

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

LUCIANO JUNQUEIRA GUIMARÃES

**PREVALÊNCIA E ASSOCIAÇÃO ENTRE ACOMETIMENTO
MUCOCUTÂNEO E COMPROMETIMENTO DE OUTROS ÓRGÃOS NOS
PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO.**

**BRASÍLIA
2021**

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

**PREVALÊNCIA E ASSOCIAÇÃO ENTRE ACOMETIMENTO
MUCOCUTÂNEO E COMPROMETIMENTO DE OUTROS ÓRGÃOS NOS
PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO.**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Leopoldo
Luiz dos Santos Neto.

Co-orientadora: Profa. Dra. Izelda
Maria Carvalho Costa.

**BRASÍLIA
2021**

LUCIANO JUNQUEIRA GUIMARÃES

**PREVALÊNCIA E ASSOCIAÇÃO ENTRE ACOMETIMENTO
MUCOCUTÂNEO E COMPROMETIMENTO DE OUTROS ÓRGÃOS NOS
PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO.**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Leopoldo Luiz Santos Neto – (Presidente)

Professor orientador do programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

Profa. Dra. Carmem Déa Ribeiro de Paula

Professora Titular do curso de Medicina do Centro Universitário de Brasília

Profa. Dra. Lícia Maria Henrique da Mota

Professora orientadora do programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

Profa. Dra. Mariana Carvalho Costa - (Suplente)

Pesquisadora Colaboradora Plena do programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

*Dedico este trabalho ao meu tio, José
Leandro de Souza (in memoriam), com todo meu amor e gratidão.*

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Leopoldo Luiz dos Santos Neto, por me abrir as portas da Universidade de Brasília, orientando-me no mestrado, sempre atencioso e disponível. Agradeço imensamente todo o incentivo e exemplo, que têm contribuído imensamente para meu crescimento científico e pessoal.

À Professora Izelda Maira Carvalho Costa, por me abrir as portas da Dermatologia, pelo exemplo de profissional e humanidade. Agradeço imensamente os ensinamentos, as oportunidades e a generosidade de me coorientar.

Aos preceptores e residentes do serviço de Reumatologia do HUB, pela ajuda durante todo o trabalho.

A todos os voluntários, funcionários e pacientes do Hospital Universitário de Brasília por me ajudarem e aceitarem participar da pesquisa.

Aos residentes do serviço de Reumatologia do HUB e as acadêmicas, que me auxiliaram na coleta dos dados.

Aos preceptores do serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG por me ensinarem a arte da Reumatologia.

A minha esposa, Marcela Mendonça, sempre presente, agradeço à amizade e o carinho.

As minhas filhas Maria e Carolina, agradeço todo o amor.

RESUMO

Introdução: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença polimórfica com ampla variabilidade fenotípica de apresentação. O comprometimento cutâneo no LES é bastante comum, ocorrendo em 70 a 80% dos pacientes durante a evolução da doença e precede o diagnóstico de LES em 20–25% dos casos. **Objetivos:** Avaliar a prevalência e as características das manifestações clínicas e imunológicas nos pacientes com LES e a possível associação das manifestações mucocutâneas com outras manifestações clínicas e imunológicas. **Pacientes e métodos:** Estudo transversal descritivo, no qual foram incluídos 101 pacientes atendidos nos ambulatórios de LES, classificados com LES segundo critérios de classificação SLICC 2012. **Resultados:** A maioria, 87,13% eram mulheres e 12,87% eram homens. A idade variou entre 19 e 58 anos, com média de 36,68 anos (DP 9,8). Houve um predomínio de pacientes brancos 41,58 %, seguido de pardos 40,59%, negros 16,83% e indígena 0,99%. O tempo médio de evolução da doença, no momento da avaliação, foi de 132,9 meses (máximo 321, mínimo 24, DP 74,44). Manifestações mucocutâneas estiveram presentes em 36,63% dos pacientes, sendo lesões similares a forma discoide, na pele glabra e couro cabeludo, as mais comuns 16,83%. Manifestação osteoarticular esteve presente em 26,73%. Comprometimento renal foi observado em 24,75% sendo que todos apresentaram proteinúria. Manifestações hematológicas foram vistas em 19,8%, a maioria destes apresentava linfopenia. Anti-DNA nativo positivo foi encontrado em 16,83% e o mesmo número de pacientes apresentou C3 e C4 baixos. A maioria dos pacientes apresentava doença inativa ou atividade leve no momento da avaliação. Manifestação cutânea em geral apresentou associação significativa com níveis séricos reduzidos de C3 ($p < 0,001$) e C4 ($p = 0,002$), não houve associação estatisticamente significativa de lesões específicas de LE com outras manifestações sistêmicas. **Conclusão:** No estudo realizado as manifestações mucocutâneas foram as mais prevalentes seguidas de manifestações osteoarticulares, renais e hematológicas. Manifestação cutânea em geral apresentou associação significativa com níveis séricos reduzidos de C3 e C4. Não houve associação de manifestações mucocutâneas com outras manifestações clínicas sistêmicas.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico; prevalência; mucocutânea.

ABSTRACT

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune inflammatory disease, characterized by a polymorphic disease with wide phenotypic variability of presentation. Cutaneous involvement (CLE) occurs in up to 70% of patients with SLE and precedes the diagnosis of SLE in 20–25% of cases. **Objectives:** Investigated the prevalence, spectrum and associations of mucocutaneous manifestations and others clinical and immunological systemic manifestations of SLE.

Patients and methods: A cross-sectional study with 101 patients treated at the outpatient facility. Patients with LES features were classified according to the criteria established by the SLICC 2012. **Results:** 87.13% of the patients were women and 18.87% were men. The participants' age ranged between 19 and 58 years old, with an average consisting of 33.68 years old (SD 9.8). The majority of the patients were white (41.58%), followed by brown people (40.59%), black (16.83%) and indigenous people, (0.99%). The average evolution time of the disease was 132.9 months (maximum 321, minimum 24 SD 74.44). Mucocutaneous manifestations were present in (36.63%) of the patients, with the discoid form being the most common (16.83%). The osteoarticular manifestation was present in (26.73%) of the patients while (19.8%) of the patients presented with hematological manifestations. Lymphopenia was present in (10.89%) of cases. Renal impairment was observed in (24.75%) of the patients and all of whom had proteinuria. Positive native anti-DNA was found in (16.83%) and the same number of patients had consumption of C3 and C4. The majority of the patients had the disease in the inactive or light form activity. Significate associations of mucocutaneous manifestations with low C3 ($p < 0,001$) and C4 ($p = 0,002$), was found. **Conclusion:** In this study mucocutaneous manifestations were more prevalent, followed by osteoarticular, renal and hematological manifestations. Significate associations of mucocutaneous manifestations with low C3 and C4 were found. Was not found association of mucocutaneous manifestations and others clinical systemic manifestations of SLE.

Key words: Systemic lupus erythematosus; prevalence; mucocutaneous.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação de nefrite lúpica-----	6
Quadro 2 – Classificação do lúpus neuropsiquiátrico pela ACR-----	10
Quadro 3 – Classificação das lesões cutâneas de Gilliam e Sontheimer-----	13
Quadro 4 – Classificação das formas de LEC por Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T “classificação de Duesseldorf” -----	14
Quadro 5 – Classificação de Dan Lipsker para as lesões cutâneas-----	15
Quadro 6 – Critérios SLICC em 2012 para a classificação de LES-----	16
Quadro 7 – Critérios de Camisa e Sharma para o diagnóstico de LE bolhoso-----	20
Quadro 8 – Relação entre atividade de doença e SLEDAI 2K-----	24
Quadro 9 – Recomendações para o tratamento do LES, EULAR 2019-----	28-29
Quadro 10 – Corticosteroides tópicos, potências e formulações-----	33

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Critério de classificação para LES EULAR/ACR 2019 -----	23
Figura 2: Histograma relativo à frequência relativa da idade-----	44
Figura 3: Gráfico frequência relativa à raça-----	44
Figura 4: Frequência relativa dos critérios de classificação ao diagnóstico-----	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Exames laboratoriais e referências-----	40
Tabela 2 – Frequências das manifestações mucocutâneas no momento da avaliação---	46
Tabela 3 – Laudos dos exames histopatológicos e correlação com a hipótese clínica da classificação da lesão cutânea-----	47
Tabela 4 – Frequências das demais manifestações no momento da avaliação-----	48
Tabela 5 – Frequência do uso dos imunomoduladores/imunossupressores-----	49
Tabela 6 – Frequência do uso de outros medicamentos-----	50
Tabela 7 – Correlações entre manifestações cutâneas e outras manifestações-----	51
Tabela 8 – Correlações entre lesão subaguda e outras manifestações sistêmicas-----	51
Tabela 9 – Correlações entre alopecia não cicatricial e outras manifestações-----	51

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR – Colégio Americano de Reumatologia
AINE – Anti-inflamatório não esteroideal
Anti – Anticorpo
Anti-DNAn – Anti DNA nativo
Anti-Sm – Anticorpo anti Smith
APC – Células apresentadoras de antígeno
AVE – Acidente vascular encefálico
BAFF – Fator de ativação das células B
BLyS – Estimulador de linfócitos B
BRA – Bloqueadores de receptação da angiotensina
BSA – *Body Surface Area* (área de superfície corporal)
C1q – Fração do complemento C1q
C3 – Fração do complemento C3
C4 – Fração do complemento C4
CLASI – Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index
DHEA– Deidroepiandrosterona
DF – Distrito Federal
DM – *Diabete mellitus*
DP – Desvio padrão
EAS – Exame de sedimento urinário
ELISA – *Enzyme-linked immuno sorbent assay*
EUA – Estados Unidos da América
EULAR – *European League Against Rheumatism*
FAN – Fator antinuclear
FDA – Food and Drug Administration
FM – Faculdade de Medicina
FPS – Fator de proteção solar
GC – Glicocorticoide
GLADEL – Grupo Latino Americano de Estudo do Lúpus
GM – CSF
GN – Glomerulonefrite
HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HAP – Hipertensão arterial pulmonar
HBV – Hepatite B
HCQ – Hidroxicloroquina
HCV – Hepatite C
HEp-2 – Células de carcinoma de laringe humana
HLA – Complexo de histocompatibilidade
HUB – Hospital Universitário de Brasília
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC – Intervalo de confiança
ICAM – Moléculas de adesão
IECA – Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IFI – Imunofluorescência indireta
IFN – Interferon
IgA – Imunoglobulina A
IgM – Imunoglobulina M
IgG – Imunoglobulina G
IGRA – *Interferon gamma release assay*
IL – Interleucina
IMC – Índice de massa corpórea
LCR – Líquido cefalorraquidiano
LE – Lúpus eritematoso
LEC – Lúpus eritematoso cutâneo
LECA – Lúpus eritematoso cutâneo agudo
LECC – Lúpus eritematoso cutâneo crônico
LECSA – Lúpus eritematoso cutâneo subagudo
LED – Lúpus eritematoso discoide
LES – Lúpus eritematoso sistêmico
LNP – Lúpus neuropsiquiátrico
ME – Microscopia eletrônica
MO – Microscopia óptica
NL – Nefrite lúpica
OMERACT – *Outcome measures in rheumatology clinical trials* (Rede Internacional para Estabelecimento de Medidas nos Ensaios Clínicos Reumatológicos)
OMS – Organização Mundial de Saúde

PAAC – Pesquisa de anticorpos contra antígenos celulares

PCR – Proteína C reativa

PTT – Púrpura trombocitopênica trombótica

RR – Risco relativo

SAF – Síndrome do anticorpo antifosfolípido

SLEDAI – Systemic Lupus Disease Activity Index

SNC – Sistema nervoso central

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

TGO – Transaminase glutâmica oxalacética

TGP – Transaminase glutâmica pirúvica

TNF – Fator de necrose tumoral

TRL – Receptor *toll-like*

UnB – Universidade de Brasília

UVA – Ultravioleta A

UVB – Ultravioleta B

VCAM – Moléculas de adesão vascular

VHS – Velocidade de hemossedimentação sanguínea

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	01
1.1 REVISÃO DA LITERATURA	01
2 JUSTIFICATIVA	34
3 OBJETIVOS	35
3.1. OBJETIVO GERAL	35
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
4 PACIENTES E MÉTODOS	36
4.1 TIPO DE ESTUDO	36
4.2 DURAÇÃO DO ESTUDO	36
4.3 POPULAÇÃO ESTUDADA	36
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	36
4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	37
4.6 AVALIAÇÃO DOS PACIENTES	37
4.7 TAMANHO DA AMOSTRA	41
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	41
4.9 ÉTICA	42
5 RESULTADOS	43
5.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA	43
5.2 PERFIL CLÍNICO DOS PACIENTES	45
5.3 ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO	50
6 DISCUSSÃO	52
6.1 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES	52
6.2 PERFIL CLÍNICO LABORATORIAL DOS PACIENTES	53
6.3 ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO	54
6.4 LIMITAÇÕES	55
7 CONCLUSÃO	57
8 REFERÊNCIAS	58
ANEXOS	76
APÊNDICE	81

1 INTRODUÇÃO

1.1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1.1 Lúpus Eritematoso Sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica autoimune, caracterizada por alterações do sistema imunológico e produção de autoanticorpos, cuja etiopatogenia envolve múltiplos genes, fatores hormonais e ambientais. É uma doença polimórfica com ampla variabilidade fenotípica de apresentação, gravidade, curso clínico e evolui habitualmente com períodos de atividade e de remissão (1).

1.1.1.1 Epidemiologia

Recentes registros nos Estados Unidos da América (EUA) estimam uma incidência de 23,2 casos por 100 000 pessoas sendo, a maior do mundo, e prevalência de 241 casos por 100000 pessoas ano (2). A doença é mais comum em afro-americanos, hispânicos e asiáticos que em brancos (3). A prevalência mundial varia de 14,6 a 122 casos por 100000 habitantes (4). As incidências mais baixas são reportadas na África e Ucrânia (2). No Brasil a prevalência não é precisamente determinada, estudo realizado na cidade de Natal, detectou uma incidência anual de 8,4/100000 habitantes (5).

A doença tem predominância no sexo feminino, com frequência variável segundo a faixa etária. Entre 20 e 40 anos, a relação é de 9 a 12 mulheres para um homem, indicando um possível efeito do hormônio estrogênio. Antes da puberdade, em que o efeito desse hormônio é mínimo, a relação é de 2:1, e o mesmo ocorre nos idosos. O início da doença durante a adolescência está associado com evolução mais agressiva e desfechos mais graves do que o início mais tardio (6).

1.1.1.2 Etiopatogenia

A etiologia do LES permanece desconhecida, mas é provavelmente multifatorial com interação de fatores genéticos, hormonais e ambientais no desenvolvimento das anormalidades imunológicas que caracterizam a patogênese do LES (7).

Evidências sugerem a importância do papel da genética na patogênese do LES: 5 a 12% dos parentes de pacientes com LES desenvolvem a doença e há uma maior frequência de anticorpos anti-C1q e anticardiolipina assim como anormalidades de frações do complemento C3 (C3) e frações do complemento C4 (C4) nos familiares desses pacientes. Os gêmeos monozigóticos apresentam maior concordância da frequência de LES que os dizigóticos (8).

O meio ambiente provavelmente tem um papel na etiologia do LES, por meio dos seus efeitos sobre o sistema imune. As infecções podem intensificar respostas imunes indesejáveis (9). Cerca de 70% dos pacientes com LES apresentam ativação da doença após exposição à luz ultravioleta. Esta pode estimular queratinócitos a expressar mais RNP em suas células de superfície e a secretar mais IL-1, IL-3, IL-6, GM-CSF e TNF-alfa, que estimulam as células B a produzir mais anticorpos. A exposição à luz ultravioleta também induz apoptose dos queratinócitos, o que possibilita exposição de automoléculas no sistema imune (10).

Os hormônios possivelmente interferem na incidência e na gravidade do LES. Essa hipótese é baseada nas fortes evidências demonstradas na literatura de que o estradiol, a testosterona, a progesterona, a desidroepiandrosterona (DHEA) e a prolactina apresentam importantes funções imunorregulatórias (11). O papel etiológico dos hormônios no LES pode estar relacionado aos seus efeitos na resposta imune. O estrogênio estimula timócitos, células T CD4+ e CD8+, células B, macrófagos, a liberação de certas citocinas e a expressão do complexo de histocompatibilidade (HLA) e moléculas de adesão (VCAM e ICAM). Diferentemente, andrógenos tendem a serem imunossupressores. A progesterona suprime a proliferação de células T e aumenta o número de células CD8, enquanto a hiperprolactinemia está associada à ativação do LES (10). Apesar dos possíveis efeitos dos hormônios sexuais no LES, a expressão clínica da doença é a mesma no homem e na mulher (12).

1.1.1.3 Anormalidades Imunológicas

O LES é primariamente uma doença com deficiências na regulação do sistema imune. Essas anormalidades são secundárias à perda do mecanismo de autotolerância, portanto, pacientes com LES não toleram seus próprios autoantígenos e, conseqüentemente, desenvolvem uma resposta autoimune (13). Os mediadores do LES são os autoanticorpos e os imunocomplexos patogênicos. Os anticorpos podem estar presentes anos antes que a doença se manifeste. Os autoantígenos que são reconhecidos pelo sistema imune estão presentes principalmente na superfície das células que estão ativadas ou em processo de apoptose. Os pacientes com LES apresentam um defeito genético na apoptose, o que resulta em programação anormal da morte celular (14). Nos pacientes com LES, a fagocitose e a depuração dos imunocomplexos e das células apoptóticas são deficientes, permitindo a persistência de antígenos e imunocomplexos. As células B plasmáticas, responsáveis pela produção dos autoanticorpos, são persistentemente ativadas e induzidas ao processo de maturação pelo fator de ativação das células B (BAFF), também conhecido como estimulador de linfócitos B (BLyS) e por células T *helper*, que também são persistentemente ativadas. Os níveis séricos do BAFF estão frequentemente aumentados nesses pacientes, promovendo a formação e a sobrevivência das células B de memória e plasmócitos. Esse aumento persistente dos autoanticorpos não é controlado adequadamente pelos anticorpos anti-idiotípicos, células T reguladoras CD4⁺ ou pelas células T supressoras CD8⁺ (15). Alguns imunocomplexos, particularmente aqueles que contêm proteínas de DNA ou RNA, ativam o sistema imune inato via receptor *toll-like* 9 (TLR-9) ou TLR-7, respectivamente. Assim, as células dendríticas são ativadas e produzem interferon tipo 1 e o TNF-alfa, as células T produzem interferon-gama, IL-6 e IL-10, enquanto as células *natural killer* e T não conseguem produzir quantidades adequadas de TGF-beta. Esses padrões de citocinas favorecem a formação de autoanticorpos continuamente. Assim, tanto as imunidades inatas quanto à adaptativa conspiram para a produção contínua dos autoanticorpos (16).

1.1.1.4 Quadro Clínico LES

Existe evidência substancial que a variação geográfica pode determinar diferentes características clínicas nos pacientes com LES, incluindo frequência do envolvimento orgânico e sinais imunológicos que podem determinar o prognóstico da doença. Sinais e sintomas gerais ocorrem em qualquer fase da doença, caracterizados por adinamia, fadiga, perda de peso, diminuição de apetite, febre, poliadenopatias, mialgia e artralgia. Durante o curso da doença vários órgãos e sistemas podem ser acometidos (17).

As manifestações clínicas musculoesqueléticas são as mais frequentes. A maioria dos pacientes tem poliartralgia ou poliartrite intermitente, com sintomas que podem ser discretos ou incapacitantes. Predominam nas pequenas articulações de mãos, punhos e joelhos (18). Deformidades articulares desenvolvem-se em cerca de 10% dos indivíduos e são mais comuns nas mãos. Podem se apresentar como um quadro leve ou uma forma poliarticular, simétrica e erosiva, que se assemelha às deformidades da artrite reumatoide, conhecida como “rhusus”, ou, ainda, como um quadro não erosivo conhecido como artropatia de Jaccoud, caracterizada por frouxidão das estruturas periarticulares que afeta todas as articulações, especialmente as das mãos (19). Um quadro de miosite pode ocorrer caracterizado por fraqueza muscular e elevação da creatinofosfoquinase, acompanhada de inflamação e necrose à biopsia muscular, em 5 a 10% dos pacientes. Entretanto, a grande maioria dos pacientes tem mialgias sem miosite franca (20).

Anormalidades nos elementos formadores do sangue, da coagulação e do sistema fibrinolítico são comuns nos pacientes com LES, que podem ser ou não imunomediados. As principais manifestações são: anemia, leucopenia, trombocitopenia e síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAF). A medula óssea pode ser um alvo, e manifestações como mielofibrose, anemia aplásica e aplasia de série eritrocítica podem ocorrer (21).

Em algum período da evolução da doença, 57 a 78% dos pacientes apresentam anemia. As causas são variadas e incluem mecanismos imunes, como hemólise, hiperesplenismo, mielofibrose, mielodisplasia e anemia aplásica, e não imunes como inflamação crônica, insuficiência renal, perda de sangue, deficiência nutricional, uso de

medicamentos e infecção. As causas mais frequentes são doença crônica e deficiência de ferro, seguida por hemólise autoimune (22). Leucopenia pode estar presente em até 50% dos doentes e linfopenia em 20 a 75%, especialmente relacionadas à atividade inflamatória da doença. Outro mecanismo frequente é por efeito colateral de medicamentos imunossupressores (23). Trombocitopenia discreta (número de plaquetas entre 100.000 e 150.000/mm³) tem sido observada em 25 a 50% dos pacientes, porém, contagem inferior a 50.000/mm³ ocorre em apenas 10%. A causa principal é a destruição autoimune. Nos casos de trombocitopenia grave e refratária, deve-se suspeitar da síndrome antifosfolípido (SAF) associada (24). A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), síndrome grave caracterizada por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, disfunção do SNC, insuficiência renal e febre, pode ser uma complicação do LES em raros casos (21,22).

O envolvimento renal constitui-se ainda em um dos principais determinantes da morbimortalidade nos indivíduos com LES. Manifesta-se clinicamente em 50 a 70% dos pacientes, mas praticamente 100% deles têm doença renal à microscopia eletrônica. Em geral, as manifestações renais surgem nos primeiros 2 a 5 anos da doença, e, quando se apresentam como a manifestação inicial do LES, pioram o prognóstico desses pacientes (25). Dez a 30% dos indivíduos com glomerulonefrite lúpica, principalmente aqueles com a forma proliferativa, progridem para doença renal crônica estabelecida, com necessidade de terapia renal substitutiva (26).

A nefropatia lúpica (NL) pode ser classificada de acordo com os elementos primariamente acometidos, ou seja, os glomérulos (glomerulopatias), os túbulos (tubulopatias) e/ou o interstício (doenças tubulointersticiais e intersticiais) e os vasos sanguíneos (27). Em 2004, um grupo de patologistas, nefrologistas e reumatologistas desenvolveram uma classificação de nefrite lúpica, baseada em correlações clínico patológicas descritas no quadro 1 (28). Apesar de as diferentes classes apresentarem características histológicas, clínicas e prognósticas distintas, há uma significativa sobreposição das classes, causada, em parte, pelas variações da amostra.

Quadro 1 – Classificação histológica de nefrite lúpica – *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2003* (28)

Classe I – NL mesangial mínima	Glomérulos normais à microscopia óptica (MO), mas com depósitos imunes à imunofluorescência (IF).
Classe II – NL mesangial proliferativa	Hiper celularidade mesangial pura em qualquer grau ou expansão da matriz mesangial pela MO com depósitos imunes no mesângio. Pode haver poucos e isolados depósitos subepiteliais ou subendoteliais visíveis à IF ou à microscopia eletrônica (ME), mas não à MO.
Classe III – NL focal	Glomerulonefrite (GN) focal ativa ou inativa, segmentar ou global, endo ou extra capilar envolvendo < 50% de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais com ou sem alterações mesangiais. É ainda classificada em: A ativa; A/C ativa/crônica; C crônica inativa.
Classe IV – NL difusa	GN difusa ativa ou inativa, segmentar ou global, endo ou extra capilar envolvendo $\geq 50\%$ de todos os glomérulos, tipicamente com depósitos imunes subendoteliais com ou sem alterações mesangiais. É dividida em difusa segmentar (IV-S) na qual $\geq 50\%$ dos glomérulos envolvidos apresentam lesões segmentares (que envolvem menos da metade do tufo) e difusa global (IV-G) na qual $\geq 50\%$ dos glomérulos envolvidos apresentam lesões globais (que envolve mais que a metade do tufo). Essa classe inclui casos com depósitos difusos em alça de arame com pouca ou nenhuma proliferação glomerular. É ainda classificada em: A ativa; A/C ativa/crônica; C crônica inativa.
Classe V – NL membranosa	Depósitos imunes subepiteliais globais ou segmentares ou suas sequelas morfológicas à MO e IF ou ME, com ou sem alterações mesangiais. Pode ocorrer em combinação com as classes III ou IV.
Classe VI – esclerose avançada	Esclerose glomerular global em $\geq 90\%$ sem atividade residual.

As classes III, IV e V são as que apresentam maior repercussão clínica. A classe III é definida histologicamente pelo acometimento de menos de 50% dos glomérulos pela microscopia óptica, com envolvimento quase sempre segmentar (acomete menos de 50% do tofo glomerular). O quadro clínico é caracterizado por hematúria recorrente e proteinúria leve a moderada. A evolução é habitualmente favorável, sem sequelas importantes. No entanto, há pacientes que apresentam evolução desfavorável em consequência de surtos repetidos de inflamação aguda ou de comprometimento

glomerular progressivo ou que evoluem para forma mais grave de envolvimento renal, como a glomerulonefrite difusa. A classe IV é a forma mais comum e mais grave de acometimento renal em pacientes com LES. É definida histologicamente pelo acometimento de mais de 50% dos glomérulos pela microscopia óptica. As lesões podem ser segmentares (acometimento de menos de 50% do tofo glomerular) ou globais (acometimento de mais de 50% do tofo glomerular). Os pacientes apresentam hematúria macro ou microscópica, proteinúria (que pode ser maciça e acompanhada de síndrome nefrótica), além de cilindrúria hemática e celular. A maioria dos pacientes evolui com hipertensão arterial e, naqueles não tratados adequadamente e em tempo hábil, insuficiência renal. Em geral, os pacientes com essa manifestação renal apresentam redução significativa das frações do complemento sérico (redução principalmente de C3) e níveis séricos elevados do anticorpo anti-DNA nativo, sobretudo durante a doença ativa. A classe V é definida histologicamente por espessamento difuso da parede capilar glomerular à microscopia óptica e pela presença de depósitos imunes subepiteliais (tanto global quanto segmentar) à microscopia eletrônica e imunofluorescência. A manifestação clínica usual é a presença de proteinúria nefrótica (acima de 3,5 g/24 h), hipoproteinemia (especialmente hipoalbuminemia – albumina menor que 3 g/dL), edema e hiperlipidemia. Na apresentação do quadro, também podem ser vistos hematúria microscópica e hipertensão arterial, e a função renal, geralmente, é normal ou levemente alterada. A glomerulonefrite membranosa pode se apresentar sem nenhuma outra manifestação clínica ou sorológica de LES (28, 29, 30).

A doença tubulointersticial é comum em pacientes com nefrite lúpica e, quase sempre, é diagnosticada com a doença glomerular, sobretudo a glomerulonefrite proliferativa difusa (31).

O envolvimento da vasculatura renal é frequente e afeta negativamente o prognóstico da doença. As manifestações mais frequentes são a deposição de imunocomplexos nos vasos (que é tipicamente associada com depósitos imunes nos glomérulos), microangiopatia trombótica levando a uma síndrome semelhante à PTT, vasculite e aterosclerose. A trombose de veia renal é uma complicação rara (32). Aqueles com microangiopatia trombótica apresentam trombos glomerulares e vasculares, frequentemente em associação com os anticorpos antifosfolípidios ou anticorpos contra a enzima convertase do fator de Von Willebrand (ADAMTS13). Evoluem com alteração da função renal e, geralmente, o sedimento urinário apresenta poucas alterações. Estudo retrospectivo, que avaliou as alterações de biópsia renal de 114

indivíduos com LES e disfunção renal, detectou trombos vasculares em aproximadamente um terço das biópsias (33).

Acometimento pulmonar pode ocorrer em 50 a 70% dos pacientes com LES. Pleurite é a manifestação mais comum, o derrame é, em geral, de volume pequeno a moderado, e bilateral (34). A pneumonite aguda é incomum, ocorre em menos de 10% dos pacientes e assemelha-se a uma pneumonia, com febre, dispneia, tosse, algumas vezes com hemoptise e dor pleurítica. A radiografia de tórax mostra infiltrado pulmonar alveolar difuso, com predomínio em bases, e cerca de metade dos pacientes apresenta derrame pleural associado (35). A forma crônica intersticial caracteriza-se por quadro insidioso de tosse seca, dispneia progressiva, crepitações pulmonares basais e infiltrado pulmonar intersticial bibasal, mais bem visualizado na tomografia do tórax de alta resolução. A espirometria tem padrão restritivo, com prejuízo na difusão de monóxido de carbono (36). A hipertensão pulmonar ocorre em até 14% em avaliação inicial e 43% no seguimento clínico dos pacientes lúpicos, tem desenvolvimento insidioso e é uma importante causa de morbidade. Fenômeno de Raynaud é referido em até 75% dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) e LES (37). A síndrome do pulmão encolhido é uma situação clínica rara, descrita classicamente em portadores de LES, e raramente em portadores de outras doenças. Caracteriza-se pelo aparecimento de dispneia, dor torácica ventilatório dependente, e uma desproporção entre as alterações vistas nas provas de função pulmonar, que mostram distúrbio ventilatório restritivo, às vezes grave, e os achados radiológicos onde se evidencia apenas elevação de cúpula diafragmática uni ou bilateralmente e ausência de envolvimento parenquimatoso (38).

Embora raro como manifestação inicial da doença, o comprometimento cardíaco no LES tem sido descrito entre 50 e 89%, em vários estudos, ao longo da evolução da doença (1). Pericardite é considerada a manifestação cardíaca mais comum, precocemente observada no curso da doença, e mais frequentemente encontrada em necropsias que em estudos clínicos. Está presente em 37% dos pacientes ao ecocardiograma. Em geral, ocorre associada a outros sintomas e sinais de atividade da doença, apresentando-se como episódio agudo isolado ou recorrente (39). A miocardite manifesta clinicamente é descrita em 7 a 10% dos pacientes com lúpus, e alterações secundárias à miocardite (vasculite de pequenos vasos, miocardite focal, fibrose e necrose miocárdica) são encontradas em até 50% das necropsias (40). As alterações valvares podem se manifestar como espessamento dos folhetos, massas ou vegetações, regurgitação e, raramente, estenose. Mais da metade dos pacientes com LES, quando

avaliada por meio de ecocardiograma transesofágico, apresenta alterações valvares de pouca repercussão anatômica, funcional e clinicamente silenciosa. A frequência das vegetações conhecidas como endocardite de Libman-Sacks varia de 0 a 31%. Podem se desenvolver em qualquer lugar da superfície endocárdica, porém são mais comumente encontradas nas valvas do coração esquerdo, particularmente na superfície atrial da valva mitral (41). Diversos fatores podem estar envolvidos na doença valvar nos indivíduos com LES, sendo o preditor mais consistente a presença dos anticorpos antifosfolipídios (40). Distúrbios de condução podem ocorrer em pacientes com LES. O mais característico é o quadro de bloqueio congênito do lúpus neonatal. Em adultos, bloqueio atrioventricular e bloqueios de ramo são raros, geralmente assintomáticos ou se associam a sintomas leves (39,40).

O lúpus neuropsiquiátrico (LNP) compreende diversas síndromes neurológicas, envolvendo os sistemas nervosos central, periférico e autonômico, além de síndromes psiquiátricas e psicofuncionais. A grande variação nas frequências encontradas em populações estudadas – de 19 a 91% – deve-se à ausência de métodos diagnósticos padronizados que tenham sensibilidade e especificidade amplamente comprovadas, e evidencia a dificuldade em atribuir, na prática diária, essas manifestações à atividade da doença (42,43). De acordo com a proposta do ACR para classificação do lúpus neuropsiquiátrico, são identificadas as síndromes no quadro 2. As manifestações neuropsiquiátricas podem preceder ocorrer concomitantemente ou algum tempo após o início da doença, durante os períodos de atividade ou quando o LES se encontra inativo (42).

As manifestações neurológicas mais comuns são cefaleia, distúrbios cognitivos e psiquiátricos. A cefaleia é refratária a analgésicos narcóticos e pode ser do tipo enxaqueca ou tensional. Pode estar associada com um alto escore de atividade da doença, fenômeno de Raynaud e com a presença dos anticorpos antifosfolipídios (42).

Convulsão pode ocorrer em 10 a 20% dos pacientes, focal ou generalizada, o risco de é elevado nos pacientes com o lúpus muito ativo, doença neuropsiquiátrica prévia, presença de anticorpos anti-Sm e anticardiolipina (45).

Neuropatia periférica, presente em 10 a 15% dos pacientes, está provavelmente relacionada à vasculopatia dos vasa nervorum. É assimétrica, discreta e pode afetar um ou vários nervos (polineuropatia ou mononeurite múltipla). Predomina a neuropatia sensitiva mais do que a motora. Neuropatia autonômica também tem sido descrita em

alguns pacientes resultando em múltiplas anormalidades gastrintestinais, vesicais, cardíacas, pupilares e da transpiração (1).

Quadro 2 – Classificação do lúpus neuropsiquiátrico pela ACR e *Committee on Neuropsychiatric Lupus* (44)

I - Sistema nervoso central	Estado confusional agudo Distúrbios cognitivos Psicose Desordens de humor Desordens de ansiedade Cefaleia Doença cerebrovascular Mielopatia Desordens do movimento Síndromes desmielinizantes Convulsões Meningite asséptica
II - Sistema nervoso periférico	Neuropatia craniana Polineuropatia Plexopatia Mononeuropatia simples/múltipla Polirradiculoneuropatia inflamatória aguda (Guillain-Barré) Desordens autonômicas Miastenia gravis

Os distúrbios do movimento são raros, incluem hemibalismo, parkinsonismo e coreia, associação com anticorpos antifosfolipídios tem sido sugerida (46,47).

Estima-se que 3 a 15% dos pacientes com LES terão um acidente vascular encefálico (AVE) durante a evolução da doença. O risco é maior do que na população geral. Entre os mecanismos fisiopatológicos estão tromboembolismo, aterosclerose acelerada, inflamação vascular e estados de hipercoagulabilidade. Anticorpos antifosfolipídios, alta atividade do lúpus e doença valvar, como a endocardite de Libman-Sacks, são fatores associados com maior risco de AVE (42).

Meningite asséptica é uma condição rara, associada com hipocomplementemia e títulos altos anti-DNA nativo no líquido cefalorraquidiano (LCR). Pode ser a primeira manifestação da doença, fator responsável pelo atraso no diagnóstico do LES em alguns casos (1).

Mielite transversa ocorre em 1 a 2% dos indivíduos com LES, prevalência 1.000 vezes maior que na população geral. Associação com anticorpos antifosfolipídios tem sido identificada. O diagnóstico deve ser rápido e preciso para se evitar sequelas (45).

As disfunções cognitivas estão presentes em 20 a 80% dos pacientes, todavia, não são específicas do LES, pois podem ocorrer em indivíduos com depressão e outras doenças crônicas. São definidas como déficit significativo em qualquer ou todas as seguintes funções: atenção, habilidades executivas, memória, processamento visual-espacial, linguagem e velocidade psicomotora. A disfunção cognitiva tem sido associada com anticorpos anti-DNA/NMDAr (anticorpo contra o receptor do N-metil-D-aspartate), um subconjunto de anticorpos anti-DNA que tem reação cruzada com o NMDA, bem como com anticorpos antifosfolipídios (48,49).

Manifestações psiquiátricas foram identificadas em 63% de 43 mulheres com lúpus ativo, em estudo realizado em São Paulo. Depressão, delirium e demência foram os mais frequentes e estavam associados com disfunção cognitiva (85%) e anormalidades neurológicas (85%). Outros autores também identificaram que os pacientes com LES apresentam mais sintomas depressivos do que os indivíduos saudáveis, sendo a depressão maior a manifestação psiquiátrica mais frequente nesses indivíduos (8 a 44%) (50).

O estado confusional agudo é uma síndrome caracterizada por capacidade reduzida para se concentrar, manter ou deslocar a atenção, acompanhada de distúrbios cognitivos e/ou alterações de humor, comportamento ou afeto. Esse termo é equivalente ao termo delirium, como usado no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) e deve ser usado em vez de “síndrome cerebral orgânica” (42,44).

A psicose de origem orgânica, em virtude da doença, é bem mais frequente do que a induzida por corticosteroide. Ocorre em cerca de 2 a 11% dos pacientes, em geral, no primeiro ano da doença, e está associada a outras manifestações clínicas do lúpus. A resolução completa dos sintomas ocorre em 70% dos pacientes, e os episódios podem ser recorrentes (45). Alguns autores demonstraram associação entre psicose e depressão com os autoanticorpos antiproteína P-ribossomal (51). Os transtornos de personalidade como hipocondria e esquizofrenia, parecem ocorrer em pacientes com LES com altos escores de depressão e ansiedade (1).

As manifestações gastrointestinais ocorrem em 25 a 40% dos pacientes, sendo grande parte de queixas inespecíficas, como dor abdominal, náuseas e vômitos. Dor abdominal pode estar presente em até 30% dos pacientes (52). Ascite aguda e crônica pode ser resultante de peritonite lúpica ou de doenças associadas, como pancreatite, síndrome nefrótica, insuficiência cardíaca ou infecções. Peritonite, com ou sem ascite, identificada clinicamente em 11% dos pacientes, é subdiagnosticada (53). A enteropatia perdedora de proteínas, caracterizada por diarreia (em 50% dos casos), edema e

hipoalbuminemia, e má absorção (10%) pode ser a apresentação inicial do LES (52). O envolvimento do pâncreas ocorre em 5 a 10% dos pacientes, geralmente com aumento da amilase e quadro clínico semelhante ao observado nos indivíduos que não tem LES (54). Níveis elevados de transaminases são relatados em indivíduos com LES com uma frequência entre 15 e 55%, relacionados com atividade de doença e com vários medicamentos usados para a terapia do LES. A hepatite lúpica é rara, tem semelhanças clínicas e sorológicas com a autoimune. Biopsia hepática e análise do quadro clínico-sorológico devem ser usadas para o diagnóstico diferencial. A presença dos autoanticorpos antimúsculo liso e antimitocôndria, raros no LES, sugere o diagnóstico de hepatite autoimune (55).

O paciente com lúpus pode ter comprometimento de qualquer região do olho, e as manifestações variam desde olho seco, ceratite, esclerite, episclerite, uveíte, vasculite da retina, neurite óptica e inflamação da órbita até redução da mobilidade ocular por comprometimento de par craniano ou miosite orbitária. Ceratoconjuntivite seca (60%) pela síndrome de Sjögren e vasculite retiniana resultando em infartos que se expressam como exsudatos algodinosos (7%) são as manifestações mais comuns (56,57).

Comprometimento da orelha interna pode acontecer em 15 a 67% dos pacientes lúpicos, uni ou bilateral, manifestando-se com hipoacusia, zumbido ou vertigem. Pode se instalar de maneira abrupta (horas ou dias), com progressão rápida (dias ou semanas) ou lenta (semanas a meses) (56).

1.1.1.5 Quadro Clínico Manifestações Mucocutâneas no LES

A expressão lúpus eritematoso cutâneo (LEC) é aplicada a pacientes com lesões cutâneas independentemente de o comprometimento ser exclusivamente cutâneo ou parte de uma doença sistêmica (58). No LES as manifestações mucocutâneas correm em cerca de 85% dos pacientes, em algum momento da doença (59) e precedem o diagnóstico de LES em 20 a 25% dos casos (60).

O espectro das manifestações cutâneas que ocorrem no curso do LES é amplo e a classificação é heterogênea. Em 1981 Gilliam e Sontheimer propuseram a classificação das lesões cutâneas em LEC específica e LEC não específica, baseado nos achados

histopatológicos das biópsias de lesão cutânea. Eles definiram como lesões específicas àquelas que apresentavam dermatite de interface à histopatologia (quadro 3) (61).

Quadro 3 – Classificação das lesões cutâneas de Gilliam e Sontheimer (61)

I - Lesões histopatologicamente específicas de LEC	
1 - LEC agudo	Eritema malar Eritema maculopapuloso difuso LE bolhoso
2 - LEC subagudo	Papuloescamoso (psoriasiforme); Anular (policíclico)
3 - LEC crônico	LE discoide localizado (cabeça e pescoço) LE discoide generalizado (disseminado) LE verrucoso (ou hipertrófico) LE túmido LE profundo (paniculite lúpica) LE mucoso LE discoide-líquen plano LE pérnio (chilblain) LE discoide com envolvimento sistêmico
II - Lesões histopatologicamente inespecíficas de LE	
1 - Doença cutânea vascular	Vasculite leucocitoclástica Púrpura palpável Vasculite urticariforme Periarterite nodosa-símile
2 - Vasculopatia	Telangiectasia periungueal Livedo reticular Tromboflebite Fenômeno de Raynaud Eritromeralgia
3 - Variáveis	Alopecia (não cicatricial); eflúvio telógeno; alopecia areata; esclerodactilia, nódulos reumatoides, calcinose cutânea; lesões bolhosas inespecíficas; epidermólise bolhosa adquirida; dermatite herpetiforme LE bolhoso-símile; pênfigo eritematoso; penfigoide bolhoso; porfíria cutânea tardia; urticária; mucinose papulonodular; anetodermia/cutis laxa; acantose nigricans; eritema multiforme; úlceras de pernas; líquen simples

Posteriormente definiram as lesões pela presença de necrose e vacuolização da camada basal dos queratinócitos, espessamento da membrana basal, incontinência da pigmentação e infiltrado de linfócito na junção dermoepidérmica. Dentre as lesões chamadas específicas estão incluídas o lúpus eritematoso cutâneo agudo (LECA), lúpus

eritematoso cutâneo subagudo (LECSA) e o lúpus eritematoso cutâneo crônico (LECC) sendo localizadas, disseminadas ou generalizadas (62). Manifestações como telangiectasia periungueal, livedo reticular, vasculopatia oclusiva, fenômeno de Raynaud, vasculite leucocitoclástica a qual pode ocorrer como púrpura palpável ou vasculite urticariforme (especialmente a vasculite hipocomplementêmica) e tromboflebite são as lesões cutâneas não específicas mais frequentes no LES e estão associadas com atividade da doença, mas podem ocorrer em outras doenças (61).

Em 2004, o denominado LE tímido (LET), foi analisado e definido como uma entidade separada de LECC (63). O curso e o prognóstico nestes pacientes são geralmente mais favoráveis do que aqueles com outros subtipos de LECC e, portanto, um sistema de classificação revisado, incluindo LET como o subtipo intermitente de LEC foi proposto “classificação de Duesseldorf”, conforme descrito no quadro 4 (64). Clinicamente é caracterizado por placas únicas ou múltiplas de cor vermelho brilhante, podendo ser urticariformes ou placas lisas, violáceas brilhantes, em áreas expostas ao sol. As lesões cutâneas geralmente poupam as superfícies articulares dos dedos e axilas. As bordas são nítidas e bem delimitadas e, em alguns casos, há uma tendência para as lesões coalescer na periferia. Alguns pacientes desenvolvem lesões eritematosas anulares nas regiões malares e na parte superior das extremidades mimetizando o tipo anular de LECSA, mas não mostrando a descamação de colarinho característica deste subtipo. A fotossensibilidade é um dos sintomas mais característicos de LET. Associação com doença sistêmica parece ser rara (63,64,65).

Quadro 4 – Classificação das formas de LEC por Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T “classificação de Duesseldorf” (64)

1 – LEC agudo	Eritema malar Eritema maculopapuloso difuso
2 – LEC subagudo	Papuloescamoso (psoriasiforme) Anular (policíclico)
3 – LEC crônico	LE discoide localizado (cabeça e pescoço) LE discoide generalizado (disseminado) LE verrucoso (ou hipertrófico) LE profundo (paniculite lúpica)
4 – LEC intermitente	LE tímido

Em 2010 Dan Lipsker sugeriu uma nova classificação para as lesões cutâneas, baseada nos sinais clínicos e achados à microscopia. As lesões eram classificadas de acordo como nível do infiltrado celular e do dano tecidual na epiderme, derme e ou subcutâneo (66). Futuramente, as lesões não específicas, foram divididas em cutâneas que apontavam a presença de vasculopatia trombótica e aquelas, de forma distintiva das primeiras, que apresentavam reação neutrofílica de alto padrão (quadro 5) (67).

Quadro 5 – Classificação de Dan Lipsker para as lesões cutâneas (67)

I - Específica de LE	
1 - Dermo-epidérmica LE	Aguda Subaguda Crônica/discoide Doença vesículo bolhosa LE específica
2 - Dérmica LE	LE túmido Infiltrado linfocítico da pele de Jessner-Kanof Mucinoso eritematoso reticular (síndrome REM) Mucinoso papulonodular do LE
3 - Hipodérmico (subcutâneo) LE	Paniculite lúpica Lúpus pérnio
II - Não específica de LE	
1 - Sinais de vasculopatia trombótica	Atrofia branca-símile Púrpura acral não infiltrada Telangectasias Necrose cutânea Anetoderma Tromboflebite Livedo reticular
2 - LE cutâneo neutrofílico	LE bolhoso Dermatose neutrofílica do LE Pustulose amicrobiana de intertrigos Dermatose neutrofílica urticariforme Síndrome de Sweet Pioderma gangrenoso Vasculite urticariforme
3 - Outras de significado patogênico incerto	Nódulos reumatóides Dermatite granulomatosa intersticial Fibroma eruptivo

As manifestações mucocutâneas constituem 4 dos 17 critérios estabelecidos pelo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) em 2012 para a classificação de LES (quadro 6) (68). Os critérios clínicos de 2012 deram mais ênfase às manifestações mucocutâneas, comparado aos critérios de classificação do *American College of Rheumatology* (ACR) de 1997 (anexo 1).

Quadro 6 – Critérios estabelecidos pelo SLICC em 2012 para a classificação de LES (68)

I - Critérios clínicos	
1 - Lúpus cutâneo agudo	<i>Rash</i> malar, lúpus bolhoso, necrólise epidérmica tóxica variante de LES, <i>rash</i> maculopapular, fotossensibilidade (na ausência de dermatomiosite), lúpus cutâneo subagudo
2 - Lúpus cutâneo crônico	<i>Rash</i> discoide clássico (localizado – acima do pescoço, generalizado – acima e abaixo do pescoço), lúpus hipertrófico, paniculite lúpica, lúpus mucoso, lúpus túmido, chilblains, lúpus discoide /overlap com líquen simples
3 - Úlceras orais	Em palato, bucal, língua e úlceras nasais
4 - Alopecia	Afilamento difuso ou fragilidade capilar com cabelos quebradiços visíveis, sem áreas cicatriciais
5 - Sinovite	Envolvendo duas ou mais articulações, com edema ou derrame articular ou artralgia em duas ou mais articulações e rigidez matinal > 30 minutos
6 - Serosite	Dor pleurítica por mais de um dia ou derrame pleural ou atrito pleural, dor pericárdica típica ou efusão pericárdica ou atrito pericárdico ou eletrocardiograma com sinais de pericardite
7 - Renal	Relação entre proteína e creatinina urinárias (ou proteinúria de 24 horas) com mais de 500mg de proteína em 24 horas ou cilindros hemáticos
8 - Neurológico	Convulsão, psicose, mielite, mononeurite múltipla, neuropatia periférica ou de nervos cranianos, estado confusional agudo
9 - Anemia hemolítica	
10 - Leucopenia ou Linfopenia	< 4000/mm ³ - na ausência de outra causa < 1000/mm ³ na ausência de outra causa
11 - Trombocitopenia	< 100.000/mm ³ na ausência de outra causa
II - Critérios imunológicos	
1 - FAN positivo	>1/80
2 - Anticorpo anti-DNA positivo	ELISA: duas vezes acima o valor de referência
3 - Anti-Sm positivo	
4 - Anticorpo antifosfolípide	Anticoagulante lúpico ou VDRL falso positivo ou Anticardiolipina (IgA, IgG e IgM) ou Anti-β2 glicoproteína I (IgA, IgG e IgM)
5 - Queda de complemento	C3 baixo ou C4 baixo ou CH50 baixo
6 - Teste de Coombs direto positivo	Na ausência de anemia hemolítica

Para a classificação de LES é necessária a presença de 4 ou mais dos 11 critérios, simultaneamente ou evolutivamente, durante qualquer intervalo de tempo. É necessária também a presença de um critério clínico e um critério imunológico. É classificado também com LES se o paciente apresentar biópsia renal confirmando nefrite lúpica e

presença de FAN ou anti-DNA positivo. Tal critério apresenta uma sensibilidade de 97 e sensibilidade de 84% para o diagnóstico de LES (68).

No contexto dermatológico, o eritema malar e a fotossensibilidade não integram mais critérios separados, pois eles se sobrepõem em muitos aspectos. Um mesmo critério inclui agora tanto LECA, LECSA, assim como outras lesões agudas mais raras, antes não contempladas, enquanto outro critério separado inclui erupção discoide e os diversos subtipos de LECC mais raros, os quais também não estavam incluídos nos critérios de classificação do ACR. A alopecia não cicatricial, apesar de não ser específica para LES, está incluída nos critérios SLICC, pois obteve boa correlação nas análises estatísticas (68,69).

Dentre todas as manifestações mucocutâneas presentes no LES, as mais comuns serão escritas abaixo.

O LECA pode ser o primeiro sinal da doença, precedendo o início do LES em semanas ou meses (66). Tipicamente, os pacientes têm a forma sistêmica da doença, em atividade, e apresentam manifestações em outros órgãos. Inicia-se, na maioria das vezes, após exposição solar. Apresenta-se como *rash* malar ou eritema em “asa de borboleta”, que consiste em máculas e pápulas eritematosas, que confluem em placas, com pouca infiltração, sendo distribuídas de forma bilateral e simétrica, nas regiões malares e dorso do nariz, poupando o sulco nasolabial. São lesões de surgimento agudo e de evolução fugaz, que resolvem sem deixar cicatrizes (70). Outros tipos de lesões agudas são máculas, pápulas ou placas eritematosas, algumas vezes com tonalidade violácea, que podem apresentar leve descamação. As lesões não são pruriginosas, simulam erupção causada por medicamentos e primariamente, ocorrem em áreas expostas ao sol, como face, tórax, ombros, face extensora dos braços e dorso das mãos, regredindo sem atrofia. A histopatologia evidencia alterações vacuolares envolvendo a camada basal do queratinócito. Edema, pequenas hemorragias e infiltrado de células linfocíticas esparsas são vistos na derme superior. Nas lesões recentes e ou ativas o infiltrado inflamatório é principalmente composto por polimorfonucleares (66). À imunofluorescência mostra depósito de IgM, C3 e subclasses de IgG com predomínio de IgG3 (71).

O LECSA apresenta duas formas papulodescamativa (ou psoriasiforme) e anular policíclica (que lembra eritema polimorfo). Possui como principal característica a fotossensibilidade, sendo que 70 a 90% das lesões cutâneas se localizam em regiões foto expostas, mais especificamente no tronco superior e dorso, podendo acometer

regiões extensoras de braços. Em aproximadamente 50% dos casos estão associadas à doença sistêmica. Podem também ser induzido por pesticidas e inseticidas, metais pesados e outros elementos, tabaco, alimentos, fármacos (hidroclorotiazida, anti-histamínicos, bloqueadores de canal de cálcio, naproxeno, contraceptivos orais, estrogênios) e infecções. Na variante papulodescamativa, as lesões lembram placas psoriasiformes, em arranjo muitas vezes reticulado, na anular policíclica, ocorre progressão periférica das lesões, com eritema e fina descamação na borda (72). Ocasionalmente surgem hipopigmentação e telangiectasias no centro das lesões anulares (73). Cerca de 70% dos pacientes apresentam anticorpo antiRo/SSa, podendo ser visto sobreposição com síndrome de Sjögren (74). Os sinais na histopatologia diferem apenas no grau quando comparado com os observados no LECC discoide (LED) (75). Especificamente alterações vacuolares basais, atrofia epidermal, edema dermal e depósito superficial de mucina são usualmente mais intensos que no LED. Ao contrário hiperqueratose, atrofia pilo sebácea, tampão folicular, espessamento da membrana basal e infiltrado celular são menos proeminentes no LECSA. O padrão clássico é caracterizado por ser um infiltrado paucimune, vacuolar e dermatite de interface, mais localizado acima da derme, quando comparado ao LED (76).

O LECC pode ser classificado em LED localizado (forma mais comum de LECC) ou generalizado, profundo ou paniculite, hipertrófico ou verrucoso e chillblains lúpus (62). O LECC é mais comum em mulheres, apresentando pico de incidência na quarta e quinta década de vida.

O LED é caracterizado por lesões maculosas ou papulosas, eritematosas, bem definidas, com escamas firmes e aderentes a superfície das lesões. Comumente, em sua evolução, essas lesões tornam-se mais deprimidas e confluentes, formando placas recobertas por escamas espessas e ceratose que se estende para o interior do folículo piloso dilatado. As lesões são crônicas, persistentes e podem regredir deixando áreas cicatriciais discrômicas, telangiectasias e alopecia cicatricial. Os locais mais acometidos são couro cabeludo, pavilhão auricular, região torácica anterior e porção superior dos braços. Na face, sobrancelhas, pálpebras, nariz, regiões mentoniana e malar estão frequentemente envolvidas (66,77). As lesões discoides localizadas parecem ser marcadores para um curso mais benigno no LES, havendo menor incidência de lesões renais (78). Em menos de 20% dos casos as lesões são disseminadas (estendem para baixo do pescoço) sendo fator de risco para transformação em doença sistêmica (79). A histopatologia é caracterizada por reação liquenóide (dermatite de interface), o infiltrado

celular inflamatório padrão é dermal superficial e profundo, com significativo infiltrado perianexial. Imunofluorescência direta mostra depósito de imunoglobulina, particularmente IgG e IgM, ao longo da membrana basal em 50 a 90% dos casos (80).

Na paniculite lúpica, são acometidos face, pescoço, ombros, braços e, eventualmente quadris e regiões glúteas. Clinicamente, notam-se nódulos eritematosos subcutâneos, duros e bem definidos. A pele suprajacente pode apresentar lesões típicas de LED ou mesmo ulcerações (81). A paniculite lúpica pode preceder por anos o aparecimento de LES, mas a frequência no LES é baixa, em torno de 2% (82). À histologia, encontram-se atrofia focal da epiderme, dilatação do óstio folicular, hiperqueratose, degeneração vacuolar da junção dermoepidérmica, além de paniculite linfocítica trabecular e lobular acompanhada de infiltrado inflamatório na derme profunda e no tecido celular subcutâneo (81).

Chilblains ou lúpus pérmio é uma forma rara de lesão cutânea, caracterizada por placas e nódulos purpúricos, dolorosos, em áreas expostas ao frio, principalmente em dedos, que podem se tornar hiperqueratóticas ou ulcerar. Cerca de 20% dos indivíduos com esse quadro apresentarão a forma sistêmica do lúpus (83).

A fotossensibilidade se caracteriza pelo surgimento de máculas ou rash eritematoso difuso após exposição solar, principalmente em áreas foto expostas sendo um sinal de atividade da doença (59)

Alopecia não cicatricial é a manifestação menos específica do LES, ocorre em cerca de 45% dos pacientes em algum momento da doença. Afeta mais comumente a região temporal, principalmente no início da doença, podendo ser o primeiro sinal. Guarda íntima relação com a atividade da doença (59).

As lesões orais e nasais ocorrem em 7 a 52% dos pacientes. As úlceras localizadas no palato são bem específicas de LES. As lesões podem ser eritematosas, discoides ou ulceradas e podem coexistir (59). As primeiras são comumente indolores, frequentemente acompanhadas de edema e petéquias, estando mais localizadas no palato duro (84). As discoides são muito dolorosas, se localizam no palato duro se manifestando como lesões circulares eritematosas com centro esbranquiçado, associadas ou não a púrpuras palatinas (85). As úlceras apresentam 1 a 2 cm de diâmetro, sendo, em sua maioria, indolores, tendem a ocorrer em grupos e são superficiais, em cerca de um terço dos pacientes podem se estender até a faringe (84).

O surgimento de lesões bolhosas em pacientes com LES tem representado grande dificuldade no diagnóstico devido ao fato de diversas outras doenças bolhosas, tais

como penfigóide bolhoso e dermatite herpetiforme, terem sido relatadas concomitantemente à doença. Sob o aspecto clínico, são comumente observadas na face, no pescoço e no tronco. Camisa e Sharma propuseram os seguintes critérios para o diagnóstico de LE bolhoso conforme descritos no quadro 7.

Quadro 7 – Critérios de Camisa e Sharma para o diagnóstico de LE bolhoso (86)

Diagnóstico de LES baseado nos critérios estabelecidos pela ACR
Presença das vesículas ou bolhas em áreas expostas ao sol, porém não limitadas a esses locais
Histologia compatível com o diagnóstico de dermatite herpetiforme
Imunofluorescência indireta para anticorpos circulantes antimembrana basal negativa
Imunofluorescência direta positiva para IgG, IgM ou ambos, e positiva também para IgA na zona da membrana basal

1.1.1.6 Exames Complementares

Entre os achados laboratoriais gerais, é possível observar anemia normocrômica normocítica relacionada à doença crônica, anemia hemolítica com teste de Coombs positivo e reticulocitose, leucopenia, trombocitopenia, alterações do sedimento urinário, como proteinúria, hematúria e cilindrúria, bem como aumento das escórias renais. A velocidade de hemossedimentação (VHS) está frequentemente elevada, sobretudo nas fases agudas e, apesar de inespecífica, é muito útil para acompanhar a atividade da doença, já o mesmo não acontece com a PCR, cujo aumento pode indicar infecção (87,88).

A pesquisa do fator antinúcleo (FAN), pela técnica de imunofluorescência indireta (IFI) em células HEp-2, hoje denominado “pesquisa de anticorpos contra antígenos celulares” (PAAC) é um excelente exame de rastreamento de autoanticorpos em soro de pacientes com suspeita de doença autoimune que, ao longo das últimas décadas, foi tecnicamente modificado, de forma a conferir sensibilidade progressivamente maior. Como consequência, a pesquisa de anticorpos contra antígenos celulares passou também a apresentar menor especificidade (89). No entanto, a maior sensibilidade do teste de PAAC-IFI em HEp-2 trouxe algum prejuízo na especificidade, pois resultados reagentes são observados em amostras de alguns indivíduos sem evidência clínica ou laboratorial aparente de doença autoimune (90). Este cenário exige interpretação criteriosa dos achados sorológicos. Alguns elementos são importantes para a valorização adequada do

teste do PAAC-IFI em HEp-2. Um primeiro ponto a ser considerado é o título do PAAC-IFI em HEp-2: em geral, os pacientes autoimunes tendem a apresentar títulos moderados (1/160 e 1/320) e elevados ($\geq 1/640$), enquanto os indivíduos sadios com PAAC-IFI em HEp-2 positivo tendem a apresentar baixos títulos (1/80) (91). Entretanto, em ambas as situações pode haver exceções (92). Outro ponto importante é o padrão de fluorescência, que fornece uma indicação da identidade do(s) autoanticorpo(s) em questão e deve ser analisado com bastante cautela. Para sua caracterização será levada em consideração a experiência e expertise do observador, a capacidade de se reproduzir o padrão por parte do kit, que pode ser de diferentes fabricantes, e os parâmetros técnicos relacionados com o controle de qualidade da imunofluorescência indireta (93). Autoanticorpos contra alguns antígenos têm associação bastante específica com determinadas doenças autoimunes ou ao estado de autoimunidade em si, enquanto outros ocorrem indiscriminadamente em indivíduos autoimunes e não autoimunes. Dessa forma, determinados padrões de fluorescência são mais específicos de doença autoimune, enquanto outros ocorrem com frequência em indivíduos sadios ou em pacientes com outras enfermidades não autoimunes. O padrão de imunofluorescência do FAN indica os possíveis anticorpos presentes, desta forma tal exame deve ser complementado pela pesquisa de autoanticorpos específicos, muitos dos quais apresentam grande utilidade clínica (89).

O anti-DNA nativo, presente em 70 a 80% dos indivíduos com LES, tem importância pela sua especificidade e pelo fato de altos títulos representarem atividade de doença, principalmente renal. A presença do anticorpo anti-Sm indica especificidade para o LES, apesar de ser positivo em cerca de 30% dos casos. O anti-Ro/SS-A pode estar presente no lúpus e na síndrome de Sjögren, geralmente associado ao anti-La/SS-B. É detectado em cerca de 80% dos pacientes com LECSA e está relacionado com lúpus neonatal e bloqueio congênito em crianças nascidas de mães com esse autoanticorpo, mesmo que estas não tenham nenhuma doença evidente. Os anticorpos antiproteína P-ribossomal são marcadores específicos de LES, ocorrendo em 10 a 20% dos casos. Os anticorpos antinucleossomo são marcadores específicos do LES, têm maior sensibilidade e aparecem mais precocemente que os anticorpos anti-DNA nativo, guardam correlação com a atividade de doença, especialmente com a nefrite (94,95).

Outros anticorpos, os antifosfolípidios, são uma família de autoanticorpos – lúpus anticoagulante, anticorpos anticardiolipina e anticorpos anti-beta-2-glicoproteína-1 – dirigidos contra complexos de fosfolípidios combinados com proteínas plasmáticas

(principalmente a B2 glicoproteína I), mas seu alvo principal são proteínas catiônicas intravasculares, provocando trombozes arteriais e venosas, plaquetopenia e abortos de repetição, além de insuficiência adrenal, pré-eclâmpsia, livedo reticular, valvulopatia, entre outras. Os anticorpos antifosfolípidios podem ser encontrados em 1 a 5% dos indivíduos aparentemente normais. Em indivíduos com LES, a prevalência desses anticorpos gera em torno de 20 a 40%, no entanto, menos da metade dos pacientes tem as manifestações clínicas da SAF (94).

Os níveis de complemento sérico total, C3 e C4 estão geralmente reduzidos nas fases de atividade do LES, refletindo seu consumo na formação dos imunocomplexos, fenômeno que não é específico do LES. As flutuações nos níveis de C3 e C4 são um bom teste tanto para o diagnóstico quanto para o acompanhamento da atividade de doença. Entretanto, outras situações estão relacionadas à diminuição do complemento, como deficiências congênitas de seus componentes e estados que provoca perda de proteína sérica, como a síndrome nefrótica. Indivíduos com herança homozigótica para deficiência de componentes da via clássica – C1, C4 e C2 – têm maior risco de desenvolver LES (96,97).

1.1.1.7 Diagnóstico

O diagnóstico do LES é realizado através da interpretação de manifestações clínicas associado a dados laboratoriais, os critérios de classificação, propostos ao longo dos anos, foram desenvolvidos para classificar um grupo de pacientes com a finalidade de homogeneizar amostras para um estudo científico. Na prática tais critérios, ACR revisados em 1997, SLICC 2012 e *European League Against Rheumatism* (EULAR)/ACR 2019 (figura 1) são utilizados para auxiliar no diagnóstico.

Critérios de Entrada			
Fatores Antinucleares (FAN) com um título $\geq 1:80$ nas células HEp-2 ou um teste positivo equivalente (sempre)			
▼			
Se ausente, não classifique como LES Se houver, aplique critérios aditivos			
▼			
Critérios Aditivos			
<p>Não conte o critério se houver uma explicação mais provável que o LES. A ocorrência de um critério em pelo menos uma ocasião é o suficiente. A classificação do LES requer pelo menos um critério clínico e ≥ 10 pontos. Os critérios não precisam ocorrer simultaneamente. Dentro de cada domínio, apenas o critério ponderado mais alto é contado para a pontuação total.</p>			
Domínios e critérios clínicos	Peso	Domínios e critérios de imunologia	Peso
Constitucional		Anticorpos Antifosfolípídeos	
Febre	2	Anticorpos anti-cardiolipinas ou Anticorpos anti- $\beta 2$ GP1 ou Anticoagulante Lúpico	2
Hematológico		Proteínas de Complemento	
Leucopenia	3	C3 baixo ou C4 baixo	3
Trombocitopenia	4	C3 baixo e C4 baixo	4
Hemólise Autoimune	4		
Neuropsiquiátrico		Anticorpos específicos para LES	
Delírio	2	Anticorpo Anti-dS + DNA ou Anticorpo Anti- Smith	6
Psicose	3		
Convulsão	5		
Mucocutâneo			
Alopécia sem cicatrizes	2		
Úlceras Orais	2		
Lúpus cutâneo ou discoide subagudo	4		
Lúpus cutâneo agudo	6		
Serosa			
Derrame pleural ou pericárdico	5		
Pericardite aguda	6		
Músculo-esquelético			
Envolvimento articular	6		
Renal			
Proteiúria $>0,5g/24h$	4		
Biópsia Renal Nefrite Lúpica Classe II ou V	8		
Biópsia Renal Nefrite Lúpica Classe III ou IV	10		

Figura 1 – Critérios de classificação para LES - EULAR/ACR 2019 (98)

FAN $\geq 1/80$ é necessário como critério obrigatório de entrada, um escore ≥ 10 é suficiente para classificação de LES. Após a validação, a sensibilidade e especificidade foram de 96 e 93% respectivamente.

1.1.1.8 Avaliação de Atividade de Doença, Recaída e Remissão

Além da avaliação clínica rotineira, índices têm sido desenvolvidos especialmente para utilização em estudos longitudinais observacionais e estudos experimentais de medicamentos. Tais índices têm sido incorporados à prática clínica para avaliação objetiva e sistemática da atividade da doença, dano permanente e qualidade de vida (99). Destacam-se as recomendações da EULAR de avaliação da atividade da doença em toda consulta, utilizando-se índices validados, além da avaliação do dano permanente secundário à atividade inflamatória ou o tratamento do LES anualmente (100). Dentre os índices para avaliação da atividade da doença, o mais utilizado em estudos transversais e o *Systemic Lupus Disease Activity Index* (SLEDAI) (anexo 2). Esse instrumento inclui, em sua avaliação, parâmetros clínicos e laboratoriais, levando-se em conta o órgão acometido. Avalia a atividade da doença com relação aos últimos 10 dias. As definições de atividade da doença são classificadas conforme explicado no quadro 8. Variação de três pontos entre uma visita e outra é aceita como ativação da doença, e variações maiores ou iguais a 12 pontos significam atividade grave (101). No ano de 2000, o SLEDAI foi revisado, dando origem ao SLEDAI-2K. A modificação proposta incluía a atividade persistente de alguns parâmetros, e não a pontuação desses parâmetros apenas nos casos de início ou recorrência. Gladman e colaboradores mostraram que a persistência do eritema, das úlceras mucosas, da alopecia e da proteinúria superior a 0,5 g em 24 horas pode ser usada em trabalhos para a avaliação da atividade da doença, ao comparar o SLEDAI-2K com o SLEDAI original (102).

Quadro 8 – Relação entre atividade de doença e SLEDAI-2K (102)

Atividade de doença	Valor SLEDAI-2K
Doença inativa	0
Atividade leve	1 a 5
Atividade moderada	6 a 10
Atividade alta	11 a 19
Atividade muito alta	Maior ou igual a 20

SLEDAI = *Systemic Lupus Disease Activity Index*

1.1.1.9 Tratamento

Considerando os diversos desfechos no LES, deve haver objetivos claros quando se desenvolve um plano de tratamento para o paciente: reduzir atividade da doença e tratá-la quando ocorre (indução da remissão), prevenir as recaídas e diminuir os danos aos órgãos e sistemas, bem como as complicações da doença e do tratamento, além de manter a qualidade de vida e a capacidade funcional dos indivíduos acometidos. As medidas gerais de orientação ao paciente são tão importantes quanto o tratamento medicamentoso (103).

1.1.1.9.1 Medidas Gerais

- Educação: informar paciente e familiares sobre o que é a doença, qual sua evolução, seus riscos e os recursos disponíveis para diagnóstico e tratamento, qual a necessidade de cumprir as medidas estabelecidas pelo médico (D) (104)
- Apoio psicológico: transmitir otimismo e motivação para o tratamento, além de estimular projetos de vida. O paciente, apesar da doença, deve ser capaz de levar sua vida social, profissional e afetiva de maneira normal (D) (104)
- Atividade física: repouso nos períodos de atividade sistêmica da doença e medidas visando à melhora do condicionamento físico, estimular atividade física regular (B) (104)
- Dieta: não há evidência científica de que os alimentos possam influenciar o desencadeamento ou a evolução da doença. Recomenda-se a adoção de uma dieta balanceada, evitando-se excessos de sal, carboidratos e lipídios (D) (104)
- Evitar: tabagismo, pois está implicado na patogenia da doença cardiovascular e nas exacerbações das lesões discoides (105), além de interferir na ação da hidroxicloroquina (B) (106)
- Controle rigoroso dos fatores de risco cardiovascular, hipertensão arterial, dislipidemia, glicemia e obesidade (B) (107)
- Proteção: medidas fotoprotetoras (108).

1.1.1.9.2 Tratamento Medicamentoso

O tratamento medicamentoso deve ser individualizado para cada paciente e dependerá dos órgãos ou sistemas acometidos e da gravidade das manifestações. A doença pode ser classificada em leve, moderada e grave. A forma “leve” incluiria sintomas constitucionais, articulares, lesões mucocutâneas e pleurite sem acometimentos sistêmicos que determinem risco à vida. Considera-se doença moderada os casos com gravidade “intermediária” como miosite, pericardite e trombocitopenia leve (acima de $50000/\text{mm}^3$), enquanto os quadros graves incluiriam situações de risco à vida ou que determinem lesões permanentes de órgãos, como manifestações neurológicas, psiquiátricas, anemia hemolítica, nefrite proliferativa, miocardite, pneumonite, vasculite necrosante, pancreatite e outras. Não está recomendado o escalonamento do tratamento em pacientes clinicamente assintomáticos, baseado somente em atividade sorológica persistente ou estável (109).

Independentemente do órgão ou sistema afetado, o uso contínuo de antimaláricos até 3 mg/kg/dia de difosfato de cloroquina ou até 5 mg/kg/dia de sulfato de hidroxicloroquina é indicado com a finalidade de reduzir atividade da doença e tentar poupar o uso de corticosteroide (B) (110). A manutenção da medicação em pacientes controlados reduz a possibilidade de novo surto de atividade (A) (111). Melhora do perfil lipídico, principalmente diminuição do LDL - colesterol (B) (112) e redução do risco de trombose (D) (113) são benefícios adicionais atribuídos ao uso de antimaláricos. Além disso, não aumenta risco de infecções, seu uso é seguro na gravidez e na amamentação (hidroxicloroquina) e há evidências de aumento da sobrevida em pacientes que usam antimaláricos (110).

Além dos antimaláricos, os corticosteroides são a classe de medicamentos mais utilizada no tratamento. A dose indicada varia de acordo com a gravidade da manifestação. Em virtude dos múltiplos efeitos colaterais (catarata, osteoporose, diabetes, aterosclerose e infecção), corticosteroide deve ser utilizado na dose efetiva para o controle da atividade da doença e, assim que possível, deve haver redução gradual desta até sua suspensão (114). Nos pacientes que não conseguem atingir uma dose de manutenção menor que 7,5 mg/dia, está indicada a associação de outro medicamento (B) (88).

Entre esses, além dos antimaláricos já mencionados, indica-se metotrexato (B), azatioprina (C), ou micofenolato de mofetil (B) (115). Pulsoterapia venosa com ciclofosfamida, associada ou não com metilprednisolona, está indicada em alguns casos de nefrite (A), manifestações graves do SNC (C) ou hematológicas (C) (115).

Azatioprina é usada há mais de 40 anos em indivíduos com lúpus, em doses que variam de 1 a 2,5 mg/kg/dia, e pode demorar até 3 meses para promover efeito terapêutico. Está indicada em quadros leves a moderados e como terapêutica de manutenção após uso de ciclofosfamida (88).

Metotrexato é especialmente benéfico para sintomas constitucionais, artrite, acometimento mucocutâneo, vasculite, serosite e miosite. Atenção para os pacientes com disfunção renal, pelo maior risco de toxicidade pelo metotrexato. É teratogênico e deve ser suspenso ou substituído pelo menos 6 meses antes da concepção (88).

Estudos abertos com ciclosporina (até 2,5 mg/kg/dia) e tacrolimo indicam que há redução de atividade moderada da doença, além de poupar dose de corticosteroide. É particularmente indicado para tratamento de citopenias e em casos de nefrite e pode ser usado durante a gravidez e a amamentação (88).

Micofenolato de mofetil, 2 a 3 g/dia, é bem indicado para artrite, vasculite, alterações hematológicas, cutâneas e renais, além de algumas manifestações neuropsiquiátricas. Os eventos adversos mais comuns são diarreia, leucopenia, pancreatite (88)

Ciclofosfamida tem sido usada para o tratamento de LES grave, particularmente nefrite e doença não renal com risco de morte, desde o final da década de 1960 (116). A via oral está associada a um risco aumentado de câncer de bexiga e foi substituída pela via intravenosa em pulsoterapia para LES grave (117). É teratogênico e está contra indicado em mulheres tentando conceber, que estão grávidas ou amamentando (118). É gonadotóxica e pode causar infertilidade definitiva, e os homens não devem conceber enquanto estiverem em uso dessa medicação (119).

Os imunobiológicos são uma classe terapêutica em que os alvos são moléculas específicas que participam da patogênese do LES. O belimumabe é o primeiro medicamento para tratamento do lúpus aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em mais de 50 anos (março de 2011). É um anticorpo monoclonal recombinante, IgG, totalmente humano, que se liga com alta afinidade ao estimulador solúvel de linfócitos B (BLyS, B lymphocyte stimulator). Evita a ligação de BLyS com o seu receptor e, portanto, inibe a proliferação da célula B, a diferenciação e a secreção de imunoglobulinas. A dose recomendada é de 10 mg/kg a cada 2 semanas, nas primeiras

três doses e, subsequentemente, a cada 4 semanas. Belimumabe é aprovado para tratar pacientes com autoanticorpos positivos, com moderada a alta atividade de doença, e que não responderam a terapias convencionais. Os dados dos ensaios clínicos, de análises post-hoc e de acompanhamento de longo prazo indicam que o medicamento tem eficácia em alterações sorológicas (normalização dos níveis de complemento, negatificação do anti-DNA nativo), manifestações cutâneas e articulares, sem aumento significativo de efeitos adversos. No entanto, não induz benefício clínico rápido e muito pouco se sabe sobre a sua eficácia no tratamento de pacientes com doença renal, do SNC, cardíaca ou pulmonar. Há controvérsia em relação ao seu efeito poupador de corticosteroide, e ainda não há dados sobre a segurança na gravidez ou sobre a combinação com outras terapias biológicas (120).

Apesar de resultados negativos em ensaios clínicos randomizados, o rituximabe é frequentemente utilizado off-label, em pacientes com acometimento renal ou extra renal grave, principalmente hematológico ou neurológico, refratário aos outros imunossupressores ou em pacientes com contra indicação a estas drogas (121-125).

Em 2019 a EULAR publicou recomendações para o manejo do LES (115), tais orientações, assim como o nível de evidência e a média de concordância entre os membros que participaram da elaboração, estão descritas no quadro 9.

Quadro 9 – Recomendações para o tratamento do LES, EULAR 2019 (115)

1 - Metas do tratamento	Nível de concordância, média (DP)
1.1 - A meta terapêutica no LES deve ser remissão clínica ou menor atividade de doença possível (2b/B) e prevenção de recidivas (2b/B), mantendo a menor dose possível de glicocorticoide.	10 (0)
1.2 - Recidivas devem ser tratadas de acordo com a severidade do envolvimento orgânico (2b/C).	9,95 (0,22)
2 - Tratamentos do LES	
2.1 - Hidroxicloroquina (HCQ)	
2.1.1 - HCQ está recomendada para todos os pacientes com LES (1b/A), a não ser que esteja contra indicada, a dose não deve exceder 5mg/kg/dia (3b/C).	9,65 (1,11)
2.1.2 - Na ausência de fatores de risco de retinopatia tóxica, avaliação oftalmológica (exame de campo visual e tomografia de coerência óptica), deve ser feita antes no início do tratamento, e depois de 5 anos de tratamento, anualmente (2b/B).	9,75 (0,70)
2.2 - Glicocorticoide (GC)	
2.2.1 - GC deve ser usado em doses e vias de administração a depender da gravidade forma de comprometimento orgânico envolvido (2b/C).	9,95 (0,22)
2.2.2 - Pulsos de metilprednisolona (250 a 1000mg/dia por 3 dias) levam a um efeito terapêutico imediato e permitem o uso de baixas doses de GC oral (3b/C)	9,85 (0,36)

Continua

Continuação

1 - Metas do tratamento	Nível de concordância, média (DP)
2.2.3 - Para o tratamento crônico, GC deve ser administrado em doses < 7,5mg/dia (equivalente a prednisona) (1b/B) e, quando possível retirado.	9,65 (0,65)
2.2.4 - O pronto início de imunomoduladores pode acelerar a redução e suspensão do GC(2b/B).	9,90 (0,30)
2.3 - Terapia Imunossupressora	
2.3.1 - Nos pacientes que não respondem a HCQ (isoladamente ou em combinação com GC), adição de agentes como metotrexato (1b/B), azatioprina (2b/C) ou micofenolato deve ser considerado (2a/B).	9,85 (0,48)
2.3.2 - Imunomoduladores/imunossupressores podem ser incluídos na terapia inicial nos casos de acometimento orgânico grave (2b/C).	9,85 (0,48)
2.3.3 - Ciclofosfamida pode ser usada no caso de acometimento orgânico grave ou doença ameaçadora a vida, assim como, terapia de resgate nos pacientes que não responderam a outros imunossupressores (2b/C).	9,90 (0,30)
2.4 - Imunobiológicos	
2.4.1 - Nos pacientes com reposta inadequada ao tratamento padrão (combinação de HCQ, GC com ou sem imunossupressores) o tratamento com belimumabe deve ser considerado (1a/A).	9,20 (0,81)
2.4.2 - Na doença refratária órgão ameaçadora ou nos pacientes com intolerância ou contra indicação aos imunossupressores, rituximabe pode ser considerado (2b/C).	9,85 (0,48)
3 - Manifestações específicas	
3.1 - Manifestação cutânea	
3.1.1 - Primeira linha para tratamento inclui agentes tópicos (GC e inibidores da calcineurina) (2b/B), antimalárico (HCQ) (1a/A) e ou GC sistêmicos (4/C)	10 (0)

Conclusão

1.1.1.9.3 Tratamento das Manifestações Cutâneas

O tratamento dependerá do tipo e da extensão das lesões de pele e da gravidade das manifestações extra cutâneas. Como primeira linha, indica-se interrupção do tabagismo, proteção solar e terapia tópica com corticosteroides ou inibidores de calcineurina (115).

Na terapia sistêmica, os antimaláricos são medicamentos de primeira linha e, quando associados com medicação tópica, aproximadamente 75% dos pacientes apresentam boa resposta (126).

A exposição à radiação ultravioleta e o tabagismo são hábitos de vida relacionados ao aparecimento e à piora das lesões cutâneas em indivíduos com lúpus. Estudos têm identificado menor resposta terapêutica aos antimaláricos. Portanto, a interrupção do

tabagismo deve ser indicada de maneira enfática (127). Considerando que a radiação ultravioleta B é a principal causadora de fotossensibilidade e desencadeante das lesões cutâneas, protetores solares com fator de proteção solar (FPS) variando de 30 a 50 devem ser utilizados em quantidade generosa pela manhã e reaplicados mais de uma vez ao dia, em geral, no horário do almoço. O uso de bloqueadores solares de amplo espectro pode trazer benefício adicional, pela capacidade de proteção contra UVA em algumas lesões cutâneas, como as lesões do LECSA. Diferentes veículos podem ser utilizados, como creme, óleo, gel, álcool ou loção. Embora se possa atingir maior proteção solar com os maiores níveis de fator protetor (variam de 2 a 50), a diferença entre o bloqueio solar do fator 15 (93% de proteção) e do fator 50 é de apenas 5% (98% de proteção) (104). Os pacientes devem ser orientados sobre a importância do uso de roupas, chapéus e sombrinhas, medidas de proteção tão importantes quanto os já citados cremes (128).

Os corticosteroides tópicos são classificados em fluorados ou não fluorados. Os últimos causam mais efeitos adversos, como atrofia, despigmentação, estrias, telangiectasias, acne e foliculite e, por isso, não devem ser usados por mais de 15 dias (129). Indica-se corticosteroide de baixa potência para face e áreas de flexão. Para tronco e membros, estão indicados os de média potência. Em lesões mais hipertróficas, indicam-se os de alta potência associados ao ácido salicílico para obter efeito ceratolítico, além de poderem ser aplicados sob a forma oclusiva. Nas áreas com cabelos, indicam-se as soluções ou loções (126,129,130). As formulações e potências dos corticosteroides tópicos estão descritas no quadro 10.

Outra classe de medicação tópica é a dos inibidores da calcineurina (tacrolimo pomada 0,03 ou 0,1% e pimecrolimo creme 1%), cuja ação imunomodulatória impede a ativação de linfócitos T e a produção de citocinas (59). Os efeitos adversos mais comuns são prurido, queimação e eritema, que geralmente melhoram com a continuidade do uso. Promovem menos atrofia cutânea. Pode ser o medicamento tópico de escolha, especialmente nas lesões de face ou em crianças, situações em que apenas os corticosteroides de baixa potência podem ser usados (126). Uma revisão sistemática de 13 estudos sobre o uso dos inibidores de calcineurina tópicos, demonstrou moderada melhora, com significância estatística, em pacientes com LED, LET e LECA (131).

Outros agentes tópicos reportados são o R-salbutamol creme 0,5%, retinoides, clindamicina e inibidores da Janus Kinase (JAK). Um estudo com pacientes que apresentavam LED e outro com pacientes que apresentavam vários tipos de lesões de

LE demonstraram melhora das lesões com o uso de R-salbutamol (132). Existe uma super expressão de JAK1 na derme de pacientes com LEC, o que sugere que as formulações tópicas de inibidores da JAK possam ser benéficas (133).

Os benefícios dos antimaláricos (sulfato de hidroxicloroquina, difosfato de cloroquina) no controle da atividade da doença são demonstrados em quatro estudos controlados randomizados, cinco coortes prospectivas e três retrospectivas, e dois estudos controlados, randomizados duplo-cegos, confirmaram a melhora das manifestações cutâneas (88). Os antimaláricos são considerados a primeira linha no tratamento sistêmico das lesões cutâneas desde 1950, com taxas de resposta entre 75 e 95% (126). Em publicações recentes, os autores têm chamado atenção para a importância de monitoramento da concentração sérica da hidroxicloroquina como uma estratégia para compreender melhor a refratariedade a essa terapêutica. Estudo multicêntrico prospectivo francês identificou, em 300 pacientes com diferentes tipos de lúpus cutâneo, que a mediana da concentração sérica de hidroxicloroquina era significativamente mais alta naqueles com remissão completa do quadro cutâneo quando comparados com os de remissão parcial e aqueles com falha terapêutica (134). Alguns autores têm demonstrado que o tabagismo aumentaria o risco de lúpus discoide e que poderia diminuir a eficácia da hidroxicloroquina e da cloroquina no tratamento. Merece atenção a recente metanálise em que foram analisados 10 estudos e 1.398 pacientes com LEC, em que a proporção de pacientes que responderam aos antimaláricos foi duas vezes menor nos tabagistas (135).

Pacientes com doença sistêmica grave associada ao quadro cutâneo necessitam de tratamento com GC, podendo ser utilizada a prednisona oral ou a pulsoterapia com metilprednisolona. Entretanto, na ausência de doença sistêmica e por causa de seus efeitos colaterais potenciais, é preferível o uso de antimaláricos, ou imunossupressores nos casos de lesões cutâneas eritematosas ou discoides mais persistentes, que requerem altas doses de CE, ou lesões que recorram ao se diminuir a dose destes (115). Nos indivíduos em que persistirem lesões cutâneas ativas, refratárias ao esquema terapêutico anterior, ou que tenham desenvolvido eventos adversos, indica-se a associação ou substituição por imunossupressores ou pelos imunomoduladores.

Entre os imunossupressores, o metotrexato tem se mostrado eficaz em diferentes subtipos de lúpus cutâneo, especialmente o subagudo e o discoide. A dose varia de 7,5 a 25 mg/semana via oral ou intramuscular, e os eventos adversos são náuseas, mielotoxicidade, hepatotoxicidade e, raramente, pneumonite intersticial (88). O estudo

controlado de Carneiro e Sato, prospectivo (6 meses), randomizado, duplo-cego, com 41 pacientes com LES em moderada atividade, demonstrou que a maior proporção de pacientes usando o metotrexato, quando comparados com placebo, reduziu o índice de atividade e dose de GC, especialmente os com artrite e lesões cutâneas (136).

O micofenolato de mofetil, como adjuvante de outras terapias, foi avaliado em um estudo retrospectivo em 2011 com 24 pacientes que apresentavam manifestações cutâneas refratárias variadas, todos os pacientes demonstraram melhora e 62% alcançaram resolução completa das lesões. Diarreia, náuseas, pancreatite, infecções e leucopenia são efeitos colaterais possíveis. Assim como o metotrexato, ele é teratogênico e não deve ser usado na amamentação (137).

Entre os imunomoduladores, a talidomida na dose de 100 a 200 mg/dia com redução progressiva tem mostrado excelentes resultados para LEC grave, como o LCC, em pequenas séries de casos. Deve ser indicada somente para indivíduos do sexo masculino ou para mulheres sem qualquer risco de gravidez, ou seja, na pós-menopausa ou com anticoncepção definitiva, pois tem efeito teratogênico. Sonolência e neuropatia periférica são os principais efeitos colaterais da medicação (138,139). Em recente metanálise, a taxa de resposta à talidomida foi de 90% (IC 95%, 85 a 94), com índices de resposta similares entre os diferentes subtipos de lúpus cutâneo grave. A taxa de suspensão da medicação relacionada a eventos adversos foi de 24% (IC 95%, 14 a 35) (140).

A dapsona (50 a 100 mg/dia) é uma sulfona que inibe a enzima síntese do ácido fólico, indicada principalmente para lúpus cutâneo bolhoso. Estudo recente de revisão, identificou mais de 90% de eficácia para lúpus bolhoso (141). Anemia hemolítica é o efeito colateral mais comum, entretanto, pode provocar erupção cutânea, toxicidade renal e hepática (142).

Quanto aos imunobiológicos, em um estudo com cinco pacientes com LES e lesões cutâneas refratárias, após 16 semanas de uso do belimumabe e terapias convencionais, todos melhoraram em 8 a 12 semanas. Houve redução do SLEDAI e da dose da prednisona (143). Um estudo retrospectivo analisou 188 pacientes com LES em atividade de 11 coortes italianas, 62 pacientes tinham lesões cutâneas, incluindo 48 com lesões refratárias a outros medicamentos. Houve melhora do *Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index* (CLASI) após 6, 12 e 18 meses de seguimento (144).

O rituximabe foi avaliado em uma revisão sistemática que avaliou eficácia e segurança em pacientes com LES sem acometimento renal, foram incluídos sete estudos nos quais

manifestações mucocutâneas foram analisadas, sendo encontrada resposta parcial ou completa com taxas de 33 a 71% (145). Em um estudo retrospectivo com 50 pacientes com LES (21 LECA, 6 LECSA, 10 LECC, 11 manifestações não específicas, incluindo 2 com LECA e LECC concomitantemente) foi notado melhora em 76% dos pacientes aos 6 meses e 61% dos pacientes mantiveram a resposta com 12 meses. Resposta completa foi vista em 2/6 (33%) com LECSA aos 6 e 12 meses e 5/12 (42%) e 5/11 (45%) com LECC aos 6 meses e 12 meses respectivamente, 15 pacientes (30%) necessitaram de uma dose futura de rituximabe com 12 meses devido ao envolvimento cutâneo (146).

Novos imunobiológicos estão em estudo para tratamento das diversas formas de LEC. O anifrolumabe, um anticorpo monoclonal IgG1 kappa contra a subunidade 1 do receptor do interferon tipo 1, em uma análise post-hoc de fase IIb comparando o medicamento ao placebo, demonstrou significativa melhora do envolvimento cutâneo no subgrupo de pacientes que apresentavam alta expressão de interferon (147). O Baricitinibe um inibidor seletivo e reversível de JAK1 e JAK2 que bloqueia interferon tipo I, e conseqüentemente a sinalização de IL-21 e IL-6, tem demonstrado significativa melhora nas lesões de pele em pacientes com lúpus chilblain familiar e mutação TREX1 (148) e completa remissão do *rash* papuloescamoso refratário em pacientes com LES (149).

Quadro 10 – Corticosteroides tópicos, potências e formulações (150)

Medicamento	Potência	Formulação
Acetonida de hidrocortisona	Baixa	Creme, pomada ou loção a 1,0%
Valerato de betametasona	Média	Creme a 0,1%
Valerato de hidrocortisona		Creme ou pomada a 0,2%
Acetonida de triancinolona		Creme, pomada ou loção a 0,1%
Dipropionato de betametasona	Alta	Creme ou pomada a 0,025%
Valerato de betametasona		Pomada a 0,1%
Acetonida de fluocinolona		Creme a 0,2%
Propionato de clobetasol	Muito alta	Creme ou pomada a 0,05%
Propionato de halobetasol		Creme ou pomada a 0,05%

2 JUSTIFICATIVA

Há poucos estudos na literatura associando manifestações mucocutâneas com as demais manifestações sistêmicas no LES. Como as manifestações mucocutâneas são acessíveis ao exame clínico direto, estas poderão predizer alguma manifestação sistêmica, que necessite de exames complementares para serem notadas, facilitando o tratamento precoce com objetivo de evitar complicações graves.

3 OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a prevalência e as características das manifestações clínicas e imunológicas (C3, C4 e anti-DNA nativo) nos pacientes com LES, acompanhados em um centro de referência para a doença, no Distrito Federal.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Associar às manifestações mucocutâneas em geral, específicas e inespecíficas, com outras manifestações sistêmicas, principalmente osteoarticulares, renais e hematológicas, ou manifestações imunológicas (C3 e ou C4 reduzidos, anti-DNA nativo positivo).
- Avaliar se uma manifestação mucocutânea específica está associada a um acometimento sistêmico, principalmente osteoarticular, renal e hematológico, ou manifestação imunológica (C3 e ou C4 reduzidos, anti-DNA nativo positivo).

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Realizou-se um estudo transversal descritivo, no qual foram incluídos consecutivamente pacientes atendidos nos ambulatórios de Reumatologia do HUB – UnB.

4.2 DURAÇÃO DO ESTUDO

Os pacientes foram avaliados de setembro de 2018 a agosto de 2019.

4.3 POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram incluídos pacientes com diagnóstico LES (classificados com LES segundo critérios de classificação do SLICC 2012), acompanhados nos ambulatórios de Reumatologia do HUB.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade maior que 18 anos;
- Capacidade de preencher o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE - Apêndice B);
- Diagnóstico de LES, em uso ou não de qualquer medicação imunossupressora, que são acompanhados nos ambulatórios de Reumatologia do HUB.

- Apresentar os seguintes exames no momento da avaliação: hemograma, VHS, PCR, uréia, creatinina, TGO, TGP, albumina, glicemia, C3, C4, anti-DNA nativo, EAS, proteinúria de 24 horas ou, relação creatinina/proteína urinária.

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Gravidez;
- Diagnóstico concomitante de outras doenças autoimunes estabelecido previamente (outras doenças reumatológicas imunomediadas, hepatite autoimune, vitiligo);
- Diagnóstico de doença infecciosa crônica (viral, bacteriana ou outra), incluindo infecção pelo vírus da HBV, HCV e HIV;
- Incapacidade de compreender e preencher o TCLE.

4.6 AVALIAÇÃO DOS PACIENTES

Amostra de conveniência dos pacientes acompanhados nos ambulatórios de Reumatologia do HUB, no período de setembro de 2018 a agosto de 2019. Para cumprir com os objetivos, todos os pacientes passaram por avaliação, pelo mesmo observador, por meio de ficha clínica padronizada (apêndice A) que incluiu a coleta de dados de características gerais, avaliação clínica e exames complementares apresentados durante a consulta. Os pacientes que apresentaram manifestações mucocutâneas foram avaliados também por uma mesma Dermatologista do HUB. Aqueles que, ao exame clínico, não foram possíveis de classificar o tipo da lesão cutânea, de acordo com a “classificação de Duesseldorf”, foram submetidos à biópsia de lesão cutânea para realização de exame histopatológico. A atividade de doença foi medida através do SLEDAI-2K, conforme descrito no quadro 8.

4.6.1 Características Gerais

Na avaliação dos pacientes, foram coletados inicialmente dados de identificação da paciente e características gerais, tais como idade, sexo e etnia.

4.6.1.1 Idade

Registro da idade em anos no momento da avaliação do estudo, com base na data de nascimento fornecida e conferida no prontuário da paciente.

4.6.1.2 Sexo

Os pacientes foram classificados em sexo masculino e feminino.

4.6.1.3 Etnia

Pacientes foram questionados sobre sua etnia e divididos em cor branca, negra, parda e amarela, conforme avaliação utilizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

4.6.2 Avaliação Clínica

Todos os pacientes foram avaliados pelo pesquisador principal, os dados gerais, manifestações clínicas, alterações laboratoriais e medicamentos utilizados foram registrados no momento da consulta e transcritos para a ficha padronizada. Os pacientes

que apresentaram manifestações mucocutâneas foram avaliados também por um membro da equipe de Dermatologia do HUB. Aqueles que, ao exame clínico, não foram possíveis de classificar o tipo da lesão cutânea, de acordo com a “classificação de Duesseldorf”, foram submetidos à biópsia da lesão para realização de exame histopatológico no laboratório de patologia do HUB.

4.6.2.1 Dados da História Clínica e Exame Físico

Registraram-se as manifestações clínicas cutâneas, articulares, hematológicas, renais, neurológicas, cardiovasculares, pulmonares, gastrointestinais, visuais e auditivas, presentes naquele momento, assim como peso e estatura.

4.6.2.2 Dados do Estilo de Vida

Registrou-se sobre a realização de atividade física e frequência, uso de álcool e tabagismo.

4.6.2.3 Dados dos Exames Laboratoriais

Registraram-se e analisaram-se, de acordo com os valores de referência, os seguintes exames laboratoriais demonstrados na tabela 1.

Tabela 1 - Exames laboratoriais e referências

Exame laboratorial	Referência
Hemoglobina	11,7 – 15,7g/dl
Global de leucócitos	$\geq 3000/\text{mm}^3$
Linfócitos	$\geq 1000/\text{mm}^3$
Plaquetas	$\geq 100000/\text{mm}^3$
Velocidade de hemossedimentação sanguínea	$\leq 20\text{mm}/1^{\text{a}} \text{ h}$
Proteína C reativa	$< 0,5 \text{ mg/dl}$
Ureia	13 – 43 mg/dl
Creatinina	0,5 – 0,9 mg/dl
Transaminase glutâmica oxalacética	$< 32 \text{ U/L}$
Transaminase glutâmica pirúvica	$< 33 \text{ U/L}$
Albumina	3,5 – 5,2 g/dl
Glicemia	$\leq 99 \text{ mg/dl}$
Fração do complemento C3	79 – 152 mg/dl
Fração do complemento C4	16 – 38 mg/dl
*Anti-DNA nativo	Não reagente
Exame de sedimento urinário	Ausência de hemácias, proteínas, leucócitos, nitrito e cilindros
Proteinúria de 24 horas	$\leq 500 \text{ mg}$
Relação creatinina/proteína urinária	$\leq 0,5\text{g/dl}$

Valores de referência do laboratório do HUB, exceto *exame realizado em laboratório externo

4.6.2.4 Dados dos Medicamentos Utilizados

Registrou-se o uso de qualquer medicamento, imunossupressor ou não, que estava sendo utilizados naquele momento.

4.6.2.5 Dados Sobre Proteção Solar

Registrou-se o uso e frequência de filtro de proteção solar, assim como o uso regular ou irregular do mesmo.

4.6.2.6 Dados Sobre as Biópsias

Registraram-se os achados histopatológicos da lesão de nove pacientes de acordo com o laudo emitido pelo patologista, conforme descrito na tabela 3.

4.7 TAMANHO DA AMOSTRA

Foram avaliados 101 pacientes, classificados com LES de acordo com os critérios de classificação SLICC 2012.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises descritivas das variáveis sexo (masculino e feminino), raça (branco, mestiço, negro e indígena), manifestações clínicas e laboratoriais, uso atual de medicamentos, uso de protetor solar, tabagismo, sedentarismo e obesidade, foram realizadas pelo número absoluto e relativo seguido do cálculo dos intervalos de confiança, já para idade e tempo de evolução da doença foram utilizados quartis, medianas, média e calculado o desvio padrão.

Para os testes de associação realizados utilizou-se o teste qui-quadrado de independência e teste exato de Fisher para independência. O nível de significância considerado foi de $= 0,05$ (5%), ou seja, os testes que apresentaram p-valor menor que esse valor, permitiu-se concluir ao nível de significância de 5%, que existiu associação entre as duas variáveis envolvidas no teste.

4.9 ÉTICA

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da FM-UnB - número de homologação CAAE: 81894717.2.0000.5558 (anexo 3), de acordo com a declaração de Helsinque e sua atualização 2013. Todos os pacientes foram incluídos após a assinatura do TCLE.

Declaro não haver conflitos de interesse no presente estudo.

5 RESULTADOS

5.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

5.1.1 Tamanho da População Estudada

Foram avaliados 101 pacientes classificados com LES de acordo com os critérios classificatórios SLICC de 2012.

5.1.2 Sexo

Nos pacientes com LES, 88 (87,13%) eram mulheres e 13 (12,87%) eram homens.

5.1.3 Idade

A idade variou entre 19 e 58 anos, com média de 36,68 (DP 9,8). A figura 2 ilustra a frequência relativa da idade no momento da avaliação.

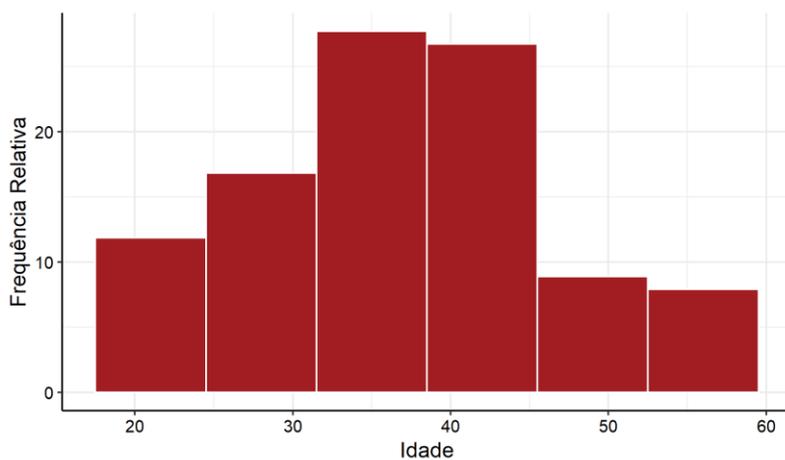


Figura 2 – Histograma relativo à frequência relativa da idade

5.1.4 Etnia

Houve um predomínio de pacientes brancos 42 (41,58 %), seguido de pardos 41 (40,59%), negros 17 (16,83%) e indígena 1 (0,99%). A figura 3 ilustra a frequência das etnias.

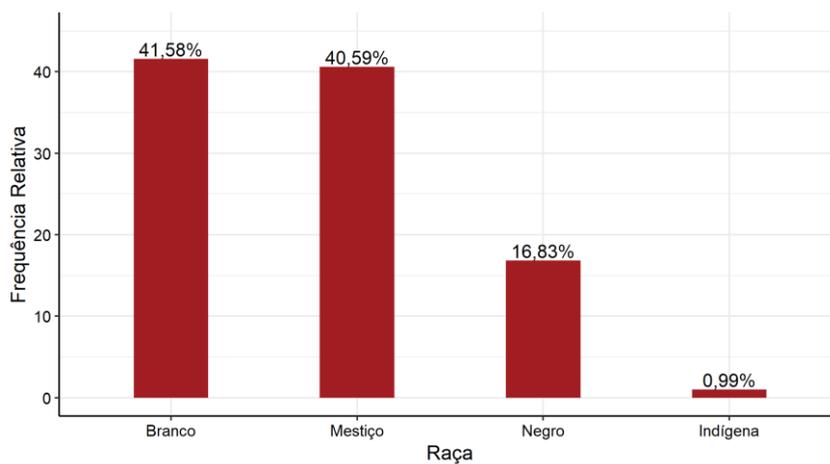


Figura 3 – Gráfico frequência relativa à raça

5.2 PERFIL CLÍNICO DOS PACIENTES

5.2.1 Tempo de Evolução (meses)

O tempo médio de evolução da doença, no momento da avaliação, foi de 132,9 meses (máximo 321, mínimo 24 meses, DP 74,44).

5.2.2 Critérios de Classificação ao Diagnóstico

O critério de classificatório mais frequente foi FAN positivo, percebido em 99,01% dos pacientes, seguido pela artrite, presente em 80,2% deles. O terceiro critério mais frequente foi anticorpo anti-DNA nativo, apresentado por 64,36% dos indivíduos estudados. A manifestação cutânea mais comum foi o lúpus cutâneo agudo presente em 60,4% dos pacientes. Os dados foram extraídos do prontuário médico para classificação dos pacientes. A figura 4 mostra a frequência de todas as manifestações ao diagnóstico.

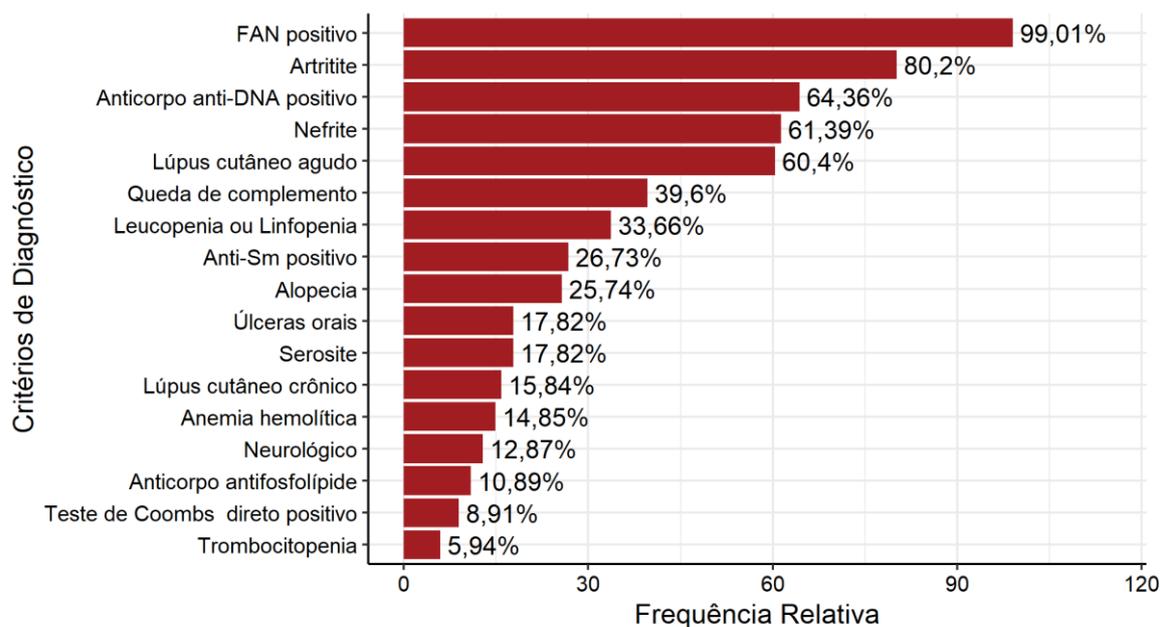


Figura 4 - Frequência relativa dos critérios de classificação ao diagnóstico

5.2.3 Prevalência da Manifestação Mucocutânea no Momento da Avaliação

Manifestação mucocutânea esteve presente em 36,63% dos pacientes no momento da avaliação. Lesões maculopapulosas eritematosas, com bordas bem definidas, deprimidas, com escamas firmes e aderentes a superfície das lesões, semelhantes à forma discoide, na pele glabra e em couro cabeludo levando a alopecia cicatricial foram as mais comuns 16,83%, destes 11,88% apresentavam lesões ativas e 4,95% lesões residuais. Alopecia não cicatricial esteve presente em 9,9% (manifestação não específica mais prevalente). Em sequência foram encontrados *rash* malar 7,92%, lesões semelhantes ao subagudo 5,94% (todos na forma anular policíclica), fotossensibilidade 4,95%, lesão mucosa 2,97% e vasculite cutânea 0,99%. A tabela 2 mostra a frequência das manifestações mucocutâneas no momento da avaliação.

Tabela 2 – Frequência manifestações mucocutâneas no momento da avaliação

Manifestação	Absoluta	Relativa %	Intervalar
Lesão discoide ativa	12	11,88	[6,29;19,83]
Lesão discoide residual	5	4,95	[1,63;11;18]
Alopecia não cicatricial	10	9,9	[4,85;17,46]
<i>Rash</i> malar	8	7,92	[3,48;15,01]
Lesão subaguda	6	5,94	[2,21;12,48]
Fotossensibilidade	5	4,95	[1,63;11;18]
Lesão mucosa	3	2,97	[0,61;8,44]
Vasculite cutânea	1	0,99	[0,03;5,39]

5.2.3.1 Achados ao exame histopatológico

Foram realizadas biópsias de lesão cutânea em 9 pacientes. Em todas as amostras foram realizadas pesquisas de parasitas e fungos, sendo negativas em 100% dos casos. Houve concordância da hipótese clínica com o achado à histopatologia em 6 (66,66%) dos pacientes submetidos a biópsia. A tabela 3 mostra a hipótese clínica do tipo de lesão cutânea ao exame físico e os achados ao exame histopatológico.

Tabela 3 - Achados ao exame histopatológico e correlação com a hipótese clínica

Paciente	Hipótese	Local da biópsia	Achado histopatológico a microscopia
1	Lesão discoide residual X Paniculite	Lesão MIE e MID	Paniculite septal, em resolução. Foliculite crônica, inespecífica
2	Lesão discoide residual X Hanseníase	Lesão MID	Aspecto histológico habitual
3	Lesão discoide ativa X Vasculite	Lesão MIE	Dermatite superficial linfocitária perivascular com hemólise focal e alteração de parede vascular. Os achados não são específicos, porém, favorecem a hipótese clínica de vasculite
4	Lesão discoide ativa	Lesão em couro cabeludo	Mucinose cutânea. Nota: Presente padrão morfológico pode ser encontrado no lúpus eritematoso sistêmico
5	Lesão subaguda	Lesão MSD	Dermatite vacuolar de interface, com acometimento pilar
6	Lesão discoide ativa	Lesão face (malar esquerda)	Dermatite vacuolar de interface consistente com Lúpus Eritematoso
7	Líquen crônico	Lesão MSD	Dermatite urticariforme
8	Lesão discoide ativa X Lesão subaguda	Lesão face (malar direita)	Dermatite vacuolar de interface, sugestivo de lesão subaguda.
9	Vasculite	Lesão MID	Vasculite urticariforme.

MSD = membro superior direito; MSE = membro superior esquerdo; MID = membro inferior direito; MIE = membro inferior esquerdo

5.2.4 Prevalência das Demais Manifestações Clínicas e Imunológicas no Momento da Avaliação

Dentre as demais manifestações clínicas, a osteoarticular foi a mais prevalente 26,73%, sendo a artralgia a forma mais comum. Em sequência doença renal 24,75%, todos estes apresentavam proteinúria. Comprometimento hematológico esteve presente em 19,8%, a linfopenia foi a manifestação hematológica mais presente 10,89% dos pacientes. Em relação às alterações imunológicas 32,67% dos pacientes apresentavam anti-DNA nativo elevado ou C3 e ou C4 baixos, o anti-DNA nativo positivo foi encontrado em 16,83% e o mesmo número de pacientes apresentou valores baixos de C3 e C4. A Tabela 4 mostra a frequência das manifestações clínicas e imunológicas no momento da avaliação.

Tabela 4 - Frequência das demais manifestações no momento da avaliação

Manifestação	Absoluta	Relativa %	Intervalar %
Osteoarticular	27	26,73	[18,41;36,46]
Artralgia	17	16,83	[10,12;25,58]
Artrite	5	4,95	[1,63;11,18]
Jaccoud	3	2,97	[0,61;8,44]
Osteonecrose	2	1,98	[0,24;6,97]
Hematológica	20	19,8	[12,54;28,91]
Linfopenia	11	10,89	[5,56;18,65]
Anemia crônica	6	5,94	[2,21;12,48]
Leucopenia	5	4,95	[1,63;11,18]
Anemia hemolítica	1	0,99	[0,03;5,39]
Manifestação renal	25	24,75	[16,7;34,33]
Proteinúria	25	24,75	[16,7;34,33]
Hematúria	5	4,95	[1,63;11,18]
Piúria	4	3,96	[1,09;9,83]
Cilindros	1	0,99	[0,03;5,39]
Pulmonar	2	1,98	[0,24;6,97]
HAP	2	1,98	[0,24;6,97]
SNC	1	0,99	[0,03;5,39]
Disfunção cognitiva	1	0,99	[0,03;5,39]
Ocular	1	0,99	[0,03;5,39]
Imunológicas	33	32,67	[23,67;42,72]
Anti-DNA elevado	17	16,83	[10,12;25,58]
C3 baixo	17	16,83	[10,12;25,58]
C4 baixo	17	16,83	[10,12;25,58]

HAP = hipertensão arterial pulmonar; SNC = sistema nervoso central; C3 = fração C3 do complemento; C4 = fração C4 do complemento

5.2.5 Hábitos de Vida

Dos 101 pacientes, 4 eram tabagistas (3,96%), 63 eram sedentários (62,38%), 23 apresentavam sobrepeso (22,77%) e 20 eram obesos (19,8%).

5.2.6 Atividade de Doença

Dos 101 pacientes estudados, 54,46% apresentavam atividade leve, 32,67% estavam inativos, 7,92% atividade moderada, 3,96% atividade alta e 0,99% apresentavam atividade muito alta.

5.2.7 Uso de Medicamentos

Todos os 101 pacientes utilizavam pelo menos um tipo de medicamento.

5.2.7.1 Uso de Imunomoduladores e Imunossuppressores

Dos 101 pacientes avaliados, 97,02% estavam em uso de imunossupressor ou imunomodulador. Os antimaláricos foram os mais utilizados, seguidos pelos corticosteroides, micofenolato de mofetil e azatioprina. As doses utilizadas não foram registradas. A tabela 5 discrimina a frequência do uso destes medicamentos.

Tabela 5- Frequência do uso dos imunomoduladores e imunossuppressores

Medicamento	Absoluto	Relativo %	Intervalar %
Imunomodulador/imunossupressor	98	97,03	[91,51;99,38]
Imunomodulador (antimalárico)	77	76,24	[66,74;84,14]
Prednisona	65	64,36	[54,21;73,64]
Micofenolato de mofetil	25	24,75	[16,7;34,33]
Azatioprina	21	20,79	[13,36;30,01]
Metotrexato	11	10,89	[5,56;18,65]
Ciclofosfamida	9	8,91	[4,16;16,24]
Ciclosporina	2	1,98	[0,24;6,97]

5.2.7.2 Uso de Outros Medicamentos

Dos 101 pacientes avaliados, 87,02% estavam em uso de outros medicamentos. Os anti-hipertensivos foram os mais utilizados, sendo os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores de recepção da angiotensina (BRA) os mais frequentes, seguidos da combinação de carbonato de cálcio com vitamina D3. A tabela 6 discrimina a frequência do uso de outros medicamentos.

Tabela 6 - Frequência do uso de outros medicamentos

Medicamento	Absoluto	Relativo %	Intervalar %
Anti-hipertensivos	62	61,38	[51,18;70,91]
IECA	34	33,66	[24,56;43,75]
BRA	27	26,73	[18,41;36,46]
CaCO ₃ e vitamina D ₃	61	60,39	[50,17;69,99]
Estatinas	19	18,81	[11,72;27,81]
Bloqueador de bomba protônica	11	10,89	[5,56;18,65]
Bifosfonatos	10	9,9	[4,85;17,46]
Levotiroxina	7	6,93	[2,83;13,76]
Hipoglicemiantes	3	2,97	[0,61;8,44]

IECA = conversora de angiotensina; BRA = bloqueadores de recepção da angiotensina; CaCO₃ = carbonato de cálcio

5.2.8 Uso de Protetor Solar

Dos 101 pacientes avaliados, 89,1% usavam filtro de proteção solar, sendo que 71,28% usavam de forma regular e 18,81% de forma irregular.

5.3 ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO

As manifestações mucocutâneas em geral se associaram significativamente com baixos níveis séricos de C3 ($p < 0,001$) e de C4 ($p = 0,002$). A forma subaguda foi a que mais se associou com baixos níveis séricos de C3 ($p = 0,007$) e de C4 ($p = 0,007$), mas como o número de pacientes foi pequeno (4), não houve poder estatístico. Alopecia não cicatricial também apresentou associação significativa com baixos níveis séricos de C3 ($p = 0,011$), mas assim como a forma subaguda, não houve poder estatístico.

Não foi encontrada associação, com significância estatística, das manifestações mucocutâneas com quaisquer outras manifestações clínicas sistêmicas.

Em relação aos hábitos de vida houve correlação das manifestações mucocutâneas em geral com tabagismo ($p = 0,016$), sendo a forma discoide ativa a mais associada ($p = 0,068$).

As tabelas 7, 8, 9 demonstram o nível de significância estatística das correlações entre manifestações cutâneas e outras manifestações sistêmicas.

Tabela 7 - Associação entre manifestações mucocutâneas e outras manifestações sistêmicas

Variável Associada	Manifestação Mucocutânea		OR [IC95%]	P-valor
	Sim (n, %)	Não (n, %)		
Osteoarticular	5 (35,715%)	9 (64,285%)	0,357[0,07;0,644]	0,999
Hematológica	4 (15,385%)	22 (84,615%)	0,153[0,005;0,302]	0,798
Renal	4 (15,385%)	22 (84,615%)	0,153[0,005;0,302]	0,156
Anti-DNA nativo positivo	5 (35,715%)	9 (64,285%)	0,357[0,07;0,644]	0,999
C3 baixo	10 (71,428%)	4 (28,571%)	0,714[0,443;0,985]	< 0,001
C4 baixo	8 (57,142%)	6 (42,858%)	0,571[0,275;0,868]	0,002

OR = *odds ratio*; C3 = fração C3 do complemento; C4 = fração C4 do complemento

Tabela 8 - Associação entre lesão subaguda e outras manifestações sistêmicas

Variável Associada	Lesão subaguda		OR [IC95%]	P-valor
	Sim (n, %)	Não (n, %)		
Osteoarticular	2 (50%)	2 (50%)	0,5[0;1]	0,265
Hematológica	1 (16,67%)	5 (83,33%)	0,297[0;0,595]	0,999
Renal	1 (16,67%)	5 (83,33%)	0,297[0;0,595]	0,999
Anti-DNA nativo positivo	2 (50%)	2 (50%)	0,5[0;1]	0,265
C3 baixo	4 (100%)	0 (0%)	-	0,007
C4 baixo	4 (100%)	0 (0%)	-	0,007

OR = *odds ratio*; C3 = fração C3 do complemento; C4 = fração C4 do complemento

Tabela 9 - Associação entre alopecia não cicatricial e outras manifestações sistêmicas

Variável Associada	Alopecia não cicatricial		OR [IC95%]	P-valor
	Sim (n, %)	Não (n, %)		
Osteoarticular	1 (33,33%)	2 (66,67%)	0,5[0;1]	0,674
Hematológica	0 (0%)	7 (100%)	-	0,682
Renal	2 (28,571%)	5 (71,429%)	0,368[0;0,737]	0,258
Anti-DNA nativo positivo	1 (33,33%)	2 (66,67%)	0,5[0;1]	0,674
C3 baixo	3 (100%)	0 (%)	-	0,011
C4 baixo	2 (66,67%)	1 (33,33%)	0,5[0;1]	0,563

OR = *odds ratio*; C3 = fração C3 do complemento; C4 = fração C4 do complemento

6 DISCUSSÃO

6.1 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES

O LES é descrito em todas as partes do mundo, sendo uma doença sistêmica autoimune extremamente pleomórfica, no qual a interação de fatores genéticos, ambientais e socioeconômicos, pode ter uma importante participação na patogênese da doença (1,151,152). O presente estudo mostrou que a maioria dos pacientes era mulher, razão de 6,7: 1, menor que outras séries brasileiras 11,3: 1 (153), e discretamente inferior a outros estudos epidemiológicos mundiais, os quais apresentaram razão que variou de 8,1:1 a 19,3:1 (154,155,156). Tal fato se explica, provavelmente, por viés centrífugo. O HUB-UnB é um centro de referência onde se concentra um maior número de pacientes com manifestações graves e conseqüentemente maior número de homens, conforme descrito em algumas séries, apresentam doença mais grave quando comparado às mulheres (157).

A maioria dos casos de LES se inicia na segunda e terceira décadas de vida, um grande estudo multicêntrico europeu identificou uma média de idade de 31 ± 13 anos ao diagnóstico (158), comparável ao Grupo Latino-Americano de Estudo do Lúpus (GLADEL) que descreveu uma média de idade ao diagnóstico de 28 ± 2 anos (159). Nosso estudo demonstrou que a média de idade, no momento da avaliação, foi de 36,68 anos (DP 9,8), com um tempo médio de evolução da doença de 132,9 meses (máximo 321, mínimo 24 meses, DP 74,44) estando em concordância com as grandes séries mundiais.

Houve um discreto predomínio de pacientes brancos 42 (41,58 %), seguido de pardos 41 (40,59%), negros 17 (16,83%). Outro estudo realizado no Brasil por EF Borba e colaboradores, na cidade de São Paulo, mostrou que 69,9% eram caucasianos (153). O Brasil é um país de dimensões continentais, onde as populações são heterogêneas, o que explica o fato da predominância de certas etnias em diferentes regiões. No mundo a incidência e prevalência de LES em pessoas de etnia africana são maiores que nas de etnia caucasiana (3), porém nos primeiros algumas manifestações cutâneas são mais difíceis de serem identificadas como o LECA e o LECSA. Estudo longitudinal retrospectivo, que avaliou pacientes com LES, realizado por K Koch e M Tikly na

África do Sul, encontrou respectivamente LECA e LECSA em 26,7% e 2,7% dos negros e em 58,3% e 8,3% dos não negros (160). No nosso estudo não foram avaliadas as prevalências das manifestações cutâneas nas diferentes etnias.

6.2 PERFIL CLÍNICO LABORATORIAL DOS PACIENTES

Existem evidências que as variações geográficas podem determinar diferentes características da doença, incluindo frequência de acometimento sistêmico e alterações imunológicas que podem determinar o prognóstico da doença (161). O acometimento cutâneo tem sido descrito com alta frequência nos países tropicais, incluindo o Brasil, devido à alta exposição à luz ultravioleta (5,162).

Estudo de EF Borba e colaboradores, longitudinal com duração de 4 anos, mostrou predomínio de manifestações mucocutâneas, sendo o *rash* malar encontrado em 83,2%, fotossensibilidade em 76,7%, lesões discoides em 8,2% e úlceras orais em 23,2% dos pacientes. Em seguida as manifestações articulares 87,4%, hematológicas 44% e renais 36,9% foram as mais frequentes, anti-DNA nativo positivo foi encontrado em 35,1% dos pacientes (153). No estudo de K Koch e M Tikly as manifestações mucocutâneas também foram predominantes, LEC foi observado em 76,1%, sendo o LECC o mais prevalente 54%, seguido do LECA 30,2%, úlceras orais foram vistas em 43,4% e alopecia não cicatricial em 21,8% dos pacientes, em seguida as manifestações mais prevalentes foram articulares 66,7%, hematológica 39,3% e doença renal 35,2% dos pacientes, anti-DNA nativo positivo foi encontrado em 62,2% dos pacientes em algum momento da doença (160).

No presente estudo as manifestações mucocutâneas também foram as mais prevalentes 36,63%, em concordância com os estudos anteriores, seguidas das manifestações osteoarticulares 26,73%, doença renal 24,75%, hematológica 19,8% e anti-DNA nativo positivo 16,83% dos pacientes. Dentre as manifestações cutâneas a mais prevalente foi a lesão discoide na forma ativa 11,88% dos pacientes. Em concordância com os estudos prévios, o presente estudo também demonstrou que as manifestações cutâneas, articulares, renais e hematológicas são as mais comuns, mas o fato das prevalências de todas as manifestações descritas no presente estudo serem menores que as dos estudos anteriores, se explica, por ser este um estudo transversal, onde a maioria dos pacientes

estava em uso de imunossupressores e imunomoduladores no momento da avaliação. De fato, a maioria dos pacientes apresentava baixa atividade de doença 32,67% ou doença inativa 54,46% dos pacientes, o que corrobora com a baixa prevalência das manifestações clínicas e imunológicas. A possível explicação para a lesão discoide ser a mais prevalente no presente estudo, se deve ao fato deste tipo de lesão ser a mais refratária ao tratamento dentre todas as formas de acometimento mucocutâneo.

6.3 ANÁLISE DE ASSOCIAÇÃO ENTRE AS MANIFESTAÇÕES MUCOCUTÂNEAS COM OUTRAS MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS E IMUNOLÓGICAS.

Há poucos estudos no mundo associando manifestações mucocutâneas e sistêmicas no LES, na população brasileira nenhum estudo avaliou tal relação.

Estudo realizado por GJ Pons-Estel e colaboradores observou que pacientes com LES que apresentavam lesões discoides precocemente, durante o seguimento apresentaram menor incidência de doença renal (163). N. Patsinakidis et al. avaliou a associação do FAN e anticorpos específicos em 402 pacientes com diferentes subtipos de LEC. Nos pacientes com LES, ou que futuramente preencheram os critérios de classificação do ACR 1987, que apresentavam LECA ele encontrou FAN em 92,7%, anti-DNA nativo em 69,4% e anti-Sm em 30,6% dos pacientes. Nos pacientes com LED ele encontrou FAN em 47,8%, anti-DNA nativo em 14,8% e anti-Sm em 4,3% dos pacientes (164). K Koch e M Tikly, em um estudo longitudinal retrospectivo de março de 1992 a junho de 2014, encontraram associação significativa de LECSA com livedo reticular, alopecia não cicatricial e doença renal e de LED com artrite em pacientes com LES (160).

Nos pacientes com LES as frações C3 e C4 do complemento podem estar reduzidas em 33 a 50% dos casos, em algum momento da doença. Deposição das frações C3 e C4 são comumente observadas no envolvimento orgânico dos rins, pele, pleura, pericárdio e células sanguíneas dos pacientes com LES (165). Pelos critérios SLICC de 2012 para a classificação de LES, níveis baixos de C3 e C4 tiveram uma sensibilidade de 59% e especificidade de 93% para o diagnóstico (68). Os níveis de complemento sérico (total, C3 e C4) estão geralmente reduzidos nas fases de atividade do LES tendo peso 2 no SLEDAI-2K (102).

O estudo que descreveu primariamente o LECSA como uma forma cutânea distinta, realizado em 1979, encontrou 27 pacientes com esta forma dentre 299 pacientes com LEC, 48% dos pacientes preenchiam critérios de classificação para LES, o acometimento osteoarticular foi encontrado em 74% e complemento baixo em 20% dos pacientes com LECSA. Outras manifestações mucocutâneas como alopecia não cicatricial, fotossensibilidade e úlceras mucosas foram encontradas respectivamente em 59, 52 e 37% dos pacientes com LECSA (166).

No presente estudo as manifestações mucocutâneas em geral se associaram significativamente com níveis baixos de C3 e C4, a lesão subaguda foi o que mais apresentou esta associação, mas sem poder estatístico. A grande maioria dos pacientes do estudo apresentava atividade leve 54,46% ou estavam inativos 32,67%. Esta associação com níveis séricos baixos de complemento foi um ponto de destaque neste estudo, pois ao contrário da relação bem estabelecida do LECSA com anticorpos anti-Ro/SSA (74), a associação entre manifestações mucocutâneas em geral e de lesão subaguda com níveis séricos baixos de complemento foi pouco descrita na literatura.

Ao contrário dos estudos, mencionados anteriormente, não encontramos associação com outras manifestações clínicas sistêmicas. A provável explicação para tal fato se deve a característica transversal do estudo, ao contrário dos demais onde todos foram longitudinais, associado ao fato de que a maioria dos pacientes apresentava doença inativa ou baixa atividade no momento da avaliação.

6.4 LIMITAÇÕES

Como o principal objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência das manifestações mucocutâneas do LES e suas associações com outros acometimentos orgânicos e alterações imunes, a não realização da imunofluorescência nas biopsias das lesões e a falta de possibilidade de coletar os anticorpos mais prevalentes nos LES, como anti-Ro, anti-La, anti-Sm, e antifosfolipídios, foram importantes limitações para melhor caracterização de tais manifestações.

A falta da descrição das lesões discoides como localizadas (restrita a cabeça e pescoço) e generalizadas, assim como a melhor caracterização das lesões mucosas, em eritematosas, discoides ou ulceradas, foram falhas metodológicas.

O fato de ser um estudo transversal é um ponto limitante para a interpretação das associações encontradas, não sendo possível concluir se baixos níveis de complemento são causados pelas manifestações mucocutâneas descritas ou se são apenas um epifenômeno. Da mesma forma não podemos tirar conclusões definitivas sobre a relação entre causa e efeito do uso das medicações no surgimento das manifestações mucocutâneas. No presente estudo a maioria dos pacientes que tinham manifestação mucocutânea estava em uso de antimalárico e metotrexato, que são as medicações mais utilizadas para o controle destas manifestações. Uma possível explicação para tal fato é que as doses utilizadas não estavam sendo suficientes para o controle das manifestações e que ajustes terapêuticos, com aumento das doses ou associação de outros imunossuppressores, seriam necessários. Estudos longitudinais, que tenham como objetivo avaliar as correlações entre as várias manifestações clínicas e imunológicas apresentadas pelos pacientes com LES, assim como o efeito das medicações no surgimento e controle das manifestações, são necessários para melhor compreensão da doença.

7 CONCLUSÃO

1 – Manifestação mucocutânea esteve presente em 36,63% dos pacientes no momento da avaliação.

2 – Lesões semelhantes à forma discoide foram as mais comuns 16,83%, sendo que 11,88% apresentavam lesões ativas e 4,95% lesões residuais, em sequência, alopecia não cicatricial 9,9% (manifestação não específica mais prevalente), *rash* malar 7,92%, lesões semelhantes ao subagudo 5,94% (todas na forma anular policíclica), fotossensibilidade 4,95%, lesão mucosa 2,97% e vasculite cutânea 0,99%.

3 – Manifestação osteoarticular foi a manifestação sistêmica, extra cutânea, mais comum, esteve presente em 26,73% dos pacientes, seguido do comprometimento renal 24,75% e manifestações hematológicas 19,8% dos pacientes.

4 – Entre as manifestações imunológicas o anti-DNA nativo positivo foi encontrado em 16,83% e o mesmo número de pacientes apresentou valores baixos de C3 e C4.

5 – Sobre as análises de associação as manifestações mucocutâneas em geral se associaram significativamente com níveis séricos baixos de C3 ($p < 0,001$) e de C4 ($p = 0,002$), achado até então, pouco descrito na literatura. Não foi encontrada associação de manifestações mucocutâneas, tanto específicas como inespecíficas de LE, com outras manifestações sistêmicas.

A frequência predominante das manifestações mucocutâneas, enfatiza a importância de se conhecer bem as formas clínicas destas lesões, assim como classificá-las corretamente. Avaliação multidisciplinar, com participação da Dermatologia, é fundamental para melhor avaliação destes pacientes.

8 REFERÊNCIAS

- 1 - Mills JA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1994;330(26):1871–1879.
- 2 - Rees F, Doherty M, Grainge MJ, et al. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(11):1945-1961.
- 3 - Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):144-150.
- 4 - Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2110–2121.
- 5 - Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus*. 2002;11(8):528–532.
- 6 - Simard JF, Costenbader KH. Epidemiology and classification of systemic lupus erythematosus. In: Hochberg MC, Silman A, Smolen F et al. *Rheumatology*. 6.ed. St. Louis: Mosby; 2015. p.1021-1025.
- 7 – Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, et al. Risk factors for development of systemic lupus erythematosus: allergies, infections, and family history. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(10):982-989.
- 8 - Hunnangkul S, Nitsch D, Rhodes B, et al. Familial clustering of non-nuclear autoantibodies and C3 and C4 complement components in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58(4):1116-1124.
- 9 - James JA, Harley JB, Scofield RH. Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(5):462-467.

- 10 - Lehmann P, Hölzle E, Kind P, et al. Experimental reproduction of skin lesions in lupus erythematosus by UVA and UVB radiation. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22(2):181-187.
- 11 - Buyon JP, Petri MA, Kim MY, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;142(12):953-962.
- 12 - Cohen-Solal JFG, Jeganathan V, Grimaldi CM, et al. Sex hormones and SLE: influencing the fate of autoreactive B cells. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2006;305:67-88.
- 13 - Hahn BH, Ebling F, Singh RR et al. Cellular and molecular mechanisms of regulation of autoantibody production in lupus. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:433-441.
- 14 - Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349(16):1526-1533.
- 15 - Muñoz LE, Janko C, Grossmayer GE, et al. Remnants of secondarily necrotic cells fuel inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1733-1742.
- 16 - Gerl V, Lischka A, Panne D, et al. Blood dendritic cells in systemic lupus erythematosus exhibit altered activation state and chemokine receptor function. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1370-1377.
- 17 - Iaboni A, Ibanez D, Gladman DD, et al. Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disordered sleep, sleepiness, and depression. *J Rheumatol.* 2006; 33(12):2453-2457.
- 18 - Greco CM, Rudy TE, Manzi S. Adaptation to chronic pain in systemic lupus erythematosus: applicability of the multidimensional pain inventory. *Pain Med.* 2003;4(1):39-50.

- 19 - Budhram A, Chu R, Rusta-Sallehy S, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody as a marker of erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2014; 23(11):1156-1163.
- 20 - Isenber DA, Snaith ML. Muscle Disease in systemic lupus erythematosus: a study of its nature, frequency and cause. *J Rheumatol*. 1981;8(6):917-924.
- 21 - Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun*. 2016;74:139-160.
- 22 - Hepburn AL, Narat S, Mason JC . The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2010;49(12):2243-2254.
- 23 - Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med* (serial on the Internet). 2015;2(1):e0078. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4349748/>
- 24 - Fernández M, Alarcón GS, Apte M et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort: XLIII. The significance of thrombocytopenia as a prognostic factor. *Arthritis Rheum*. 2007;56(2):614-621.
- 25 - Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, et al. Review: lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus*. 2010;19(5):557-574.
- 26 - Nived O, Hallengren CS, Alm P, et al. An observational study of outcome in SLE patients with biopsy-verified glomerulonephritis between 1986 and 2004 in a defined area of Southern Sweden: the clinical utility of the ACR renal response criteria and predictors for renal outcome. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(5):383-389.
- 27 - Bolenz C, Schröppel B, Eisenhardt A, et al. The Investigation of Hematuria. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(48):801-807.

- 28 - Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(2):241-250.
- 29 - Schwartz MM, Lan SP, Bernstein J, et al. Irreproducibility of the activity and chronicity indices limits their utility in the management of lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis.* 1993;21(4):374-377.
- 30 - Yu F, Haas M, Glassock R, et al. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(8):483-495.
- 31 - Yu F, Wu LH, Ying Tan Y, et al. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney Int.* 2010;77(9):820-829.
- 32 - Descombes E, Droz D, Drouet L, et al. Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine (Baltimore).* 1997;76(5):355-368.
- 33 - Daugas E, Nochy D, Huong DLT, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(1):42-52.
- 34 - Keane MP, Lynch III JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax.* 2000;55(2):159-166.
- 35 - Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Chest.* 2000;118(4):1083-90.
- 36 - Gomes GHM, Santos YMA, Malheiro OB, et al. Hemorragia alveolar difusa no lúpus sistêmico: adversário duro, não imbatível! *Rev Med Minas Gerais.* 2012;22(2):235-238.
- 37 - Kasparian A, Floros A, Gialafos E, et al. Raynaud's phenomenon is correlated with elevated systolic pulmonary arterial pressure in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007;16(7):505-508.

- 38 – Calderaro DC, Ferreira GA. Presentation and prognosis of shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus: report of four cases. *Rheumatol Int.* 2012;32(5):1391-1396.
- 39 - Miner JJ, Kim AHJ. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am.* 2014;40(1):51-60.
- 40 - Tselios K, Urowitz MB. Cardiovascular and Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rev.* 2017;13(3):206-218
- 41 - Brito FA, Tófani MLMC, Tófani FA, et al. Libman-Sacks endocarditis and oral anticoagulation. *Arq Bras Cardiol.* 2004;82(4):378-383.
- 42 - Jafri J, Patterson SL, Lanata C. Central nervous system manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am.* 2017;43(4):531-545.
- 43 - Jarpa E, Babul M, Calderón J, et al. Common mental disorders and psychological distress in systemic lupus erythematosus are not associated with disease activity. *Lupus.* 2011;20(1):58-66.
- 44 - American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):599-608.
- 45 - Kivity S, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G ,et al. Neuropsychiatric lupus: a mosaic of clinical presentations. *BMC Medicine* (serial on the Internet). 2015 (Mar 4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4349748/>
- 46 - Kakehasi AM, Bomtempo CAS, Vassalo S, et al. Movimentos involuntários anormais como primeira manifestação do lúpus eritematoso sistêmico. *Arq Neuro psiquiatr.* 2001;59(3A):609-612.

- 47 - Bruyn GW, Padberg G. Chorea and systemic lupus erythematosus. *Eur Neurol*. 1984;23(6):278-290.
- 48 - Butt BA, Farman S, Khan SEA, et al. Cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Pak J Med Sci*. 2017;33(1):59-64.
- 49 - Appenzeller S. NR2 antibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2011;50(9):1540-1541.
- 50 - Nery FG, Borba EF, Hatch JP ,et al. Major depressive disorder and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Comprehensive Psychiatry*. 2007;48(1):14-19.
- 51 – Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD ,et al. Association between lupus psychosis and antiribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med*. 1987;317(5):265-271.
- 52 - Brewer BN, Kamen DL. Gastrointestinal and hepatic disease in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am*. 2018;44(1):165-175.
- 53 - Schoshoe JT, Koch AE, Chang RW. Chronic lupus peritonitis with ascites: review of the literature with a case report. *Semin Arthritis Rheum*. 1988;18(2):121-126.
- 54 - Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(5):436-441.
- 55 - Ohira H, Takiguchi J, Rai T, et al. High frequency of anti-ribosomal P antibody in patients with systemic lupus erythematosus-associated hepatitis. *Hepatol Res*. 2004;28(3):137-139.
- 56 - Dammacco R. Systemic lupus erythematosus and ocular involvement: an overview. *Clin Exp Med*. 2018;18(2):135-149.
- 57 - Davies JB, Rao PK. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19(6):512-518.

58 - Sontheimer RD, Rothfield N, Gilliam JN. Lupus erythematosus. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Golsmith LA, Katz SI. *Dermatology in general medicine*. New York: Mac Graw-Hill; 1987. p.1993-2009.

59 - Uva L, Miguel D, Pinheiro C, et al. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis* (serial on the Internet). 2012 Jul 25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3410306/>

60 - Petersen MP, Moller S, Bygum A, et al. Epidemiology of cutaneous lupus erythematosus and the associated risk of systemic lupus erythematosus: A nationwide cohort study in Denmark. *Lupus*. 2018;27(9):1424–1430.

61 - Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1981;4:471-475.

62 - Gilliam JN, Sontheimer RD. Skin manifestations of SLE. *Clin Rheum Dis*. 1982;8:207–218.

63 - Schmitt V, Meuth AM, Amler S, et al. Lupus Erythematosus tumidus is a separate subtype of cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2010;162(1):64-73.

64 - Kuhn A, Bein D, Bonsmann G. The 100th anniversary of lupus erythematosus tumidus. *Autoimmun Rev*. 2009;8(6):441-448.

65 - Rodriguez-Caruncho C, Bielsa I. Lupus erythematosus tumidus: a clinical entity still being defined. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102(9):668-674.

66 - Lipsker D: The need to revisit the nosology of cutaneous lupus erythematosus: the current terminology and morphologic classification of cutaneous LE: difficult, incomplete and not always applicable. *Lupus*. 2010;19(9):1047–1049.

67 - Simone Ribero, Savino Sciascia, Luca Borradori, Dan Lipsker: The Cutaneous Spectrum of Lupus Erythematosus. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2017;53(3):291-305.

68 - Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-2686.

69 - Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.

70 - Méndez-Flores S, Tinoco-Fragoso F, Hernández-Molina G. Lupus eritematoso cutáneo, una entidad multidimensional. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015; 53(6):546-551.

71 - Alahlahi AM, Wordsworth P, Wojnarowska F. The distribution of IgG subclasses in the lupus band suggests disease-specific alteration in subclass switching rather than polyclonal B-cell activation. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(3):288–292.

72 - Parodi A, Caproni M, Cardinali C, et al. Clinical, histological and immunopathological features of 58 patients with subacute cutaneous lupus erythematosus: a review by the Italian group of immunodermatology. *Dermatology.* 2000;200(1):6–10.

73 - Kuhn A, Sticherling M, Bonsmann G. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(12):1124–1140.

74 - Lee LA, Roberts CM, Frank MB, et al. The autoantibody response to Ro/SSA in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 1994;130(10):1262–1268.

75 - Jerdan MS, Hood AF, Moore GW, Callen JP. Histopathologic comparison of the subsets of lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 1990;126(1):52–55.

76 - Bangert JL, Freeman RG, Sontheimer RD, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus. Comparative histopathologic findings. *Arch Dermatol.* 1984;120(3):332–337.

77 - Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous Lupus Erythematosus: Issues in Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(6):365–381.

78 - Chong BF, Song J, Olsen NJ. Determining risk factors for developing systemic lupus erythematosus in patients with DLE. *Brit J Dermat*. 2012;166(1):29–35.

79 - Tebbe B, Mansmann U, Wollina U, et al. Markers in cutaneous lupus erythematosus indicating systemic involvement. A multicenter study on 296 patients. *Acta Derm Venereol*. 1997;77(4):305–308.

80 - Kulthanan K, Pinkaew S, Suthipinittharm P. Diagnostic value of IgM deposition at the dermo-epidermal junction. *Int J Dermatol*. 1998;37(3):201–205.

81 - Watanabe T, Tsuchida T. Lupus erythematosus profundus: a cutaneous marker for a distinct clinical subset? *Br J Dermatol*. 1996;134(1):123-125.

82 - Martens PB, Moder KG, Ahmed I. Lupus panniculitis: clinical perspectives from a case series. *J Rheumatol*. 1999;26(1):68-72.

83 - Viguier M, Pinguier L, Cavelier B B, et al. Clinical and histopathologic features and immunologic variables in patients with severe chilblains. A study of the relationship to lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80(3):180-188.

84 - R Jonsson, G Heyden, N G Westberg, and G Nyberg, “Oral mucosal lesions in systemic lupus erythematosus: a clinical, histopathological and immunopathological study,” *Journal of Rheumatology*. 1984;11(1):38–42.

85 - M. Schiodt, “Oral discoid lupus erythematosus. A histopathologic study of sixty-six patients,” *Oral Surgery Oral Medicine and Oral Pathology*. 1984;57(3):281–293.

86 - Camisa C, Grimwood RE. Indirect immunofluorescence in vesiculobullous eruption of systemic lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*. 1986;86(5):606.

87 - Strand V, Chu AD. Assessing disease activity and outcome in systemic lupus erythematosus. In: Hochberg MC, Silman A, Smolen F, et al. *Rheumatology*. 6.ed. St. Louis: Mosby; 2015. p.1093-1098.

88 - Gordon C, Amisshah-Arthur MB, Gayed M, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology*. 2018;57(1):1-45.

89 - Dellavance A, Andrade LEC. Como interpretar e valorizar adequadamente o teste de anticorpos antinúcleo. *J Bras Patol Med Lab*. 2007;43(3):157-168.

90 - Forslid J, Heigl Z, Jonsson J, Scheynius A. The prevalence of antinuclear antibodies in healthy young persons and adults, comparing rat liver tissue sections with HEp-2 cells as antigen substrate. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12(2):137-141.

91 - Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1601-1611.

92 - Conrad K, Bachmann MP, Matsuura E, et al. From animal models to human genetics: research on the induction and pathogenicity of autoantibodies. *Autoimmun Rev*. 2005 Mar;4(3):178-187.

93 - Fritzler MJ, Pauls JD, Kinsella TD, Bowen TJ. Antinuclear, anticytoplasmic and anti-Sjögren's syndrome antigen A (SS-A/Ro) antibodies in female blood donors. *Clin Immunol Immunopathol*. 1985;36:120-128.

94 - Reeves WH, Li Y, Zhuang H. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. In: Hochberg MC, Silman A, Smolen F, et al. *Rheumatology*. 6th ed. St. Louis: Mosby; 2015. p.1074-81.

95 - Elkon KB, Bonfa E, Brot N. Antiribosomal antibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1992;18(2):377-390.

96 - Leffler J, Bengtsson AA, Blom AM. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1601-1606.

97 - Truedsson L, Bengtsson AA, Sturfelt G. Complement deficiencies and systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2007;40(8):560-566.

98 - Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-1412.

99 - Steiman AJ, Urowitz MB, Ibañez D, et al. Prolonged clinical remission in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2014;41(9):1808-1816.

100 - Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1269-1274.

101 - Luijten KMAC, Tekstra J, Bijlsma JWW, Bijl M. The Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI). A new SLE disease activity assessment. *Autoimmunity Reviews*. 2012;11(5):326-329.

102 - Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288-291.

103 - Lanna CCD, Ferreira GA, Telles RW. Lúpus eritematoso sistêmico. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Ferreira GA, Bertolo MB. *Reumatologia Diagnóstico e Tratamento*. Guanabara Koogan, 5ª ed. Rio de Janeiro, RJ. 2019. p.398-433.

104 - Lee CH, Ishimori ML, Wallace DJ. Principles of therapy and local measures. In: Wallace DJ, Crow MK, Isenberg DA, et al. *Dubois' lupus erythematosus* 9th ed. Philadelphia: Elsevier, 2019. p.684-692.

105 - Ghaussy NO, Sibbitt W Jr, Bankhurst AD. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003;30(6):1215-1221.

106 - Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Smoking interferes with efficacy of antimalarial therapy in cutaneous lupus. *J Rheumatol*. 1998;25(9):1716-1719.

107 - Westerweel PE, Luyten RK, Koomans HA, et al. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56(5):1384-1396.

108 - Lehmann P, Homey B. Clinic and pathophysiology of photosensitivity in lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2009; 8(6):456-461.

109 - Corrêa RD, Oliveira LP; Junior WBS, et al. O que você sempre quis saber sobre lúpus e nunca teve coragem de perguntar: proposta de programa de educação do paciente. *Rev Med Minas Gerais*. 2015;25(3):387-392.

110 - Meinão IM, Sato EI, Andrade LE, et al. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1996;5(3):237-241.

111 - The Canadian Hydroxychloroquine Study Group: A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1991;324(3):150-154.

112 - Sachet JC, Borba EF, Bonfá E, et al. Chloroquine increases low-density lipoprotein removal from plasma in systemic lupus patients. *Lupus*. 2007;16(4):273-278.

113 - Wallace DJ, Linker-Israeli M, Metzger AL, et al: The relevance of antimalarial therapy with regard to thrombosis, hypercholesterolemia and cytokines in SLE. *Lupus*. 1993;2(1):13-15.

114 - Apostolopoulos D, Morand EF. It hasn't gone away: the problem of glucocorticoid use in lupus remains. *Rheumatology*. 2017;56(1):14-22.

- 115 – Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-745.
- 116 - Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis: controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med.* 1986;314(10):614-619.
- 117 - McKinley A, Park E, Spetie D, et al. Oral cyclophosphamide for lupus glomerulonephritis: an underused therapeutic option. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(11):1754–1760.
- 118 - Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughan EM, et al. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med.* 1993;119(5):366–369.
- 119 - Mok CC, Chan PT, To CH. Anti-Müllerian hormone and ovarian reserve in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):206–210.
- 120 - Castro SG, Isemberg DA. Belimumab in systemic lupus erythematosus: evidence-to-date and clinical usefulness. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2017;9(3):75-85.
- 121 - Díaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev.* 2012;11(5):357–364.
- 122 - Duxbury B, Combescure C, Chizzolini C. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. *Lupus.* 2013;22(14):1489–1503.
- 123 - Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L, et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian multicentre registry. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(4):449–456.

124 - Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus. A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus*. 2009;18(9):767–776.

125 - Olfat M, Silverman ED, Levy DM. Rituximab therapy has a rapid and durable response for refractory cytopenia in childhood-onset systemic lupus erythematosus *Lupus*. 2015;24(9):966–972.

126 - Moura Filho JP, Peixoto RL, Martins LG, et al. Lupus erythematosus: considerations about clinical, cutaneous and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2014;89(1):118-125.

127 - Ezra N, Jorizzo J. Hydroxychloroquine and smoking in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37(4):327-334.

128 - Winkelmann RR, Kim GK, Rosso JGQ, et al. Treatment of cutaneous lupus erythematosus: review and assessment of treatment benefits based on Oxford centre for evidence-based medicine criteria. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(1):27-38.

129 - Kuhn A, Aberer E, Bata-Csörgő Z et al. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31(3): 389–404.

130 - Garza-Mayers AC, McClurkin M, Smith GP. Review of treatment for discoid lupus erythematosus. *Dermatol Ther*. 2016;29(4):274-83.

131 - Fairley JL, Oon S, Saracino AM, et al. Management of cutaneous manifestations of lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020; 50(1):95–127.

132 - Okon LG, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013; 27(3):391–404.

133 - Alves de Medeiros AK, Speeckaert R, Desmet E, et al. JAK3 as an emerging target for topical treatment of inflammatory skin diseases. *PLoS One* (serial on the Internet). 2016; 11(10):e0164080. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27711196/>

134 - Francès C, Cosnes A, Duhaut P, et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2012;148(4):479-484.

135 - Chasset F, Francès C, Barete S, et al. Influence of smoking on the efficacy of antimalarials in cutaneous lupus: a meta-analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(4):634-639.

136 - Carneiro JR, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1999;26(6):1275-9.

137 - Gammon B, Hansen C, Costner MI Efficacy of mycophenolate mofetil in antimalarial-resistant cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):717-722.

138 - Coelho A, Souto MID, Cardoso CRL, et al. Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions in systemic lupus erythematosus: a 65 series of Brazilian patients. *Lupus*. 2005;14(6):434-439.

139 - Chen M, Doherty SD, Hsu S. Innovative uses of thalidomide. *Dermatol Clin*. 2010;28(3):577-586.

140 - Chasset F, Tounsi T, Cesbron E. Efficacy and tolerance profile of thalidomide in cutaneous lupus erythematosus: a systematic review and metaanalysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;78(2):342–350.

141 - De Risi-Pugliese T, Cohen Aubart F, Haroche J, et al. Clinical, histological, immunological presentations and outcomes of bullous systemic lupus erythematosus: 10

new cases and a literature review of 118 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(1):83–89.

142 - Chang AY, Werth VP. Treatment of cutaneous lupus. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(4):300-307.

143 - Vashisht P, Borghoff K, O'Dell JR, et al. Belimumab for the treatment of recalcitrant cutaneous lupus. *Lupus.* 2017;26(8):857-864.

144 - Laccarino L, Andreoli L, Bocci EB, et al. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *J Autoimmun.* 2018;86:1–8.

145 - Cobo-Ibanez T, Loza-Santamaria E, Pego-Reigosa JM, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):175–185.

146 - Quelhas da Costa R, Aguirre-Alastuey ME, Isenberg DA, et al. Assessment of response to B-cell depletion using rituximab in cutaneous lupus erythematosus. *JAMA Dermatol.* 2018;154(12):1432–1440.

147 - Yoshiya Tanaka, Raj Tummala. Anifrolumab, a monoclonal antibody to the type I interferon receptor subunit 1, for the treatment of systemic lupus erythematosus: an overview from clinical trials. *Mod Rheumatol.* 2021;31(1):1-12.

148 - Zimmermann N, Wolf C, Schwenke R, et al. Assessment of clinical response to janus kinase inhibition in patients with familial chilblain lupus and TREX1 mutation. *JAMA Dermatol.* 2019;155(3):342–346.

149 - Fornaro M, Coladonato L, Venerito V, et al. Efficacy of baricitinib on refractory skin papulosquamous rash in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* (serial on the internet). 5, May 2020, Page 1188. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/59/5/1188/5585441>

150 - Shia H, Gudjonssonb JE, Kahlenberg JM. Treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(3):208–214.

151 - Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, et al. Hormonal, environmental, and infectious risk factor for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1998;41(10):1714–1724.

152 - Samanta A, Feehally J, Roy S, et al. High prevalence of systemic disease and mortality in Asian subjects with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1991; 50(7): 490–492.

153 - EF Borba, DB Araujo, E Bonfá et al. Clinical and immunological features of 888 Brazilian systemic lupus patients from a monocentric cohort: comparison with other populations. *Lupus*. 2013 Jun;22(7):744-749.

154 - Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, et al. Lupus erythematosus in the 1980s: A survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 1991;21(1): 55–64.

155 - Blanco FJ, de la Mata J, Gómez-Reino JJ, et al. Clinical and serological manifestations of 307 Spanish patients with systemic lupus erythematosus. Comparison with other ethnic groups [in Spanish]. *Rev Clin Exp*. 1995;195(8):534–540.

156 - Santos MJ, Capela S, Figueira R, et al. Characterization of a Portuguese population with systemic lupus erythematosus [in Portuguese]. *Acta Reumatol Port*. 2007;32(2):153–161.

157 - Sepúlveda JIR, Bolin K, Mofors J, et al. Sex differences in clinical presentation of systemic lupus erythematosus. *Biol Sex Differ*. 2019;(10):60.

158 - Rivera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine*. 1993;72(2):113–124.

159 - Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1, 214 patients with systemic lupus erythematosus: Ethnic and disease heterogeneity among “Hispanics”. *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83(1):1-17.

160 - Lau CS, Yin G, Mok MY. Ethnic and geographical differences in systemic lupus erythematosus: An overview. *Lupus*. 2006;15(11):715–719.

161 - Vilá LM, Mayor AM, Valentín AH, et al. Clinical and immunological manifestations in 134 Puerto Rican patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1999;8(4):279–286.

162 - K Koch and M Tikly. Spectrum of cutaneous lupus erythematosus in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2019;28(8):1021-1026.

163 - GJ Pons-Estel, LD Aspey, G Bao, et al. Early discoid lupus erythematosus protects against renal disease in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal data from a large Latin American cohort. *Lupus*. 2017;26(1):73–83.

164 - N. Patsinakidis, T. Gambichler, N. Lahner, et al.: Cutaneous characteristics and association with antinuclear antibodies in 402 patients with different subtypes of lupus erythematosus. *Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(12):2097–2104.

165 - Atkinsona JP, Liszewska MK, Yub CY. Clinical aspects of the complement system in systemic lupus erythematosus. Tsokos G. *Systemic Lupus Erythematosus 2nd Edition*. London: Elsevier, 2020. p113-120.

166 - Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus. *Arch Dermatol*. 1979;115(12):1409-1415.

ANEXOS

ANEXO A - CRITÉRIOS DO ACR PARA A CLASSIFICAÇÃO DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO 1997 (69)

Critérios do ACR para a classificação de lúpus eritematoso sistêmico 1997
1. Eritema malar
2. Eritema discoide
3. Fotossensibilidade
4. Úlceras de mucosa (oral ou nasal)
5. Artrite não erosiva
6. Serosite (pleurite ou pericardite)
7. Doença renal:
A - proteinúria persistente ou superior a 0,5 g/dia
B - cilindúria: cilindros hemáticos, hemoglobínicos, granulares, tubulares ou mistos
8. Doença neurológica
A - psicose (excluindo-se drogas e distúrbios metabólicos)
B - convulsão (excluindo-se drogas e distúrbios metabólicos)
9. Doença hematológica
A - anemia hemolítica com reticulocitose em duas ou mais ocasiões
B - leucopenia (leucócitos menor que 4.000/mm ³) em duas ou mais ocasiões
C - plaquetopenia (plaquetas menor que 100.000/mm ³) em duas ou mais ocasiões
D - linfopenia (linfócitos menor que 1.500/mm ³) em duas ou mais ocasiões
10. Alterações imunológicas: anticorpo anti-DNA e/ou anticorpo anti-Sm e/ou anticorpo antifosfolípide (anticardiolipina e/ou anticoagulante lúpico) IgG e/ou IgM e/ou VDRL falso-positivo
11. Fator anti-núcleo (FAN) positivo

Para a classificação é necessária a presença de 4 ou mais dos 11 critérios, simultaneamente ou evolutivamente, durante qualquer intervalo de tempo.

ANEXO B - SLEDAI-2K (102)

Manifestação	Definição	Peso
Convulsão	Excluir causas metabólicas, infecciosas ou drogas.	8
Psicose	Alteração da percepção da realidade, incluindo-se alucinações, incoerências, pensamento desorganizado, catatonia. Excluir drogas e uremia.	8
Síndrome Orgânico-cerebral	Alteração mental com déficit de orientação, memória, julgamento e atenção, com dois de: fala incoerente, insônia, sonolência, hipo/hiperatividade motora. Excluir causas metabólicas, infecciosas ou drogas.	8
Alterações visuais	Corpos cetóides ou hemorragias retinianas, exsudatos ou hemorragia de coróide, neurite óptica. Excluir causas infecciosas, drogas ou hipertensão.	8
Alterações de nervos cranianos	Neuropatia motora ou sensorial.	8
Cefaleia	Persistente, intensa, tipo enxaqueca, não responsiva aos analgésicos narcóticos.	8
Acidente vascular cerebral	Excluir aterosclerose.	8
Vasculites	Úlceras, gangrena, nódulos dolorosos, infarto sub ou periungueal, biópsia ou angiografia compatível.	8
Artrites	Duas ou mais articulações.	4
Miosites	Fraqueza ou dor muscular proximal com: elevação de enzimas musculares, eletromiografia ou biópsia compatíveis.	4
Cilindros urinários	Granulosos ou hemáticos.	4
Hematúria	Maior que 5 hemácias por campo. Excluir cálculos ou infecções.	4
Proteinúria	Maior que 0,5g/dia de início recente ou aumento maior que 0,5g/dia em relação aos valores anteriores.	4
Leucocitúria	Maior que 5 leucócitos por campo. Excluir infecções.	4
Eritema malar	Eritema sobre as eminências malares poupando os sulcos nasolabiais	2
Alopecia	Perda anormal de cabelos, de forma localizada ou difusa.	2
Úlceras de mucosas	Úlceras orais ou nasais.	2
Pleurite	Dor pleurítica, com atrito ou derrame pleural, ou espessamento pleural.	2
Pericardite	Dor pericárdica com atrito, derrame ou eletrocardiograma ou ecocardiograma compatíveis.	2
Diminuição de complemento	Diminuição de C3, C4 ou CH50.	2
Anti-dna	Presença.	2
Febre	Temperatura maior que 38°C. Excluir infecções.	1
Plaquetopenia	Menor que 100.000 plaquetas por mm ³ .	1
Leucopenia	Menor que 3.000 leucócitos por mm ³ . Excluir drogas.	1
Total		

Obs: válido para manifestações de início recente (até dez dias anteriores à avaliação)

ANEXO C –COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO PROJETO

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA E ASSOCIAÇÃO ENTRE ACOMETIMENTO CUTÂNEOMUCOSO E COMPROMETIMENTO DE OUTROS ÓRGÃOS NOS PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO.

Pesquisador: Luciano Junqueira Guimarães

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 81894717.2.0000.5558

Instituição Proponente: Hospital Universitário de Brasília - HUB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.872.893

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo transversal descritivo onde os pacientes serão avaliados clinicamente por um médico reumatologista em uma amostra de conveniência de todos os pacientes acompanhados nos ambulatórios de colagenoses do HUB no período de 12 meses.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a prevalência e as características das manifestações mucocutâneas nos pacientes com LES atendidas no ambulatório e associar as manifestações mucocutâneas com outras manifestações sistêmicas. Analisar se uma manifestação mucocutâneas específica está associada a um determinado acometimento sistêmico .

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os autores referem que não há riscos para os voluntários da pesquisa e os benefícios estão relacionados a um maior conhecimento do perfil clínico dos pacientes com LES do ambulatório de colagenoses do HUB. Entretanto, considerando que haverá uma entrevista específica para a inclusão dos voluntários na pesquisa e a possibilidade de biópsia da lesão mucocutânea esses dados foram explicitados no TCLE com os riscos e benefícios da pesquisa.

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.910-900

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3107-1918

E-mail: cepfm@unb.br

**UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 2.872.893

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Por meio de um estudo transversal descritivo pretende-se testar a hipótese de que as manifestações mucocutâneas dos pacientes com diagnóstico de LES se associam com as manifestações sistêmicas. Estudo é relevante e poderá contribuir para um maior conhecimento do perfil clínico dos pacientes com LES.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto está bem delineado com riscos e benefícios, critérios de inclusão e o TCLE adequado.

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após a inclusão do TCLE considera-se que a pendência foi atendida e o parecer é pela aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto apreciado na 6ª Reunião Ordinária do CEP-FM-UnB-2018. Após apresentação do parecer do (a) Relator (a), aberta a discussão para os membros do Colegiado. O projeto foi Aprovado.

De acordo com a Resolução 466/2012-CONEP/CNS, itens X.1. - 3.b. e XI. -2.d, este Comitê chama a atenção da obrigatoriedade de envio do relatório parcial semestral e final do projeto de pesquisa para o CEP -FM, através de Notificações submetidas pela Plataforma Brasil, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1020031.pdf	08/08/2018 15:30:22		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	08/08/2018 15:22:30	Luciano Junqueira Guimarães	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	06/08/2018 17:10:50	Luciano Junqueira Guimarães	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	ProjetodetalhadoBrochura.pdf	13/11/2017 23:07:29	Luciano Junqueira Guimarães	Aceito

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.910-900

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3107-1918

E-mail: cepfm@unb.br

**UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 2.872.893

Investigador	ProjetodetalhadoBrochura.pdf	13/11/2017 23:07:29	Luciano Junqueira Guimarães	Aceito
Outros	RESUMODOPROJETO.pdf	13/11/2017 23:05:22	Luciano Junqueira Guimarães	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termodeconcordanciaintituicao.pdf	13/11/2017 23:01:59	Luciano Junqueira Guimarães	Aceito
Outros	curriculopesquisador3.pdf	13/11/2017 23:00:10	Luciano Junqueira Guimarães	Aceito
Outros	curriculopesquisador2.pdf	13/11/2017 22:58:51	Luciano Junqueira Guimarães	Aceito
Outros	curriculopesquisadorprincipal.pdf	13/11/2017 22:55:38	Luciano Junqueira Guimarães	Aceito
Outros	Declaracaoderesponsabilidade.pdf	13/11/2017 22:37:00	Luciano Junqueira Guimarães	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	13/11/2017 22:34:36	Luciano Junqueira Guimarães	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Cartadeencaminhamento.pdf	13/11/2017 22:32:51	Luciano Junqueira Guimarães	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	13/11/2017 22:17:39	Luciano Junqueira Guimarães	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 04 de Setembro de 2018

Assinado por:
Florêncio Figueiredo Cavalcanti Neto
(Coordenador)

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **Município:** BRASÍLIA **CEP:** 70.910-900
UF: DF **E-mail:** cepfm@unb.br
Telefone: (61)3107-1918

APÊNDICE

APÊNDICE A - FICHA COLETA DE DADOS PROJETO DE MESTRADO

PREVALÊNCIA E ASSOCIAÇÃO ENTRE ACOMETIMENTO CUTÂNEO MUCOSO E COMPROMETIMENTO DE OUTROS ÓRGÃOS NOS PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO.

Responsável pelo preenchimento:				
Registro: Iniciais:	Sexo:	DN:	Data preenchimento:	
Data do diagnóstico: Dia/mês/ano:		Critérios de classificação (SLICC 2002) ao diagnóstico		
		1- Clínicos:		
		2- Imunológicos:		
Tempo de evolução em meses:				
1 - Manifestação cutânea () não () sim	() agudo	() subagudo	() discoide () ativo () sequelar	() alopecia
*	() fotossensibil	() vasculite	() mucosa	() *outras lesões cutâneas
2 – Osteoarticular () não () sim	() artralgia	() artrite	() Jaccoud	() NAV
3 - Hematológica () não () sim valores =>	() anemia crônica	() anemia hemol	() leucopenia	() plaqueto
4 - Manifestação renal () não () sim valores =>	() proteinúria	() hematúria	() piúria	() cilindros
5 - Manifestação SNC () não () sim	() convulsão () meningite assépt	() cefaleia () AVC	() psicose () disfunção cognitiva	() outros
6 - Manifestação SNP () não () sim	() mono neuropatia	() disfunção SNA	() neuropatia craniana	() outros
7 – Cardiovascular () não () sim	() pericardite () miocardite	() ICO	() arritmia	() outros
8 - Pulmonar () não () sim	() pleurite	() pneumonite	() HAP	() outros
9 – Imunológicas () não () sim	() anti DNA nativo	() C3 baixo valor	() C4 baixo valor	
Exames laboratoriais	() VHS () PCR	() ur () cr	() TGO () TGP	() glic () abl
10 – Outras manifestações clínicas () não () sim	() gastrointestinal	() ocular	() otorrino	() urológica

11 – Uso atual de imunossupressor/imunomodulador () não () sim	() prednisona () MMF	() HCQ/DFC () MTX	() AZA () ciclosporina	() CFF () outros
12 –Uso atual de anti-hipertensivos () não () sim	() ICEA () IRAII	() HCTZ () FURO	() B BLOQ () HIDRALAZ	()BLOQ CA () OUTROS
13 – Uso atual de outros medicamentos	() estatinas () hipoglicemi	() Bloqbomb () outros	() CaCo3/vit D3	() bifosfonato
12 – Filtro solar	() regular	() irregular	() não	
13 - Hábitos de vida	() tabagista	() sedentário	() etilista	IMC =
SLEDAI 2 k =				
Observações:				
Outras manifestações:				

APÊNDICE B – TCLE

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA/FACULDADE DE MEDICINA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DE SERES HUMANOS
Cepfm(a@unb.br Fone: 61 3107-1918)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

Convidamos o(a) Senhor(a) a participar voluntariamente do projeto de pesquisa PREVALÊNCIA E ASSOCIAÇÃO ENTRE ACOMETIMENTO MUCOCUTÂNEO COM COMPROMETIMENTO DE OUTROS ÓRGÃOS NOS PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES). Sob a responsabilidade do pesquisador Luciano Junqueira Guimarães. O projeto será um estudo transversal descritivo onde os pacientes serão avaliados clinicamente por um médico reumatologista (Luciano Junqueira Guimarães). As manifestações clínicas e laboratoriais presentes durante a consulta serão transcritas para uma ficha padronizada. Os pacientes que apresentarem manifestações mucocutâneas serão avaliados também por uma dermatologista do HUB (Ora. Izelda Maria Carvalho Costa). Aqueles que ao exame clínico não for possível classificar o tipo da lesão cutânea, serão submetidos à biópsia da lesão com realização de imunofluorescência. O objetivo desta pesquisa é avaliar a associação das manifestações mucocutâneas com outras manifestações sistêmicas nos pacientes com LES. O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a). A sua participação se dará por meio de avaliação clínica nos ambulatórios de Reumatologia do HUB durante a consulta de rotina, agendada conforme a agenda normal dos ambulatórios, com um tempo estimado de 30 minutos para sua realização. Não há riscos decorrentes de sua participação na pesquisa. Se você aceitar participar, estará contribuindo para um melhor conhecimento sobre o LES. O(a) Senhor(a) pode se recusar a responder (ou participar de qualquer procedimento) qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração. Todas as despesas que você tiver relacionadas diretamente ao projeto de pesquisa (tais como passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa ou exames para realização da pesquisa) serão cobertas pelo pesquisador responsável. Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, você deverá buscar ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil. Os resultados da pesquisa serão divulgados no Hospital Universitário de Brasília podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos. Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Luciano Junqueira Guimarães no telefone (61)99331-9433 ou 2028-5423 disponível inclusive para ligação a cobrar, ou pelo e-mail: lujunqueiramed@hotmail.com.

Rubricas:

Paciente Pesquisado

Pesquisador