA

EPIDEMIOLOGIA	
Sexo feminino - (n)	100 (100%)
Idade (anos)	23-82 - Media 46.2±12,4
Idade ao diagnóstico (anos)	11 a 69 - Mediana de 30 (22,0-39,0)
IMC de entrada (Kg/m ²)	16,9 a 46,30 – mediana de 25,0 (22,5-29,9)
IMC 5 anos após (Kg/m ²)	17,8 a 29,7 – mediana de 27,2 (24,0-47,5)
Raça (n)	Caucasiana -59/98 – 60,2% Afrodescendente -39/98 – 39,7%
Expostos a fumo (n)	25/100 – 25%
PERFIL CLÍNICO	
Presença de SAF associada (n)	12/99 (12,1%)
Lesões discoides (n)	14/100 (14%)
Fotossensibilidade (n)	23/100 (23%)
Raynaud (n)	42/100 (42%)
Aftas orais (n)	48/100 (48%)
Rash malar (n)	62/100 (62%)
Artrites (n)	62/100 (62%)
Convulsões e psicose (n)	17/100 (17%)
Serosites (n)	19/100 (19%)
Anemia hemolítica (n)	17/100 (17%)
Leucopenia (n)	31/100 (31%)
Plaquetopenia (n)	29/100 (29%)
Linfopenia (n)	14/100 (14%)
Glomerulonefrite (n)	48/100 (48%)
PERFIL DE AUTOANTICORPOS	
Anti Ro (n)	45/100 (45%)
Anti La (n)	19/100 (19%)
Anti Sm (n)	25/100 (25%)
Anti ds DNA (n)	52/100 (52%)
Anti RNP (n)	30/100 (30%)
Anticardiolipina IgG (n)	15/100 (15%)
Anticardiolipina IgM (n)	12/100 (12%)
Lúpus anticoagulante (n)	18/100 (18%)
Coombs direto	18/100 (18%)
Fator reumatoide (n)	18/100 (18%)
PERFIL DE TRATAMENTO	
Antimaláricos (n)	98/100 (98%)
Metotrexato (n)	43/100 (43%)
Azatioprina (n)	41/100 (41%)
Mofetil micofenolato (n)	35/100 (35%)
Ciclofosfamida (n)	30/100 (30%)
Rituximabe (n)	10/100 (10%)
Glicocorticoides	92/100 (92%) Dose até 20 mg – 53 (53%) Doses de 1mg/kg/dia ou mais – 39 (39%)

Fonte: Os autores (2023)

Conforme a Tabela 2, vemos que a amostra, de modo geral, foi composta por mulheres, de meia idade e predominantemente caucasianas.

Nesta amostra o índice de Charlson variou de 1 a 10 com mediana de 3 (1-4). Levando-se em conta o valor individual do índice de Charlson para cada paciente obtiveram-se os valores da Tabela 3.

TABELA 3- NÚMERO DE PACIENTES COM UM DADO VALOR DO ÍNDICE DE CHARLSON

Valor do Índice de Charlson	Sobrevida prevista em 10 anos	Número de pacientes
1	96%	27
2	90%	20
3	77%	21
4	53%	16
5	21%	7
6	2%	3
7	0	4
8	0	0
9	0	1
10	0	1

Fonte: Os autores (2023)

Estudando-se os índices de Charlson de acordo com as variáveis epidemiológicas obtiveram-se os valores da Tabela 4.

TABELA 4 - ÍNDICE DE CHARLSON DE ACORDO COM AS VARIÁVEIS EPIDEMIOLÓGICAS

	Índice de Charlson com a variável	Índice de Charlson sem a variável	P
Expostos a fumo	1 a 9 Mediana de 3 (2-5)	1 a 10 Mediana de 3 (1-4)	0,32
Raça afrodescendente	1 a 9 Mediana de 3 (1-4)	1 a 7 Mediana de 3 (2-4)	0,75

Fonte: Os autores (2023)

A correlação de idade, idade ao diagnóstico e IMC inicial e após 5 anos com o índice de Charlson está na Tabela 5. Nela observa-se uma fraca correlação do índice com o IMC de entrada.

TABELA 5 - CORRELAÇÃO DO ÍNDICE DE CHARLSON COM IDADE, IDADE AO DIAGNÓSTICO E IMC DE ENTRADA E APÓS 5 ANOS.

Variável	R	95% Intervalo de confiança	P
Idade	0,10	-0,10 a +0,29	0,32
Idade de início da doença	0,08	-0,11 a +0,28	0,39
IMC de entrada	0,20	0,005 a 0,39	0,03
IMC após 5 anos	0,16	-0,04 a 0,36	0,10

Fonte: Os autores (2023)

Na Tabela 6 encontra-se o estudo do Índice de Charlson de acordo com as variáveis clínicas apresentadas. Esta tabela mostra que pacientes com glomerulonefrite têm um Índice de Charlson maior do que os demais e que os com envolvimento de SNC têm uma tendência a ter um Charlson aumentado.

TABELA 6 – ÍNDICE DE CHARLSON DE ACORDO COM AS VARIÁVEIS CLÍNICAS

	Valor com a variável	Valor sem a variável	P
Com manifestação cutânea	1 a 10 mediana de 3 (1-4)	1 a 6 mediana de 2,5 (1-4)	0,59
Artrite	1 a 7 Mediana de 3 (1-4)	1 a 10 mediana de 3 (1,75-4,0)	0,67
Serosite	1 a 9 Mediana de 3 (2-4)	1 a 10 Mediana de 3 (1-4)	0,69
Anemia hemolítica	1 a 6 Mediana de 2 (1-4)	1 a 10 Mediana de 3 (1-4)	0,28
Leucopenia	1 a 10 Mediana de 3 (1-4)	1 a 9 Mediana de 3 (1,5 a 4)	0,80
Trombocitopenia	1 a 9 Mediana de 2 (1-4)	1 a 10 mediana de 3 (1-4)	0,57
Glomerulonefrite	1 a 10 Mediana de 4 (3-4)	1 a 7 Mediana de 2 (1-2)	<0,0001
SNC (convulsão/psicose)	1 a 6 Mediana de 3 (2-5)	1 a 10 Mediana de 2 (1-4)	0,09
Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide	1 a 7 Mediana de 3 (1-4,2)	1 a 10 Mediana de 3 (1-4)	0,67

Fonte: Os autores (2023)

A tabela 7 mostra a variabilidade do índice de Charlson de acordo com o perfil de autoanticorpos apresentado. Nesta tabela observa-se que a presença do anticorpo Anti-Ro e do fator reumatoide marcam um paciente com Charlson mais baixo.

TABELA 7: VARIABILIDADE DO ICC DE ACORDO COM AUTOANTICORPOS

	ICC com a variável	ICC sem a variável	P
Anti Ro	1 a 9 Mediana de 2 (1-3,5)	1 a 9 Mediana de 3 (2-4)	0,02
Anti La	1 a 5 Mediana de 2 (1-4)	1 a 10 Mediana de 3 (2-4)	0,09
Anti Sm	1 a 6 Mediana de 2 (1-3)	1 a 10 Mediana de 3 (2-4)	0,10
Anti ds DNA	1 a 10 Mediana de 3 (2-4)	1 a 7 Mediana de 2 (1-4)	0,56
Anti RNP	1 a 4 Mediana de 2 (1-3)	1 a 10 Mediana de 3 (1-4)	0,12
Anticardiolipina IgG/IgM	1 a 9 Mediana de 3 (2-5)	1 a 10 Mediana de 3 (1-4)	0,24
Lupus anticoagulante	1 a 9 Mediana de 3,5 (2-4)	1 a 10 Mediana de 3 (1-4)	0,20
Coombs direto	1 a 6 Mediana de 2 (1-4,2)	1 a 10 Mediana de 3 (1-4)	0,81
Fator reumatoide	1 a 5 Mediana de 1 (1-2,25)	1 a 10 Mediana de 3 (2-4)	0,002

Fonte: Os autores (2023)

Por fim, o estudo do índice de Charlson em associação com os medicamentos utilizados está na tabela 8.

TABELA 8- ASSOCIAÇÃO DE USO DE EMDICAMENTOS COM INDICE DE CHARLSON (*)

Medicamento	Índice com o medicamento	Índice sem o medicamento	P
Metotrexato	1 a 10 Mediana de 2 (1-3)	1 a 7 Mediana de 3 (2-4)	0,008
Azatioprina	1 a 10 Mediana de 3 (2-4)	1 a 7 Mediana de 3 (1-4)	0,41
Mofetil	1 a 9 Mediana de 3 (2-4)	1 a 10 Mediana de 2 (1-3,75)	0,01
Micofenolato	1 a 10 Mediana de 4 (3-5)	1 a 7 Mediana de 2 (1-3)	<0,0001
Ciclofosfamida	1 a 7 Mediana de 4 (3-6)	1 a 10 Mediana de 2 (1-4)	0,007

(*) os antimaláricos não foram estudados porque só 2 pacientes não faziam uso do medicamento.

Fonte: Os autores (2023)

O Índice de Charlson nos pacientes usuários de glicocorticoide foram comparados de acordo com a dose do mesmo (nenhuma, até 20mg e até 1mg/kg/dia), mostrando $p = 0,17$ com mediana dos não usuários em 2 (2-3), dos usuários até 20mg em 2,5 (1-4) e dos usuários de 1 mg/kg/dia ou mais mediana de 3 (2-4).

Os dados envolvimento renal, de sistema nervoso central, uso de Rituximabe, Ciclofosfamida e MMF e os anticorpos Anti-Ro e Fator Reumatóide foram estudados em modelo de regressão logística. A única variável que permaneceu independente foi a Ciclofosfamida ($p = 0,03$; $t = 2,15$).

6. DISCUSSÃO

Esse estudo analisou o ICC em pacientes portadoras de LES, levando em consideração seu perfil epidemiológico, as manifestações clínicas apresentadas e os medicamentos utilizados no tratamento, além do perfil de autoanticorpos e presença de comorbidades dessas pacientes.

Em valores gerais o índice de Charlson variou de 1 a 10 na amostra, com uma mediana de 3 (intervalo interquartil de 1-4). Isso indica que os pacientes com LES na amostra apresentaram uma variedade de comorbidades adicionais, com alguns pacientes tendo poucas comorbidades (pontuação baixa) e outros apresentando múltiplas comorbidades (pontuação alta). A mediana de 3 sugere que a maioria dos pacientes possui uma carga moderada de comorbidades e uma taxa de sobrevivência estimada em 77% para os próximos 10 anos.

Quanto ao perfil epidemiológico dos pacientes concluiu-se que não foi encontrada uma associação significativa entre a exposição ao fumo e o Índice de Charlson ($p = 0,32$). Isso sugere que o hábito de fumar não teve um impacto significativo na carga de comorbidades dos pacientes estudados, porém nesta amostra apenas obteve-se a informação se o paciente foi ou não fumante alguma vez não sendo possível avaliar a carga tabágica. É possível que indivíduos com exposição muito pequena ao tabaco tenham contribuído para este resultado. Não foi possível, da mesma forma, encontrar uma associação significativa entre a etnia afrodescendente e o índice de Charlson ($p = 0,75$). Isso indica que a etnia não foi um fator determinante na presença de comorbidades nesses pacientes. Classicamente os pacientes afrodescendentes são considerados como tendo uma doença mais agressiva³⁰. Todavia, a grande miscigenação da população brasileira faz com que o fenótipo apresentado nem sempre corresponda à ancestralidade do paciente.

Quanto a idade e o IMC das pacientes, a pesquisa mostrou uma relação estatisticamente significativa do IMC das pacientes no início do tratamento com a variação do valor do Índice de Charlson ($p = 0,03$), o que é esperado, uma vez que a obesidade está associada a aumento da resistência à insulina e acréscimo no risco cardiovascular³¹.

No que tange às variáveis clínicas apresentadas, os pacientes com glomerulonefrite apresentaram um Índice de Charlson maior em comparação aos demais ($p < 0,0001$). A glomerulonefrite lúpica está associada à ocorrência de hipertensão e dislipidemia assim como aumento no tratamento com glicocorticoides (geralmente em dose alta) e imunossupressores que também têm efeitos colaterais importantes e contribuem para aumento do ICC. A associação de doença renal com dislipidemia ainda é conflitante na literatura. Já no caso da HAS, um estudo feito em pacientes com LES demonstrou que a presença de hipertensão não é necessariamente mais prevalente, porém se apresenta de forma mais grave nos pacientes com acometimento renal³², provavelmente relacionada ao uso de glicocorticóides nessa população, visto que esse tipo de medicação promove retenção de sódio, aumento da reatividade vascular à angiotensina II e norepinefrina³³.

Da mesma forma, os pacientes com envolvimento do sistema nervoso central (SNC) mostraram uma tendência a ter um índice de Charlson mais elevado, embora essa associação não tenha alcançado significância estatística ($p = 0,09$).

Quanto ao estudo do perfil de autoanticorpos das pacientes podemos concluir que existe uma associação significativa entre a presença dos anticorpos Anti-Ro e Fator Reumatóide (FR) com a variabilidade do Índice de Charlson nas pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Os valores-p obtidos (0,02 e 0,002) sugerem que a presença dos anticorpos Anti-Ro e FR nos pacientes com LES está associada a um valor médio menor no índice e, conseqüentemente, menos comorbidades ou doenças adicionais além do lúpus, em comparação com os pacientes sem esses anticorpos. O anticorpo Anti-Ro costuma marcar uma doença mais branda associada a fotossensibilidade e síndrome sicca³⁴. O mesmo acontece com o Fator Reumatóide, o qual já foi demonstrado ter efeito contra o aparecimento da glomerulonefrite³⁵.

Não foi observada uma diferença significativa no índice de Charlson entre os pacientes que utilizaram diferentes doses de glicocorticoide (nenhuma, até 20mg e até 1mg/kg/dia) ($p = 0,17$). Isso sugere que a dose de glicocorticoide não teve um impacto significativo na carga de comorbidades nos pacientes estudados, o que foi um achado inesperado visto que é possível encontrar várias evidências clínicas que associam o uso de glicocorticoides ao aumento da pressão sistólica, níveis elevados de lipídeos circulantes e resistência à insulina, categorizando o desenvolvimento de uma síndrome metabólica^{36,37}. Nesse sentido, a abordagem moderna do lúpus sugere

que este medicamento deve ser usado na menor dose plausível (evitando ultrapassar 15mg/d), independente da grande variação de sensibilidade a essas drogas nos grupos de pacientes. Algumas alternativas utilizadas para poupar os pacientes do aumento na dosagem dos glicocorticoides são: os antimaláricos, a Azatioprina e o Metotrexato³⁸.

A associação positiva com Ciclofosfamida, Rituximabe e Mofetil micofenolato reflete não só a sua indicação de uso como se confunde com a grande gama de efeitos colaterais possíveis destes medicamentos. Vale lembrar que essas drogas são utilizadas nos casos em que existam manifestações graves, em geral renais e de sistema nervoso central, que refletem uma doença mais agressiva e se traduzem em pacientes com um ICC provavelmente mais alto. A exemplo da Ciclofosfamida, estão descritos diversos efeitos colaterais relacionados ao seu uso, dentre eles podemos citar a supressão da medula óssea, nefrotoxicidade, cistite, complicações cardiovasculares, teratogenicidade e, apesar de ser uma droga utilizada no tratamento de câncer, a CYC promove um aumento da incidência de câncer de bexiga e adenocarcinoma de esôfago e pulmão a longo prazo^{39,40}. No caso do RTX os efeitos colaterais são mais leves e principalmente relacionados a reações de infusão, infecções e neutropenia³⁹, e apesar do MMF ser uma droga bem tolerada, toxicidade gastrointestinal pode ocorrer em mais de 40% dos pacientes⁴¹.

É importante considerar o fato de que este estudo é limitado pelo seu desenho retrospectivo e pelo pequeno número de pacientes incluídos. Todavia demonstra a gravidade do LES e mostra a importância clínica das manifestações renais e a escolha do tratamento no prognóstico do paciente.

7. CONCLUSÃO

- O Índice de Charlson na amostra estudada variou entre 1 e 10, com mediana de 3 - o que traduz uma sobrevida esperada de 77% em 10 anos.
- O IMC, mas não as variáveis demográficas, estiveram associadas com ICC.
- A presença de glomerulonefrite se associou com ICC e as manifestações de SNC mostraram uma tendência para associação. Anticorpos Anti-Ro e FR tiveram uma associação negativa com ICC.
- O uso de Ciclofosfamida, Mofetil Micofenolato, Metotrexato e Rituximabe se associaram com aumento de escores no ICC.

REFERÊNCIAS

1. Delves PJ. Doenças autoimunes. University College London, London, UK (Última revisão/alteração completa, out (2020).
2. Costa ALP, Silva-Júnior ACS, Pinheiro AL. Fatores associados à etiologia e patogênese das doenças autoimunes. Arquivos Catarinenses de Medicina. 2019 Jun;48(2):92-106. Disponível em: <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/347>. Acesso em: 22 fev. 2022.
3. Assis MR, Baaklini CE. Lúpus eritematoso sistêmico. Rev Bras Med. 2009;66(1):274-85.
4. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Lúpus eritematoso sistêmico. 2022. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/lupus-eritematoso-sistêmico-les/>. Acesso em: 23 Ago 2022.
5. Jesus APS, Okuno MFP, Campanharo CRV, Lopes MCBT, Batista REA. Association of the Charlson index with risk classification, clinical aspects, and emergency outcomes. Rev Esc Enferm USP. 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/8zNnBV5pSPF7YXh6qySjQSQ/?lang=en#>. Acesso em: 24 Ago 2022.
6. Gladman DD. Prognosis of systemic lupus erythematosus and factors that affect it. Curr Opin Rheumatol. 1992;4(1):681-687.
7. Latorre LC. Análise da sobrevida em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1997. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6132/tde-09032020-121655/publico/DR_329_Latorre_1997.pdf. Acesso em: 27 Ago 2022.
8. Berbert ALCV, Mantes SAO. Lúpus eritematoso cutâneo: aspectos clínicos e laboratoriais. An Bras Dermatol. 2005;80(2):119-131. Disponível em:

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962005000200002. Acesso em: 24 Ago 2022.

9. Klumb EM, Silva CA, Lanna CC, Sato EI, Borba EF, Brenol JC, et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. *Rev Bras Reumatol*. 2015;55(1):1-21. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbr/v55n1/0482-5004-rbr-55-01-0001.pdf>. Acesso em: 24 Ago 2022.
10. Hannah JR, D'Cruz DP. Pulmonary Complications of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(2):227-234.
11. Moreira MLP, Sztajnbok F, Giannini DT. Relationship between fiber intake and cardiovascular risk factors in adolescents with systemic lupus erythematosus. *Rev Paul Pediatr*. 2021;39.
12. Ishimori ML, Martin R, Berman DS, Goykman P, Shaw LJ, Shufelt C, et al. Myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(1):27-33. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.09.019>
13. Alessi H, Dutra LA, Braga P Neto, Pedroso JL, Toso FF, Kayser C, et al. Neuropsychiatric Lupus in clinical practice. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(12):1021-1030.
14. Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, Silva NA, Zimmermann AF, et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Rev Bras Reumatol*. 2008;48(4):196-207. Recuperado em 03 de Fevereiro de 2012, de: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v48n4/v48n4a02.pdf>
15. Sanchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, Hunter DJ, Speizer FE, Colditz GA. Past use of oral contraceptives and the risk for development systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(1):804-808.

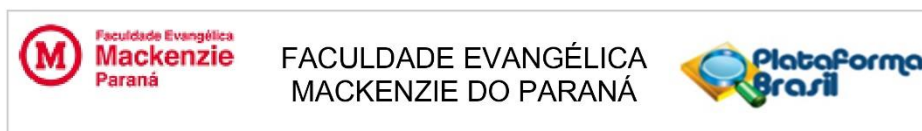
16. Voss A, Laustrup H, Hielmborg J, Junker P. Survival in systemic lupus erythematosus, 1995-2010: a prospective study in a Danish community. *Lupus*. 2013;22(1):1185-1191.
17. Petzelbauer P, Binder M, Nikolakis P, Ortel B, Hönigsmann H. Severe sun sensitivity and the presence of antinuclear antibodies in patients with polymorphous light eruption-like lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26(1):68-74.
18. Shuvy M, Zwas DR, Keren A, Gotsman I. The age-adjusted Charlson comorbidity index: A significant predictor of clinical outcome in patients with heart failure. *Eur J Intern Med*. 2020;73(1):103-104.
19. Sanchis J, Soler M, Núñez J, Ruiz V, Bonanad C, Formiga F et al. Comorbidity assessment for mortality risk stratification in elderly patients with acute coronary syndrome. *Eur J Intern Med*. 2019;62(1):48-53.
20. Austin SR, Wong YN, Uzzo RG, Beck JR, Egleston BL. Why summary comorbidity measures such as the Charlson Comorbidity Index and Elixhauser score work. *Med Care*. 2015;53(9):65-72.
21. Stavem K, Hoel H, Skjaker SA, Haagensen R. Charlson comorbidity index derived from chart review or administrative data: agreement and prediction of mortality in intensive care patients. *Clin Epidemiol*. 2017;9(1):311-320. DOI: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S133624>.
22. Jönsen A, Clarke AE, Joseph L, Belisle P, Bernatsky S, Nived O, et al. Association of the Charlson comorbidity index with mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2011;63(9):1233-1237.
23. Santarem MD. Pontuação das escalas de Braden, Morse e índice de comorbidade de Charlson como preditores de mortalidade intra-hospitalar. *Lume UFRGS BR* [online]. 2019. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/202506>
24. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.

25. Borba FE, Latorre LC, Brenol JCT, Cristiane Kayser C, Silva NA, Zimmermann AF, et al. Consenso de lúpus eritematoso sistêmico. Rev Bras Reumatol. 2008;48(4):196-207.
26. Neder PRB, Ferreira EAP, Carneiro JR. Adesão ao tratamento do lúpus: efeitos de três condições de intervenção. Psic Saúde & Doenças. 2017;18(1):203-220.
27. MEDICINA UFMG. O que você precisa saber sobre o uso de corticoides no Lúpus <https://www.medicina.ufmg.br/alo/wp-content/uploads/sites/23/2021/04/Cartilha-Corticoides-Ambulatório-Lupus.pdf>.
28. Nonato DR, Barbosa VS, Rodrigues LD, Amaral PC, Assis MR, da Silva N. Alterações menstruais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico sob uso de imunossupressores. Rev Bras Reumatol. 2010;50(5):501-515.
29. Ferreira JC, Patino CM. What is survival analysis, and when should I use it? J Bras Pneumol. 2016;42(1):77.
30. de Castro WP, Morales JV, Wagner MB, Graudenz M, Edelweiss MI, Gonçalves LF. Hypertension and Afro-descendant ethnicity: a bad interaction for lupus nephritis treated with cyclophosphamide? Lupus. 2007;16(9):724-30.
31. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Vessby B, Basu S, et al. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. Circulation. 2005; 111:1985-91.
32. Veloso, VSP. Envolvimento renal em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Repositório UNB [tese]. Goiânia, 2006.
33. Plavnik, FL. Hipertensão arterial induzida por drogas: como detectar e tratar. Rev Bras Hipert, 2002; 9 (2):185-191
34. Sieiro-Santos C, Moriano-Morales C, Álvarez-Castro C, Díez-Alva RE. E. Polyautoimmunity in systemic lupus erythematosus: secondary Sjogren syndrome. Z Rheumatol. 2023;82(Suppl 1):68-73.

35. Fedrigo A, dos Santos TA, Nisihara R, Skare T. The lupus patient with positive rheumatoid factor. *Lupus*. 2018;27(8):1368-1373.
36. Pauli JR, Souza L, Rogatto G, Gomes R, Luciano E. Glicocorticóides e síndrome metabólica: aspectos favoráveis do exercício físico nesta patofisiologia. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*. 2006;2006(2):217–28.
37. Covar RA, Leung DY, McCormick D, Steelman J, Zeitler P, Spahn JD. (2000). Risk factors associated with glucocorticoid-induced adverse effects in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 106 (4): 651-659.
38. Sato E, Bonfá E, Costallat L, Silva N, Brenol J, Santiago M, et al. Lúpus eritematoso sistêmico: tratamento do acometimento cutâneo/articular. *Rev Bras Reumatol [Internet]*. 2004Nov;44(6):454–7.
39. Lotan E, Leader A, Lishner M, Gottfried M, Pereg D. Unrecognized renal insufficiency and chemotherapy-associated adverse effects among breast cancer patients. *Anti-Cancer Drugs*. 2012; 23(9):991-995.
40. Furst DE, Tseng CH, Clements PJ, Strange C, Tashkin DP, Roth MD, et al. Adverse Events during the Scleroderma Lung Study. *Am J Medicine*. 2011 May;124(5):459–67.
41. Dias CB, Woronik V. Use of rituximab in glomerulopathies. *Braz J Nephrol [Internet]*. 2022;44(2):145–6. Available from: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-E004>.
42. Morris RE, Hoyt EG, Murphy MP, Eugui EM, Allison AC. Mycophenolic acid morpholinoethylester (RS-61443) is a new immunosuppressant that prevents and halts heart allograft rejection by selective inhibition of T- and B-cell purine synthesis. *Transplant Proc*. 1990; 22:1659-62.

ANEXOS

ANEXO 1 - PARECER CONSUBSTÂNCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



PARECER CONSUBSTÂNCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Índice de comorbidades de Charlson no Lúpus Eritematoso Sistêmico: um estudo retrospectivo em pacientes brasileiras

Pesquisador: Thelma Larocca Skare

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 62950222.7.0000.0103

Instituição Proponente: INSTITUTO PRESBITERIANO MACKENZIE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.685.364

Apresentação do Projeto:

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2009030.pdf submetido em 26 de setembro de 2022.

Resumo:

INTRODUÇÃO: O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune de caráter Inflamatório crônico, que altera diversos aspectos da vida do paciente, trazendo consigo variadas complicações, e prejudicando, assim, sua vida diária, e qualidade de vida. Visto isso, o acompanhamento do paciente, e o cálculo de risco, e de sobrevida se tornam importantes para determinar os principais fatores prognósticos nessa população.

Hipótese:

Pacientes com envolvimento renal e de SNC no lúpus têm um maior índice de comorbidades de Charlson. Esse aumento se associa com o uso de glicocorticóides em altas doses.

Metodologia Proposta:

O presente estudo será epidemiológico, de caráter retrospectivo, a ser realizado pela análise de prontuários de pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico, do ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (HUEM), que consultaram neste ambulatório nos últimos 10 anos (janeiro de 2012 até janeiro de 2022). Número estimado- 200

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



FACULDADE EVANGÉLICA
MACKENZIE DO PARANÁ



Continuação do Parecer: 5.685.364

prontuários. Após aprovação desse estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) serão realizadas as coletas dos seguintes dados, de 200 pacientes:

- Epidemiológicos: sexo, idade, raça, idade de início da doença, IMC de entrada, IMC dentro de 5 anos após acompanhamento, uso de fumo.
- Clínicos: presença de lesões discoideas, fotossensibilidade, Raynaud, aftas orais, rash malar, artrites, serosites, convulsões e psicose, anemia hemolítica, leucopenia, plaquetopenia, linfopenia, envolvimento renal (com a classe da glomerulonefrite).
- Medicamentos: Se usou antimaláricos, MMF, Azatioprina, MTX, Ciclofosfamida e Rituximabe. Quanto aos glicocorticóides: se fez pulso (quantas vezes), corticóides orais em dose alta (1mg/kg/dia) ou em dose baixa (abaixo de 20 mg/dia).
- Perfil de autoanticorpos: Anti-Ro, Anti-La, Anti-Sm, Anti-ds-DNA, Anti-RNP, Coombs, Fator reumatoide.
- Presença de Comorbidades: todas as listadas no ICC.

Critério de Inclusão:

Serão elegíveis para o estudo: (1) mulheres, (2) acima de 18 anos e (3) que preencham os critérios do ACR/EULAR 2019 para o LES.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos deste estudo: (1) indivíduos com prontuários incompletos, (2) indivíduos com forma discoide pura, e (3) com doença de início antes dos 16 anos (forma juvenil).

Metodologia de Análise de Dados:

Os dados obtidos serão tabulados em planilha Excel, e comparados pelos testes de Fisher e de qui-quadrado para variáveis nominais, além dos testes de t não apreado ou de Mann Whitney para variáveis numéricas. Correlação de índice de Charlson com variáveis numéricas será feita pelo teste de Pearson ou de Separam. A significância a ser adotada será de 5% ou p de 0.05.

Tamanho da Amostra no Brasil: 200

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Calcular o índice de Charlson para verificar a sobrevida de pacientes com LES, associando-o com perfil epidemiológico, clínico, de autoanticorpos e de tratamento da doença.

Objetivo Secundário:

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



FACULDADE EVANGÉLICA
MACKENZIE DO PARANÁ



Continuação do Parecer: 5.685.364

- Associar o índice de Charlson com variáveis demográficas dos pacientes com lúpus;
- Associar o índice de Charlson com variáveis clínicas dos pacientes com lúpus;
- Associar o índice de Charlson com formas de tratamento utilizadas por pacientes com lúpus.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não existem riscos diretos graves para a integralidade física dos participantes da pesquisa, visto que será realizada apenas a coleta de dados dos prontuários.

Todavia existe o risco de quebra da confidencialidade e exposição de dados dos pacientes, sendo que os pesquisadores se comprometem a tomar todos os cuidados para que isso não aconteça, realizando a identificação pelo número do prontuário.

Benefícios:

Acrescentar na literatura recente sobre o assunto e explorar a eficácia do Índice de Comorbidades de Charlson na avaliação clínica de pacientes com LES, visto que poucos trabalhos fazem essa comparação.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Delineamento do estudo apresentado como retrospectivo.

As pendências elencadas no parecer nº5.660.936 emitido por este CEP em 23 de Setembro de 2022 foram atendidas de forma satisfatória.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Dispensa de TCLE justificada e aceita conforme delineamento proposto. Foram apresentadas as autorizações institucionais para o acesso aos prontuários.

Recomendações:

Não há

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.

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorriho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br



FACULDADE EVANGÉLICA
MACKENZIE DO PARANÁ



Continuação do Parecer: 5.685.364

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_2009030.pdf	26/09/2022 15:49:23		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Charlsoncorrigido.pdf	26/09/2022 15:48:48	Thelma Larocca Skare	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	charlsoncarta.pdf	23/09/2022 17:15:36	Thelma Larocca Skare	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_TCLE.pdf	01/09/2022 08:06:24	Thelma Larocca Skare	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_confidencialidade_assinado.pdf	01/09/2022 08:06:12	Thelma Larocca Skare	Aceito
Declaração de Pesquisadores	compromisso0001.pdf	01/09/2022 08:05:58	Thelma Larocca Skare	Aceito

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorriho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@feapar.edu.br



FACULDADE EVANGÉLICA
MACKENZIE DO PARANÁ



Continuação do Parecer: 5.685.364

Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacao_servico_assinado.pdf	01/09/2022 08:05:42	Thelma Larocca Skare	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_prontuario_Nathalia.pdf	01/09/2022 08:05:23	Thelma Larocca Skare	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_pesquisa.pdf	01/09/2022 08:05:14	Thelma Larocca Skare	Aceito
Outros	Checklist_CEP_FEMPAR_2.pdf	01/09/2022 08:04:58	Thelma Larocca Skare	Aceito
Outros	Artigo_3.pdf	01/09/2022 08:04:40	Thelma Larocca Skare	Aceito
Outros	Artigo_2.pdf	01/09/2022 08:04:25	Thelma Larocca Skare	Aceito
Outros	Artigo_1.pdf	01/09/2022 08:04:13	Thelma Larocca Skare	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_2.pdf	01/09/2022 08:03:58	Thelma Larocca Skare	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 05 de Outubro de 2022

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

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorriho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@feapar.edu.br