



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO E EXTENSÃO
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA

ANDREIA XIMENDES DE ARAÚJO
VITÓRIA SANTOS DA SILVA TAVARES

ESTUDO CLÍNICO E IMUNOLÓGICO COMPARATIVO DO ACOMETIMENTO INICIAL E DESFECHO DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL E ADULTO.

BELÉM-PA
2021

ANDREIA XIMENDES DE ARAÚJO
VITÓRIA SANTOS DA SILVA TAVARES

ESTUDO CLÍNICO E IMUNOLÓGICO COMPARATIVO DO ACOMETIMENTO INICIAL E DESFECHO DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL E ADULTO.

Trabalho de conclusão de curso, apresentado ao curso de medicina do Centro Universitário do Estado do Pará, como requisito parcial para obtenção do grau em Medicina.
Orientador: Prof. Dr. Érica Gomes do Nascimento Cavalcante
Coorientador: Prof. Dr. Glauce Leão Lima

BELÉM-PA
2021

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
Biblioteca do CESUPA, Belém – PA

Araújo, Andreia Ximendes de.

Estudo clínico e imunológico comparativo do acometimento inicial e desfecho de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil e adulto / Andreia Ximendes de Araújo, Vitória Santos da Silva Tavares; orientadora Érica Gomes do Nascimento Cavalcante, coorientadora Glauce Leão Lima. – 2021.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Centro Universitário do Estado do Pará, Medicina, Belém, 2021.

1. Lúpus eritematoso sistêmico. 2. Pacientes. 3. Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC). I. Tavares, Vitória Santos da Silva. II. Cavalcante, Érica Gomes do Nascimento, orient. III. Lima, Glauce Leão, coorient. IV. Título.

CDD 23º ed. 616.079

AGRADECIMENTOS

Dedicamos este trabalho aos nossos pais e irmãs, Luciana e Marco Antônio Tavares, Manoel Ximenes e Cícera Araújo, Maria Eduarda Tavares e Manuela Ximendes por toda dedicação conosco e pelo apoio emocional no processo de construção deste projeto. Sem suas lutas diárias na nossa formação acadêmica e pessoal, nada disso seria possível.

À nossa orientadora, Dra. Érica Cavalcante e coorientadora, Dra. Glauce Leão, por todo conhecimento compartilhado e que apesar da intensa rotina aceitaram nos orientar e sanar nossas dúvidas. Todo o apoio e disponibilidade foram imprescindíveis nos vários meses que estivemos neste processo juntas.

Aos nossos colegas de curso e amigos Aluzio Miguel, Danilo Barros, Jade Guerra, José Guimarães, Lorena Santos, Natália Rabelo, pela ajuda constante no dia a dia e que dividem conosco os anseios e dificuldades do curso. Além dos amigos, Ana Carolina Sousa, Estela Gonçalves, Leonardo Bittencourt, Maira Oliveira, Marina Sousa, Maurício Solón, que mesmo fora da graduação nos ampararam e entenderam a ausência durante o caminho. Juntos conseguimos vencer todas os obstáculos da vida, temos certeza de que, nos apoiando mutualmente, nos tornaremos grandes profissionais.

RESUMO

Introdução: Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença reumática autoimune, de caráter crônico e largo espectro clínico. Resulta de complexas anormalidades do sistema imunológico, com o predomínio de anticorpos antinucleares que atingem diversos órgãos e sistemas. Acomete ambos os sexos, em qualquer idade, porém tem maior incidência em mulheres de idade reprodutiva, com um pico aos 30 anos. Em alguns casos, pode manifestar-se ainda na faixa etária juvenil (LESJ). No entanto, considerando o diagnóstico e as manifestações clínicas prevalentes diversas do LES e LESJ, ainda não são comuns os trabalhos acerca desse assunto, dificultando a criação de um perfil que comprove a maior gravidade dos sintomas manifestados antes dos dezoito anos em comparação com o LES. **Objetivos:** identificar diferenças no perfil clínico, epidemiológico e imunológico de pacientes que preenchem critérios diagnósticos para lúpus eritematoso sistêmico e lúpus eritematoso sistêmico juvenil, em acompanhamento nos ambulatórios de Reumatologia e Reumatologia pediátrica do Centro de Especialidades médicas do Cesupa (CEMEC). **Método:** foi realizado um estudo longitudinal retrospectivo, descritivo e observacional do tipo coorte histórico, com abordagem quali-quantitativa. O estudo foi realizado no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC) do Centro Universitário do Pará (CESUPA), localizado em Belém-PA. **Resultados:** ambos os grupos obtiveram predominância do sexo feminino compondo a amostra. As manifestações clínicas mais frequentes no LESJ foram febre, astenia, alterações cutâneas agudas, artralgia, vasculite, derrame pericárdico, proteinúria, cilindros hemáticos, nefrite lúpica, linfopenia, trombocitopenia e hipocomplementenemia. Pacientes do grupo adulto tiveram ao início e seguimento predominância em valores aumentados nas provas inflamatórias, perda de peso, lúpus cutâneo papuloescamoso, alopecia cicatricial e não cicatricial, úlceras orais, artrite, pericardite, derrame pleural, mielite transversa, neurite e psicose, anemia hemolítica autoimune, leucopenia e neutropenia. O grupo juvenil apresentou maior índice de atividade ao início da doença, porém, teve um desenvolvimento mais favorável, quando comparado ao grupo adulto, já que diminuiu seu índice SLEDAI-2K de maneira mais efetiva que o grupo de início adulto. **Conclusão:** Pacientes LESJ tiveram prevalência levemente maior do sexo masculino, positividade do anticorpo anti-dsDNA, hipocomplementenemia, maior frequência de manifestações cutâneas agudas, acometimento renal e maior índice de atividade da doença no início, porém com melhor evolução em seu curso. LES obteve prevalência do sexo feminino, manifestações laboratoriais de anemia hemolítica autoimune e leucopenia, além maior atividade inflamatória e sintomas articulares.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico; Progressão da Doença; Índice de Gravidade da Doença; Nefrite Lúpica.

ABSTRACT

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune rheumatic disease, with a chronic character and large clinical spectrum. It results from complex abnormalities of the immune system, with the predominance of antinuclear antibodies that affect several organs and systems. It affects both genders, at any age, however, has a higher incidence in women in reproductive age, with a peak at 30 years. In some cases, it can manifest in the juvenile age group (JSLE). However, considering the diagnosis and the different prevalent clinical manifestations from SLE and JSLE, articles on this subject are still not common, making it difficult to create a profile that comprises the higher severity of symptoms manifested before the age of eighteen in comparison with LES. **Objectives:** to identify differences in the clinical, epidemiological, and immunological profile of patients that fulfilled the criteria for classification of Systemic Lupus Erythematosus and Juvenile Systemic Lupus Erythematosus, under follow-up at the Pediatric Rheumatology and Rheumatology ambulatory of the Cesupa Medical Specialties Center (CEMEC). **Method:** a retrospective, descriptive and observational longitudinal study of the historical cohort type was carried out, with a qualitative and quantitative approach. The study was carried out at the Medical Specialties Center (CEMEC) of the Centro Universitário do Pará (CESUPA), located in Belém-PA. **Results:** both groups had a predominance of females composing the sample. The most frequent clinical manifestations in JSLE were fever, asthenia, acute skin manifestations, arthralgia, vasculitis, pericardial effusion, proteinuria, hematic cylinders, lupus nephritis, lymphopenia, thrombocytopenia and hypocomplementenemia. Adult group patients had at the beginning and follow-up, predominance of increased values in inflammatory tests, weight loss, papulosquamous cutaneous lupus, scarring and non-scarring alopecia, oral ulcers, arthritis, pericarditis, pleural effusion, transverse myelitis, neuritis and psychosis, hemolytic anemia autoimmune, leukopenia and neutropenia. The juvenile group had a higher index of activity at the beginning of the disease, however, it had a more favorable development when compared to the adult group, since its SLEDAI-2K index decreased more effectively than the group of adult onset. **Conclusion:** JSLE patients had slightly higher prevalence in males, anti-dsDNA antibody positivity, hypocomplementenemia, higher frequency of acute skin manifestations, renal involvement and higher disease activity index at the beginning, but with better progress in its course. SLE obtained female prevalence, laboratory manifestations of autoimmune hemolytic anemia and leucopenia, in addition to higher inflammatory activity and joint symptoms.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Disease Progression; Severity of Illness Index; Lupus nephritis.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	14
2.1	Geral	14
2.2	Específicos	14
3	MATERIAIS E MÉTODOS	15
3.1	Aspectos éticos	15
3.2	Tipo de estudo	15
3.3	Local	15
3.4	Instrumento da coleta e fonte de dados	15
3.5	Número de participantes	15
3.6	Variáveis de estudo	15
3.7	CrITÉrios de inclusão	16
3.8	CrITÉrios de exclusão	16
3.9	Apresentao e análise de dados	17
4	RESULTADOS	18
4.1	Análise de dados epidemiológicos	18
4.2	Análise da prevalência de autoanticorpos, hipocomplementenemia, aumento de provas inflamatórias e padrões do fator- antinuclear	19
4.3	Análise das manifestaes clínicas	22
4.4	Análise da biópsia renal	27
4.5	Análise do SLEDAI-2K	28
5	DISCUSSÃO	30
5.1	Dados epidemiológicos	30
5.2	Prevalência de auto anticorpos, provas inflamatórias e hipocomplementenemia	30
5.3	Manifestaes clínicas	32
5.4	Biopsia renal	33
5.5	SLEDAI-2K	33
6	CONCLUSÃO	34
	REFERÊNCIAS	35
	ANEXOS	38
	ANEXO A	38
	ANEXO B	39

1 INTRODUÇÃO

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença reumática autoimune, de caráter crônico e largo espectro clínico. Resulta de complexas anormalidades do sistema imunológico, com o predomínio de anticorpos antinucleares que atingem diversos órgãos e sistemas. Embora a fisiopatogenia ainda continue desconhecida, acredita-se que a etiologia do LES seja multifatorial, sendo muitos aspectos associados ao seu desenvolvimento e sua reativação, incluindo fatores genéticos e ambientais, como exposição ao sol, alguns alimentos e fatores hormonais, além de diversas infecções virais.¹

O lúpus acomete ambos os sexos, em qualquer idade, porém tem maior incidência em mulheres de idade reprodutiva, com um pico aos trinta anos.² Entretanto, em alguns casos, pode manifestar-se ainda na faixa etária juvenil (LESJ), ou seja, em pacientes com idade igual ou inferior a dezoito anos, com incidência aproximada de 20% do total de casos de LES, sendo que a intervenção do gênero parecer ser menos frequente do que nos adultos. Apesar do curso da doença, do quadro clínico e dos fenótipos associados ao LESJ serem bem variáveis, nestes indivíduos, a patologia costuma ser associada a um maior perfil de gravidade e costumam estar associados a maior necessidade de hospitalizações, além de um diagnóstico mais tardio, já em uma fase mais avançada da doença.^{3, 4}

Por ser uma doença multissistêmica, o lúpus apresenta uma ampla gama de manifestações clínicas, podendo ser variável a apresentação de cada paciente, de acordo com os órgãos afetados e a depender do grau de atividade da doença.^{5, 6} As manifestações podem apresentar índice leve de atividade, a índice de atividade muito alta, podendo levar o paciente a óbito. Sintomas constitucionais, como febre, perda de peso e astenia comumente são observados no quadro clínico inicial e podem impactar significativamente na qualidade de vida, influenciando nas relações sociais e nas atividades de vida diária do paciente.⁵

Manifestações cutâneas são comuns no lúpus, podendo atingir 70 a 90% dos pacientes, e ocorrem devido à infiltração de células inflamatórias na pele. Estas podem ser restritas ao tegumento, caracterizando o lúpus eritematoso cutâneo, ou ocorrer concomitantemente ao acometimento de outros órgãos, o que determina a ocorrência do lúpus eritematoso sistêmico.⁵⁻⁷

As principais formas cutâneas podem ser divididas em agudas ou crônicas, sendo as últimas relacionadas a alterações histológicas irreversíveis. Entre as mais comuns manifestações agudas, estão: *rash* malar, eritema fotossensível, lúpus cutâneo bolhoso e alopecia não cicatricial, muitas vezes de caráter transitório. Esta é diferenciada da alopecia cicatricial, causada por lesões crônicas no couro cabeludo, principalmente pelo caráter de possível regressão do quadro.⁵⁻⁷

Entre as crônicas, a principal é o lúpus cutâneo discoide, o qual resulta, na maioria das vezes, em sequelas, como cicatrizes e atrofias na pele. Ademais, a inflamação das mucosas pode levar a aftas orais e nasais, em geral indolores, as quais indicam atividade da doença.⁵⁻⁷ A presença de *rash* malar, fotossensibilidade e alopecia transitória tem sido associada com uma maior frequência ao lúpus juvenil, enquanto lesões discoides ao lúpus de início adulto.^{8, 9}

As vasculites cutâneas têm como principal sintoma o aparecimento de púrpuras, e o segmento mais acometido as mãos. Também podem estar associadas à petéquias, hemorragias e infarto periungueais etc. Presença de ulcerações denota gravidade. As vasculites digitais geralmente não estão presentes no quadro inicial e não representam gravidade da doença. Estudos associam maior prevalência deste acometimento no lúpus de início Juvenil.¹⁰

O acometimento articular ocorre na maioria dos pacientes, e pode envolver apenas a presença de artralgia, sem demais sinais flogísticos, ou artrite, sendo esta geralmente não erosiva e acompanhada de rigidez matinal inferior à de outras artrites. A inflamação das articulações pode levar a acometimento de tendões e ligamentos adjacentes, resultando em uma entidade conhecida como artropatia de jaccoud, que se caracteriza por deformidades não fixas, mas que podem gerar incapacidade significativa nas atividades de vida diária do paciente.^{5, 7, 11} De maneira geral, o acometimento articular tem sido relacionado principalmente ao lúpus adulto.^{8, 10, 12}

Já o envolvimento renal está relacionado com maior frequência à faixa etária pediátrica, sendo uma das manifestações que mais leva o paciente à necessidade de hospitalizações e a óbito precoce.^{8, 10, 12} A atividade renal caracteriza-se pela presença de proteinúria significativa (acima de 500mg em 24 horas), leucocitúria, hematúria, presenças de cilindros granulados, hemáticos ou hemáceas dismórficas. A nefrite lúpica é confirmada mediante presença de alterações histológicas à biópsia renal, sendo recomendada a realização deste procedimento sempre que possível, já que os parâmetros clínicos podem não predizer os achados histológicos.¹⁻⁵

Alterações hematológicas também são mais frequentes no lúpus juvenil, e podem resultar tanto de processos de atividade da doença, com deposição de imunocomplexos nas células hematopoiéticas, quanto do tratamento imunossupressor, o qual geralmente resulta em diminuição de células da linhagem de defesa do indivíduo.^{5, 8-10, 12} As células mais comumente afetadas por períodos de exacerbação da doença são os linfócitos, resultando em linfopenia. Pode haver, também, destruição de hemácias, plaquetas, neutrófilos, ocasionando anemia hemolítica autoimune, trombocitopenia e neutropenia, além da diminuição de leucócitos. O tratamento com imunossupressores normalmente resulta em leucopenia e trombocitopenia.^{5, 13, 14} Esta diminuição de células de defesa pode ocasionar infecções oportunistas no paciente e a de plaquetas, sintomas hemorrágicos, como sangramentos de mucosa, petéquias, equimoses e hemorragias.

As membranas serosas mais afetadas no LES são o pericárdio e a pleura, causando pericardite, derrame pericárdico, pleurite e derrame pleural, sendo um acometimento mais comum após os 18 anos.^{8, 9} Também são causa frequente de hospitalização do paciente, além da nefrite lúpica. O líquido presente nas serosas no LES tem caráter inflamatório, com predominância de linfócitos e o fator-antinuclear pode estar positivo. No Brasil, serosites infecciosas são comuns. Portanto, estas devem ser diferenciadas das causadas pelo Lúpus, mediante a análise dos líquidos presentes.¹⁵

Manifestações neuropsiquiátricas incluem distúrbios associados ao sistema nervoso central e ao sistema nervoso periférico e estão relacionadas à dezenove síndromes de acordo com a classificação do ACR (*American College of Rheumatology*).¹⁶ Muitas vezes, torna-se difícil a diferenciação entre alterações neurológicas relacionadas à atividade da doença e ao processo inflamatório, e as ocasionadas por alterações secundárias, como uso de medicações, infecções, terapia imunossupressora e distúrbios metabólicos.¹⁶⁻¹⁸ Estudos tem demonstrado que alterações neurológicas causadas estritamente devido ao lúpus são raras. Algumas têm sido mais relacionadas à faixa pediátrica, como convulsão, cefaleia, psicose e coreia.^{9,10,12}

Por se tratar de uma doença autoimune, a presença de autoanticorpos é marcadamente presente. Alguns são considerados específicos, como anti-dsDNA, anti-Sm, anticardiolipinas, anticoagulante lúpico, antibeta-2-glicoproteína-1 e antiproteína-P-ribossomal. Anticorpos específicos podem estar associadas ao acometimento de determinados órgãos. Anti-dsDNA, por exemplo, está relacionado ao comprometimento

renal. O fator antinuclear, apesar de não ser considerado anticorpo específico, é critério de entrada para a classificação do indivíduo com lúpus. Este deve ser analisado com cautela em pacientes com baixa probabilidade pré-teste para doenças autoimunes.¹⁸⁻²⁰

O lúpus é uma doença que não possui critérios diagnósticos, mas, sim, critérios classificatórios. Ao longo do tempo, critérios foram desenvolvidos na tentativa de certificar uma definição consistente para a doença e, dessa maneira, garantir meios adequados visando vigilância e pesquisa dessa enfermidade. Alguns destes parâmetros de classificação são mais utilizados na prática clínica, como os que envolvem aqueles desenvolvidos pelo ACR, sendo o mais atual elaborado em 2019, em colaboração com a *European Alliance of Association for Rheumatology* (EULAR), os quais são compostos por critérios clínicos, como *rash* malar e úlceras orais, e laboratoriais, como a pesquisa de anticorpos, necessitando para essa avaliação os critérios de entrada: FAN maior ou igual a 1:80 nas células HEp-2 ou teste positivo equivalente.²¹

Outro critério igualmente utilizado para classificação da doença é o proposto pelos *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) publicados em 2012. Este também é útil na classificação da doença na faixa pediátrica, e consiste em critérios clínicos, como a presença de lúpus cutâneo agudo, lúpus cutâneo crônico, úlceras orais, alopecia não cicatricial, etc.; e critérios imunológicos, tendo como exemplo a presença de anticorpos antinucleares ou anti-DsDNA acima da referência do laboratório, de anticorpos antifosfolípidos e baixo complemento (C3, C4 e CH50). Paciente é classificado como portador de lúpus segundo SLICC caso atenda a quatro dos critérios listados, incluindo um critério clínico, e um imunológico. Também é considerado como portador de lúpus pelo SLICC aquele paciente com nefrite comprovada por biópsia compatível com LES e anticorpos antinucleares ou anticorpos anti-dsDNA.²²

Segundo Petri *et. al.*, (2013, p.17), a sensibilidade e a especificidade dos critérios de classificação do SLICC apresentam melhor desempenho em relação aos critérios revisados do ACR 1997 em termos de sensibilidade, mas não especificidade. Esses critérios devem ser clinicamente mais relevantes, permitindo a inclusão de mais pacientes com lúpus clinicamente definido do que o uso atual dos critérios da ACR.²²

Ademais, existe ainda um indicador utilizado para a classificação da doença, desenvolvido um critério clínico de mensuração de seu estado de atividade e gravidade, conhecido como SLEDAI-2k (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000*), o qual constitui uma modificação realizada no SLEDAI original e foi validado

como um preditor de mortalidade, como uma medida da atividade global de doenças no contexto clínico.² Este utiliza parâmetros presentes no momento da consulta ou nos dez dias antecedentes, atribuindo pontuações entre um e oito pontos, de acordo com alguns critérios clínicos presentes como: leucopenia, alopecia, vasculite, convulsões, etc. Pontuações maiores que oito indicam doença ativa e maiores de doze, atividade grave.² Atualmente, tendo em vista os novos tratamentos desenvolvidos e a maior atenção dada aos pacientes reumáticos, a maioria dos que recebe esse diagnóstico costumam ter um prognóstico benigno, apesar de sua sobrevida global ser menor em comparação a população geral.¹

Quando o diagnóstico de LES é realizado ainda na infância, por razões ainda não muito bem compreendidas, os pacientes demonstram ter sua intensidade de sintomas e complicações mais graves ao decorrer do tempo, sendo que manifestações sistêmicas como doenças neuropsiquiátricas, infecções ativas, nefrite lúpica em estágios avançados e citopenias são mais comuns nessa faixa etária, as quais estão associadas a uma maior morbimortalidade dos pacientes. Além disso, sintomas constitucionais como fadiga, alteração no peso, febre, artralgia também são encontrados mais comumente.^{3, 23} Ademais, muito do que se sabe sobre as complicações e acometimentos com maior gravidade na população juvenil é decorrente dos efeitos colaterais dos medicamentos utilizados mais precocemente, que garantem uma taxa de sobrevida maior, mas manifestam suas consequências mais cedo.³

A despeito da diversidade da apresentação clínica, tem-se um bom conhecimento sobre o quadro. Ainda assim, todavia, a influência da idade de início de acometimento e o prognóstico clínico ainda não está bem estabelecido. São poucos os estudos comparativos entre o LES e sua vertente LESJ, dificultando o estabelecimento de um perfil clínico-epidemiológico mais preciso. Seria importante uma maior produção científica voltada para este tema, para especificar abordagens terapêuticas mais focadas nestes diferentes grupos da mesma doença, já que na faixa etária juvenil, outras questões devem ser consideradas, como o fator psicológico, o meio social e uso de medicamentos a longo prazo com influência no crescimento e desenvolvimento individual dos pacientes, no curso da doença e no desenvolvimento de complicações.

Nesse contexto, torna-se importante o conhecimento de que o LES juvenil é entidade potencialmente grave, a qual pode afetar negativamente a qualidade de vida, e que a intervenção precoce pode melhorar significativamente os sintomas e aumentar

a sobrevida dos pacientes, tendo em vista a maior atividade da doença principalmente em seu início.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Identificar e analisar diferenças no perfil epidemiológico, clínico e imunológico de pacientes que preenchem critérios classificatórios para lúpus eritematoso sistêmico e lúpus eritematoso sistêmico juvenil e em acompanhamento nos ambulatórios de Reumatologia e Reumatologia pediátrica do Centro de Especialidades médicas do Cesupa (CEMEC).

2.2 Específicos

1. Identificar o perfil clínico, epidemiológico e imunológicos dos pacientes acometidos pelo LES e pelo LESJ em acompanhamento no ambulatório de Reumatologia do CEMEC ao diagnóstico e durante o acompanhamento no serviço;
2. Comparar o grau de atividade de doença de acordo com o SLEDAI-2K nas diferentes faixas etárias no início do acompanhamento;

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Aspectos éticos

Após o aceite da orientadora e coorientadora e da autorização da direção do Centro de Especialidade Médicas – Cesupa este projeto foi submetido a apreciação e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro Universitário do Estado do Pará (CEP-CESUPA).

O desenvolvimento do presente projeto ocorreu após a aprovação do CEP-CESUPA.

3.2 Tipo de estudo

Foi realizado um estudo longitudinal retrospectivo, descritivo e observacional do tipo coorte histórico, com abordagem quali-quantitativa.

3.3 Local

O estudo foi realizado no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC) do Centro Universitário do Pará (CESUPA), localizado em Belém-PA.

3.4 Instrumento da coleta e fonte de dados

Foram analisados os prontuários dos pacientes com diagnóstico de LES e LESJ, acompanhados nos ambulatórios de reumatologia adulto e pediátrico do CEMEC, respectivamente.

Os indivíduos foram divididos em duas coortes, de acordo com a idade ao diagnóstico, e foram comparadas as alterações clínicas e laboratoriais presentes no início da doença e durante as últimas consultas, além da atividade da doença de acordo com o índice SLEDAI-2K.

3.5 Número de participantes

Foram incluídos todos os pacientes que preencheram os critérios classificatórios de LES e LESJ, e com diagnóstico único de lúpus eritematoso sistêmico, totalizando um N amostral de 90, sendo 69 indivíduos compondo a coorte de LES e 21 compondo a de LESJ.

3.6 Variáveis de estudo

Foram descritos os perfis clínico, laboratorial e epidemiológico dos pacientes, tomando por base variáveis epidemiológicas: gênero, idade ao diagnóstico, tempo de evolução. Variáveis clínicas: constitucionais – febre, perda de peso e astenia; renais -

presença de nefrite lúpica, proteinúria > 0,5g/ 24 horas e cilindros hemáticos; articulares - artralgia e/ ou artrite; dermatológicas - *rash* malar, eritema fotossensível, alopecia não cicatricial e cicatricial, lúpus cutâneo anular, lúpus cutâneo bolhoso, lúpus cutâneo papuloescamoso e lúpus cutâneo discoide; hematológicas – leucopenia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia e anemia hemolítica autoimune; serosites - pericardite, derrame pericárdico e derrame pleural; neurológicas - convulsão, delirium, mielite transversa e neurites. Variáveis laboratoriais: principais padrões encontrados do fator antinuclear, positividade ou não de anticorpos específico e inespecíficos como: anti-DsDNA, anti-SSa/Ro, anti-SSa/la, anti-RNP, anti-Sm, anticardiolipinas, anti B2- glicoproteína-1, anticoagulante lúpico, além da existência de hipocomplementenemia e aumento de provas inflamatórias VHS/ PCR.

Foram também analisados o escore de atividade da doença utilizando como parâmetro o SLEDAI-2K e, caso o paciente tenha realizado biópsia renal, a classe no qual a nefrite lúpica se encaixa segundo o "Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da Nefrite Lúpica". Os dados obtidos no início da doença foram comparados com os coletados nas últimas consultas, no intuito de realizar um comparativo da evolução da doença em relação as duas amostras, com foco em qual grupo apresentou maior índice de gravidade.

3.7 Critérios de inclusão

Pacientes do ambulatório de reumatologia adulto e pediátrico que preencheram critérios classificatórios para LES e LESJ de acordo o SLICC, que constavam no prontuário os exames e manifestações iniciais da doença, em acompanhamento nos ambulatórios de Reumatologia e Reumatologia Pediátrica do CEMEC*, desde o ano 2015 até 2020.

As coortes foram estabelecidas de acordo com idade ao início da doença. LESJ foi definido como início antes do paciente completar 18 anos. LES após os 18 anos e antes dos 50.

3.8 Critérios de exclusão

Prontuários de pacientes que possuíam outros diagnósticos reumatológicos associados, ou que não constavam os dados iniciais da doença e aqueles caracterizados como lúpus eritematoso sistêmico de início tardio (>50 anos).

3.9 Apresentação e análise de dados

Na análise uni variada, obteve-se para os grupos juvenil e adulto por cada variável epidemiológica, clínica e laboratorial a distribuição de frequências relativa e absoluta, medidas de dispersão (desvio padrão, mínimo e máximo) e de tendência central (média), bem como intervalos de confiança a 95% (IC95%).

A fim de realizar uma investigação mais detalhada dos fatores significativamente associados aos grupos estudados, foi empregada análise bivariada com os testes do Qui-quadrado de Pearson e Exato de Fisher. Todas as análises consideraram significante $p < 0,05$.

Para entrada dos dados, bem como para a confecção das tabelas e gráficos, foi adotado o programa Excel 2007 (Microsoft Corp., Estados Unidos), sendo a análise estatística realizada por meio do programa Epi Info 7.2.3.1 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Estados Unidos).

Os resultados da pesquisa serão apresentados no Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA).

4 RESULTADOS

4.1 Análise de dados epidemiológicos

Foram incluídos no estudo um total de 90 pacientes com diagnóstico único de lúpus eritematoso sistêmico, sendo 21 do grupo de início do acompanhamento juvenil (LESJ) e 69 de início adulto (LES), sendo a idade ao diagnóstico em média de 13,48 anos no LESJ (PERC/±DP 3,04 anos; IC95%/MÍN-MÁX 3-17 anos) e 30,77 anos no LES (PERC/±DP 7,52 anos; IC95%/MÍN-MÁX 18-48 anos) e a média de duração da doença de 6,81 anos (PERC/±DP 3,34 anos; IC95%/MÍN-MÁX 2-14 anos) e 5,94 anos (PERC/±DP 3,37 anos; IC95%/MÍN-MÁX 1-15 anos), respectivamente. (Tabela 1).

Sobre a influência do gênero, ambos os grupos obtiveram predominância do sexo feminino compondo as amostras, com proporção 1 homem:6 mulheres no grupo juvenil e 1 homem: 10,5 mulheres no lúpus adulto, com prevalência levemente maior do sexo masculino entre o grupo de início juvenil, sendo 85,71% de mulheres (IC95%/MÍN-MÁX 63.66%-96.95%) versus 14,29% de homens (IC95%/MÍN-MÁX 3.05%-36.34%) no LESJ, e 91,30% mulheres (IC95%/MÍN-MÁX 82.03%-96.74%) versus 8,70% homens (IC95%/MÍN-MÁX 3.26%-17.97%) no LES. (Tabela 1).

Tabela 1 - Perfil epidemiológico de pacientes com LESJ e LES atendidos no CEMEC entre 2015-2020.

VARIÁVEL	JUVENIL - LESJ (N=21)			ADULTO - LES (N=69)		
	FREQ/M ÉD	PERC/± DP	IC95%/MÍN- MÁX	FREQ/M ÉD	PERC/± DP	IC95%/MÍN- MÁX
Sexo						
Masculino	3	14,29%	3.05%- 36.34%	6	8,70%	3.26%- 17.97%
Feminino	18	85,71%	63.66%- 96.95%	63	91,30%	82.03%- 96.74%
Idade do diag- nóstico	13.48 anos	3.04 anos	3 - 17 anos	30.77 anos	7.52 anos	18 - 48 anos
Tempo de do- ença	6.81 anos	3.34 anos	2 - 14 anos	5.94 anos	3.37 anos	1 - 15 anos

Fonte de dados: arquivo de prontuários do CEMEC

4.2 Análise da prevalência de autoanticorpos, hipocomplementenemia, aumento de provas inflamatórias e padrões do fator- antinuclear

Em relação a prevalência de autoanticorpos (Tabela 2 e 3), o grupo de início LESJ obteve maior positividade do autoanticorpo anti-dsDNA (57,14% LESJ; 44,62% LES; p-valor 0,3177), assim como do anticoagulante lúpico (10% LESJ; 3,23% LES; p-valor 0,2486) e de anticardiolipinas (10% LESJ; 1,64% LES; p-valor 0,1492). Já o anti SSa-Ro teve maior prevalência entre o grupo LES (31,75% LES; 4,76% LESJ; p-valor 0,0178), assim como os demais autoanticorpos: anti SSb-La (8,20 % LES ; 0% LESJ; p-valor 0,3214); anti-RNP (22,95% LES ; 0% LESJ; p-valor 0,0163) e anti-Sm (35,94% LES ; 19,05% LESJ; p-valor 0,1841. Anti B2- glicoproteína-1 não obteve positividade em nenhum dos indivíduos analisados.

No que se refere aos dados na última consulta, pacientes do grupo LES evoluíram com positividade do anti-dsDNA comparado ao LESJ, diferentemente do início do acompanhamento, em que a prevalência no LESJ era maior (56,52% LES; 42,86% LESJ; p-valor 0,2176). Quanto aos demais anticorpos, a relação manteve-se, com maior prevalência do anti SSa-Ro (21,74% LES; 4,76% LESJ; p-valor 0,1032), anti SSb-La (5,80% LES; 0% LESJ; p-valor 0,5680), anti-RNP (17,39% LES; 4,76% LESJ; p-valor 0,2176) e anti-Sm (27,54% LES; 14,29% LESJ; p-valor 0,2517) no LES. Anti B2- glicoproteína-1 continuou não obtendo positividade em ambos os grupos.

Tabela 2 – Autoanticorpos no início do acompanhamento de pacientes com LESJ e LES atendidos no CEMEC entre 2015-2020.

(continua)

LABORATORI- AIS	GRUPO DE INÍCIO		GRUPO DE INÍCIO		P-VA- LOR	P-VA- LOR
	JUVENIL - LESJ		ADULTO - LES			
	(N=21)		(N=69)			
	n	%	n	%		
dsDNA	12	57,14%	29	44,62%	0,3177	NS
SSa/Ro	1	4,76%	20	31,75%	0.0178*	0.0178*
SSb/La	--	--	5	8,20%	0,3214	NS
RNP	--	--	14	22,95%	0.0163*	0.0163*
Sm	4	19,05%	23	35,94%	0,1841	NS
Anticardiolipinas	2	10,00%	1	1,64%	0,1492	NS

Fonte de dados: arquivo de prontuários do CEMEC

Tabela 2 – Autoanticorpos no início do acompanhamento de pacientes com LESJ e LES atendidos no CEMEC entre 2015-2020.

(continuação)

LABORATORIAIS	GRUPO DE INÍCIO		GRUPO DE INÍCIO		P-VA- LOR	P-VA- LOR
	JUVENIL - LESJ (N=21)		ADULTO - LES (N=69)			
	n	%	n	%		
Anti B2 GPI	--	--	--	--	1	NS
Anti Coagulante Lú- pico	2	10,00%	2	3,23%	0,2486	NS

Fonte de dados: arquivo de prontuários do CEMEC

(conclusão)

Tabela 3 - Autoanticorpos na última consulta de pacientes com LESJ e LES atendidos no CEMEC entre 2015-2020.

LABORATORIAIS	GRUPO DE FINAL		GRUPO DE FINAL		P-VA- LOR	P-VA- LOR*
	JUVENIL - LESJ (N=21)		ADULTO - LES (N=69)			
	n	%	n	%		
dsDNA	9	42,86%	39	56,52%	0,2176	NS
SSa/Ro	1	4,76%	15	21,74%	0,1032	NS
SSb/La	--	--	4	5,80%	0,568	NS
RNP	1	4,76%	12	17,39%	0,1727	NS
Sm	3	14,29%	19	27,54%	0,2517	NS
Anticardiolipinas	--	--	--	--	1	NS
Anti B2 GPI	--	--	--	--	1	NS
Anti Coagulante Lú- pico	--	--	1	1,45%	1	NS

Fonte de dados: arquivo de prontuários do CEMEC

*Teste do Qui-quadrado de Pearson/Teste exato de Fisher

(--): Valor igual a zero não resultante de arredondamento.

No tocante dos demais dados laboratoriais (Tabela 4 e 5), a presença de hipocomplementenemia foi maior no LESJ (61,90% LESJ; 55,07% LES; p-valor 0,8016), enquanto valores aumentados nas provas inflamatórias VSH (23,81% LESJ; 40,58%

LESJ; p-valor 0,1107) e PCR (14,29% LESJ; 28,99% LES; p-valor 0,1530) foi significativamente maior no grupo de início adulto. Hipocomplementenemia obteve prevalências semelhantes entre as duas amostras no grupo recente (47,62% LESJ; 44,73% LES; p-valor 0,9138) e aumento de VHS (28,57% LESJ; 44,93% LES; p-valor 0,0990) e PCR (28,57% LESJ; 46,38% LES; p-valor 0,9138) manteve-se maior no LES.

Tabela 4 - Exames laboratoriais no início do acompanhamento de pacientes com LESJ e LES atendidos no CEMEC entre 2015-2020.

LABORATORIAIS	GRUPO DE INÍCIO JUVENIL - LESJ (N=21)		GRUPO DE INÍCIO ADULTO - LES (N=69)		P-VA- LOR	P-VA- LOR
	n	%	n	%		
	Hipocomplementenemia	13	61,90%	38		
VHS	5	23,81%	28	40,58%	0,1107	NS
PCR	3	14,29%	20	28,99%	0,153	NS

Fonte de dados: arquivo de prontuários do CEMEC

*Teste do Qui-quadrado de Pearson/Teste exato de Fisher

Tabela 5 - Exames laboratoriais na última consulta de pacientes com LESJ e LES atendidos no CEMEC entre 2015-2020.

LABORATORIAIS	GRUPO DE FINAL JUVENIL - LESJ (N=21)		GRUPO DE FINAL ADULTO - LES (N=69)		P-VA- LOR	P-VA- LOR
	n	%	n	%		
	Hipocomplementenemia	10	47,62%	31		
VHS	6	28,57%	31	44,93%	0,099	NS
PCR	6	28,57%	32	46,38%	0,0209*	0,0209*

Fonte de dados: arquivo de prontuários do CEMEC

*Diferença estatisticamente significativa (Teste do Qui-quadrado de Pearson/Teste exato de Fisher).

Sobre os principais padrões obtidos na positividade do fator antinuclear (Tabela 6), o padrão nuclear homogêneo foi visto com maior frequência no LESJ (57,14% LESJ; 30,43% LES), assim com padrão nuclear pontilhado grosso (9,52% LESJ; 8,70% LES) e citoplasmático pontilhado reticular (4,76% LESJ; 1,45% LES).

Nuclear pontilhado fino obteve maior positividade levemente no grupo juvenil (19,05% LESJ; 18,84% LES). Padrão misto nuclear homogêneo e citoplasmático reticular obteve maior porcentagem no LES, enquanto não foi observado em nenhum indivíduo do grupo LESJ (2,90% LES).

Em relação aos demais padrões, não foi constatada diferença significativa de prevalência entre os dois grupos. Em ambos, algum percentual não constava o padrão no prontuário, sendo apontado apenas como resultado “reagente” (4,76% LESJ; 8,70 % LES).

Tabela 6 - Padrão Fator Antinuclear de pacientes com LESJ e LES em acompanhamento do CEMEC entre 2015-2020.

PADRÃO DE FAN	JUVENIL - LESJ (N=21)	ADULTO - LES (N=69)
Nuclear homogêneo	12 (57.14%)	21 (30.43%)
Nuclear pontilhado	--	3 (4.35%)
Nuclear pontilhado fino	4 (19.05%)	13 (18.84%)
Nuclear pontilhado grosso	2 (9.52%)	6 (8.70%)
Nuclear pontilhado e homogêneo	--	2 (2.90%)
Nuclear homogêneo e pontilhado fino	1 (4.76%)	5 (7.25%)
Nuclear homogêneo e citoplasmático reticular	--	2 (2.90%)
Citoplasmático pontilhado reticular	1 (4.76%)	1 (1.45%)
Outros	--	10 (14.49%)
Reagente	1 (4.76%)	6 (8.70%)
Não reagente	--	--

Fonte de dados: arquivo de prontuários do CEMEC

(--): Valor igual a zero não resultante de arredondamento.

4.3 Análise das manifestações clínicas

No início do acompanhamento da doença (tabela 7), pacientes LESJ tiveram maior frequência que pacientes com LES nas manifestações constitucionais febre (71% LESJ; 34,78% LES; p-valor 0.0030) e astenia (19,05% LESJ; 8,84% LES; p-valor 0,6826) além dos acometimentos dermatológicos *rash* malar (47,62% LESJ; 31,8% LES; p-valor 0,1872), eritema fotossensível (47,62% LESJ; 37,68% LES; p-valor 0,4157), apresentação de lúpus cutâneo bolhoso (13,33% LESJ; 2,90% LES; p-valor 0,1446), artralgia,(90,48% LESJ; 86,96% LES; p-valor 1), vasculite (19,05% LESJ;

4,35% LES; p-valor 0,0489), derrame pericárdico (14,29% LESJ; 5,80% LES; p-valor 0,3472), proteinúria > 0,5g/24h (61,11% LESJ; 37,04% LES; p-valor 0,0740) e cilindros hemáticos (5,56% LESJ; 1,47% LES; p-valor 0,3767), assim como nefrite lúpica (47,62% LESJ; 17,39% LES; p-valor 0,0048) e convulsão (4,76% LESJ; 1,45% LES; p-valor 0,4142).

Em contrapartida, os pacientes que tiveram diagnóstico já na idade adulta tiveram predominância em perda peso (33,33% LES; 28,57 LESJ; p-valor 0,6826), apresentação de lúpus cutâneo papuloescamoso (7,25% LES; 4,76% LESJ; p-valor 1), e alopecia cicatricial (2,90%; p-valor 1) e não cicatricial (68,12% LES; 52,38% LESJ; p-valor 0,1872), úlceras orais (18,84% LES; 14,29% LESJ; p-valor 0,7542), artrite (70,59% LES; 66,67% LESJ; p-valor 0,8016), pericardite (5,80% LES; 4,76% LESJ; p-valor 1), derrame pleural (23,19% LES; 19,05% LESJ; p-valor 0,7737), e alterações neurológicas como mielite transversa (1,47%; p-valor 1), neurite (1,45%; p-valor 1) e psicose (4,35%; p-valor 0,5806), que não teve nenhum acometimento no grupo LESJ. Acerca das alterações hematológicas, LES teve maior prevalência de anemia hemolítica autoimune (30,43% LES; 23,81% LESJ; p-valor 0,5575), leucopenia (32,35% LES; 9,52% LESJ; p-valor 0,0495) e neutropenia (3,08%; p-valor 1) – este último não tendo presença no grupo juvenil - enquanto linfopenia (28,57% LESJ; 25% LES; p-valor 0,7458) e trombocitopenia (15% LESJ; 8,82% LES; p-valor 0,4185) foram mais frequentes em LESJ.

Tabela 7 - Manifestações clínicas no início do acompanhamento de pacientes com LESJ e LES em acompanhamento do CEMEC entre 2015-2020.

(continua)

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	GRUPO DE INÍCIO JUVENIL - JLES (N=21)		GRUPO DE INÍCIO ADULTO - ALES (N=69)		P-VALOR	P-VALOR
	n	%	n	%		
Constitucional						
Febre	15	71,43%	24	34,78%	0,0030*	0,0030*
Perda de peso	6	28,57%	23	33,33%	0,6826	NS NS
Astenia	4	19,05%	13	18,84%	0,9969	

Tabela 7 - Manifestações clínicas no início do acompanhamento de pacientes com LESJ e LES em acompanhamento do CEMEC entre 2015-2020.

(continuação)

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	GRUPO DE INÍCIO JUVENIL - JLES (N=21)		GRUPO DE INÍCIO ADULTO - ALES (N=69)		P-VALOR	P-VALOR
	n	%	n	%		
Rash malar	10	47,62%	22	31,88%	0,1872	NS
Eritema fotossensível	10	47,62%	26	37,68%	0,4157	NS
Lúpus cutâneo anular	0	--	1	1,45%	1	NS
Lúpus cutâneo papuloescamoso	1	4,76%	5	7,25%	1	NS
Lúpus cutâneo bolhoso	2	13,33%	2	2,90%	0,1446	NS
Alopecia cicatricial	0	--	2	2,90%	1	NS
Alopecia não cicatricial	11	52,38%	47	68,12%	0,1872	NS
Úlceras orais	3	14,29%	13	18,84%	0,7542	NS
Articular						
Artrite	14	66,67%	48	70,59%	0,8016	NS
Artralgia	19	90,48%	60	86,96%	1	NS
Vasculite	4	19,05%	3	4,35%	0,0489*	0,0489*
Serosite						
Pericardite	1	4,76%	4	5,80%	1	NS
Derrame pericárdico	3	14,29%	4	5,80%	0,3472	NS
Derrame pleural	4	19,05%	16	23,19%	0,7737	NS
Renal						
Proteinúria > 0,5g/ 24h	11	61,11%	20	37,04%	0,0740	NS
Cilindros hemáticos	1	5,56%	1	1,47%	0,3767	NS
Nefrite lúpica	10	47,62%	12	17,39%	0,0048*	0,0048*
Alterações neurológicas						
Convulsão	1	4,76%	1	1,45%	0,4142	NS
Mielite transversa	0	--	1	1,47%	1	NS
Delirium	0	--	0	--	1	NS
Neurite	0	--	1	1,45%	1	NS
Psicose	0	--	3	4,35%	0,5806	0,5806
Alterações Hematológicas						
Anemia hemolítica autoimune	5	23,81%	21	30,43%	0,5575	NS
Leucopenia	2	9,52%	22	32,35%	0,0495*	0,0495*
Linfopenia	6	28,57%	16	25,00%	0,7458	NS
Neutropenia	0	--	2	3,08%	1	NS
Trombocitopenia	3	15,00%	6	8,82%	0,4185	NS

(conclusão)

Fonte de dados: arquivo de prontuários do CEMEC

*Diferença estatisticamente significativa (Teste do Qui-quadrado de Pearson/Teste exato de Fisher).

(--): Valor igual a zero não resultante de arredondamento.

Quanto à última consulta (tabela 8), as manifestações constitucionais foram mais frequentes no LESJ, sendo eles febre (9,25% LESJ; 7,25% LES; p-valor 0,6630) e perda de peso (4,76% LESJ; 1,45% LES; p-valor 0,4142), apenas astenia (7,25% LES; 4,76% LESJ; p-valor 1) foi mais presente no LES. Os sintomas dermatológicos *rash* malar (14,29% LESJ; 11,59%; p-valor 0,139), eritema fotossensível (28,57% LESJ; 20,29% LES; p-valor 0,5491), apresentação lúpus cutâneo bolhoso (4,76% LESJ; 1,45% LES; p-valor 0,4142) além da presença de nefrite lúpica (61,90% LESJ; 34,78%; p-valor 0,0417) e alterações hematológicas como linfopenia (9,52% LESJ; 6,35% LES, p-valor 0,6368) e trombocitopenia (9,52% LESJ; 5,80% LES; p-valor 0,6209) continuaram mais frequentes no grupo juvenil.

No grupo LES mantiveram-se com maior prevalência as alterações hematológicas anemia hemolítica autoimune (17,39% LES; 9,52% LESJ; p-valor 0,5064) e leucopenia (17,39% LES; 14,29% LESJ; p-valor 1), neutropenia não foi apresentado em nenhum dos dois. Apenas convulsão (1,45% LES; p-valor 1) e neurite (2,90% LES; p-valor 1) se apresentaram no final da doença também somente no grupo LES, enquanto mielite transversa e delirium não foram manifestados. Lúpus cutâneo anular (1,45% LES; p-valor 1), lúpus cutâneo papuloescamoso (7,25% LES; 4,76% LESJ; p-valor 1), alopecia cicatricial (2,90% LES; p-valor 1) e não cicatricial (36,23% LES; 9,52% LESJ; p-valor 0,0277), além de úlceras orais (1,14% LES; p-valor 0,1932), artralgia (53,62% LES; 33,33% LESJ; p-valor 0,1033) e artrite (42,03% LES; 23,81% LESJ; p-valor 0,1984), vasculite (1,45% LES; p-valor 1) e derrame pleural (7,25% LES; 4,76% LESJ; p-valor 1) tiveram maior prevalência no grupo de início adulto, assim como os acometimentos renais proteinúria $>0,5g/24h$ (27,54% LES; 23,81% LESJ; p-valor 0,7874) e cilindros hemáticos (1,45% LES; p-valor 1) - que nem ao menos foram presentes no grupo juvenil.

Tabela 8 - Manifestações clínicas na última consulta de pacientes com LESJ e LES em acompanhamento do CEMEC entre 2015-2020.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	GRUPO DE FINAL JUVENIL - JLES (N=21)		GRUPO DE FINAL ADULTO - ALES (N=69)		P-VALOR	P-VALOR
	n	%	n	%		
Constitucional						
<i>Febre</i>	2	9,52%	5	7,25%	0,6630	NS
<i>Perda de peso</i>	1	4,76%	1	1,45%	0,4142	NS
<i>Astenia</i>	1	4,76%	5	7,25%	1	NS
Dermatológico						
<i>Rash malar</i>	3	14,29%	8	11,59%	0,7139	NS
<i>Eritema fotossensível</i>	6	28,57%	14	20,29%	0,5491	NS
<i>Lúpus cutâneo anular</i>	--	--	1	1,45%	1	NS
<i>Lúpus cutâneo papuloescamoso</i>	1	4,76%	5	7,25%	1	NS
<i>Lúpus cutâneo bolhoso</i>	1	4,76%	1	1,45%	0,4142	NS
<i>Alopecia cicatricial</i>	--	--	2	2,90%	1	NS
<i>Alopecia não cicatricial</i>	2	9,52%	25	36,23%	0,0277*	0,0277*
Úlceras orais	--	--	7	10,14%	0,1932	NS
Articular						
<i>Artrite</i>	5	23,81%	29	42,03%	0,1984	NS
<i>Artralgia</i>	7	33,33%	37	53,62%	0,1033	NS
Vasculite	--	--	1	1,45%	1	NS
Serosite						
<i>Pericardite</i>	--	--	--	--	1	NS
<i>Derrame pericárdico</i>	--	--	--	--	1	NS
<i>Derrame pleural</i>	1	4,76%	5	7,25%	1	NS
Renal						
<i>Proteinúria > 0,5g/ 24h</i>	5	23,81%	19	27,54%	0,7874	NS
<i>Cilindros hemáticos</i>	--	--	1	1,45%	1	NS
<i>Nefrite lúpica</i>	13	61,90%	24	34,78%	0,0417*	0,0417*
Alterações neurológicas						
<i>Convulsão</i>	--	--	1	1,45%	1	NS
<i>Mielite transversa</i>	--	--	--	--	1	NS
<i>Delirium</i>	--	--	--	--	1	NS
<i>Neurite</i>	--	--	2	2,90%	1	NS
Alterações Hematológicas						
<i>Anemia hemolítica autoimune</i>	2	9,52%	12	17,39%	0,5064	NS
<i>Leucopenia</i>	3	14,29%	12	17,39%	1	NS
<i>Linfopenia</i>	2	9,52%	4	6,35%	0,6368	NS
<i>Neutropenia</i>	--	0,00%	--	--	1	NS
<i>Trombocitopenia</i>	2	9,52%	4	5,80%	0,6209	NS

Fonte de dados: arquivo de prontuários do CEMEC

*Diferença estatisticamente significativa (Teste do Qui-quadrado de Pearson/Teste exato de Fisher).

(--): Valor igual a zero não resultante de arredondamento.

4.4 Análise da biópsia renal

Quanto a classificação das biópsias renais apresentadas (tabela 9) (figura 1), em todos os grupos analisados e em ambos o momento, início e final da doença, a grande maioria dos pacientes não realizou o exame ou não apresentou, sendo que 28,57% pacientes com LESJ e 23,18% com LES realizaram o exame. Destas, a classe mais frequente foi a Classe IV/V em ambos os grupos.

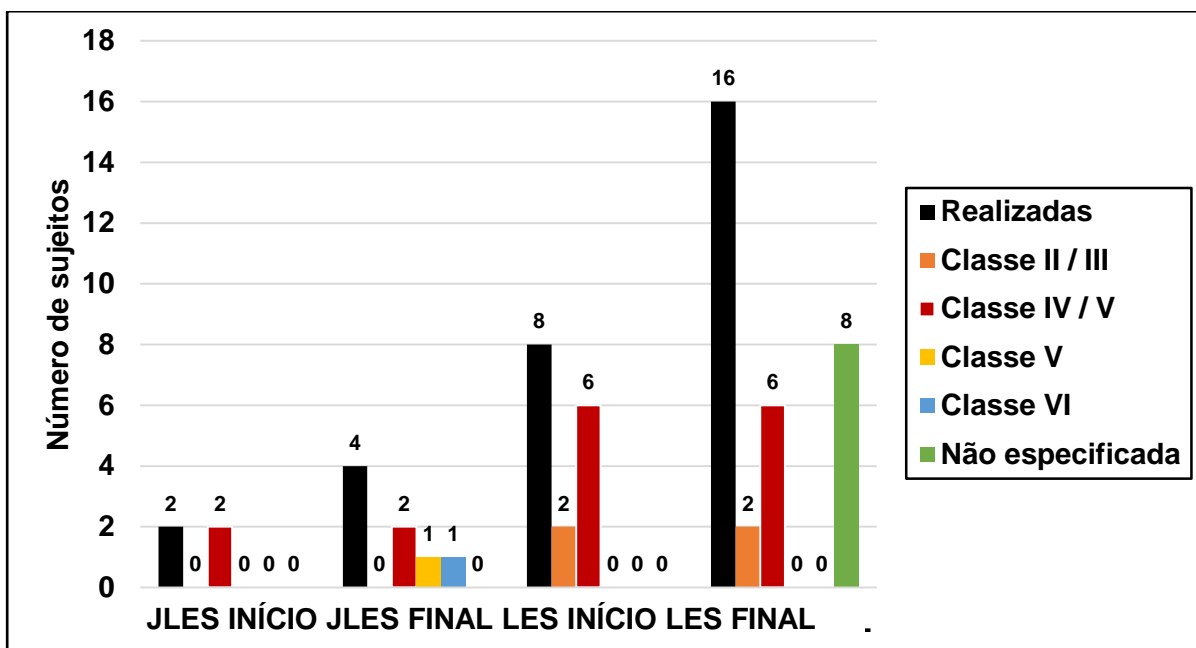
Tabela 9 - Classificação de biópsias renais de pacientes com LESJ e LES em acompanhamento do CEMEC entre 2015-2020.

BIÓPSIA RENAL	JUVENIL - LESJ (N=21)		ADULTO - LES (N=69)	
	INÍCIO (n%)	FINAL (n%)	INÍCIO (n%)	FINAL (n%)
Glomerulonefrite				
Classe II / III	--	--	2 (2.90%)	2 (2.90%)
Classe IV / V	2 (9.52%)	2 (9.52%)	6 (8.70%)	6 (8.70%)
Classe V	--	1 (4.76%)	--	--
Classe VI	--	1 (4.76%)	--	--
Não especificada	--	--	--	8 (11.59%)
Não realizada	19 (90.48%)	17 (80.95%)	61 (88.41%)	53 (76.81%)

Fonte de dados: arquivo de prontuários do CEMEC

(--): Valor igual a zero não resultante de arredondamento

Figura 1- Classificação de biópsias renais de pacientes com LESJ e LES em acompanhamento do CEMEC entre 2015-2020.



Fonte de dados: arquivo de prontuários do CEMEC

4.5 Análise do SLEDAI-2K

Acerca do índice de atividade da doença, SLEDAI-2k (tabela 10) (figura 2), nenhum paciente apresentou LES inativo/remisso no início da doença no grupo juvenil. Por outro lado, o grupo adulto teve apenas um paciente nesse estágio no início da análise (1,45%). Já na última consulta, 23,81% dos pacientes apresentavam-se em remissão no grupo LESJ e 8,70% no grupo LES.

Quanto aos demais índices, em LESJ o mais presente no início foi a atividade alta (57,14%), seguida da atividade moderada (23,81%), atividade muito alta (14,29%) e atividade leve (4,76%). No final da análise, o quadro mudou levemente, com a atividade moderada passando a ser a mais frequente (28,57%) juntamente com a atividade leve (28,57%), deixando a atividade alta (14,29%) e atividade muito alta (4,76%) por último.

No grupo adulto, o mais prevalente no início da doença foi o índice de atividade moderada (39,135%) com pouca diferença para a atividade alta (37,68%), logo em seguida houve 13,04% de pacientes com atividade muito alta e 8,70% de atividade leve. Ao final, o quadro permaneceu com o índice de atividade moderada sendo o

mais frequente (49,28%), com queda da atividade alta (18,84%) e aumento da atividade leve (23,19%). Nenhum paciente do grupo LES apresentou-se com atividade muito alta ao final da análise de prontuários.

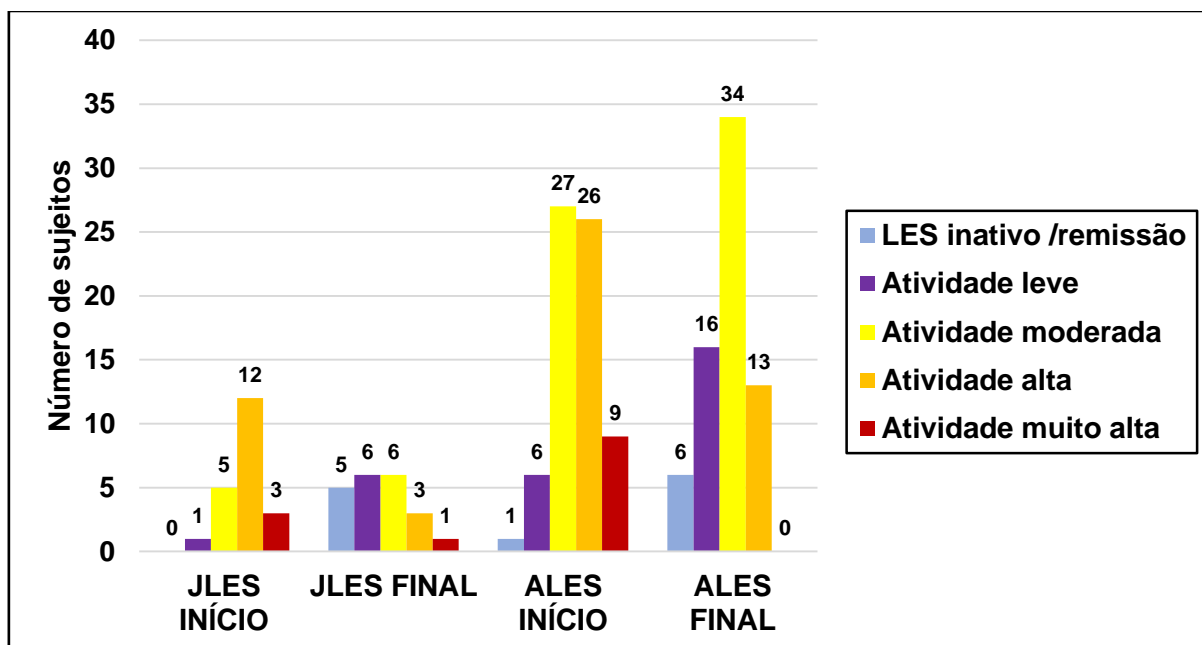
Tabela 10 - Índice de atividade de doença SLEDAI-2K de pacientes com LESJ e LES em acompanhamento do CEMEC entre 2015-2020.

SLEDAI-2K	JUVENIL - LESJ (N=21)		ADULTO - LES (N=69)	
	INÍCIO (n%)	FINAL (n%)	INÍCIO (n%)	FINAL (n%)
LES inativo /remissão	--	5 (23.81%)	1 (1.45%)	6 (8.70%)
Atividade leve	1 (4.76%)	6 (28.57%)	6 (8.70%)	16 (23.19%)
Atividade moderada	5 (23.81%)	6 (28.57%)	27 (39.135)	34 (49.28%)
Atividade alta	12 (57.14%)	3 (14.29%)	26 (37.68%)	13 (18.84%)
Atividade muito alta	3 (14.29%)	1 (4.76%)	9 (13.04%)	-

Fonte de dados: arquivo de prontuários do CEMEC

(--): Valor igual a zero não resultante de arredondamento.

Figura 2 - Índice de atividade de doença SLEDAI-2K de pacientes com LESJ e LES em acompanhamento do CEMEC entre 2015-2020.



Fonte de dados: arquivo de prontuários do CEMEC

5 DISCUSSÃO

5.1 Dados epidemiológicos

Foi constatada predominância do sexo feminino em ambas as coortes estudadas, com uma maior proporção de homens no grupo juvenil, sendo 1 homem a cada 6 mulheres no grupo LESJ e 1 homem para cada 10,5 mulheres no grupo LES, o que corrobora com os demais estudos realizados.^{5, 8, 10} Estes achados mostram que existem diferença epidemiológica entre o grupo juvenil e adulto em relação ao gênero.

Quanto ao tempo de acompanhamento, os resultados analisados apontam para uma média maior no grupo adulto, enquanto no encontrado nesta pesquisa indicam média levemente maior no grupo juvenil (diferença de 0.87 anos entre as médias). A idade média para diagnóstico no LESJ é de 13,48 anos e no LES de 30,77 anos, o que ratifica os demais dados epidemiológicos sobre o lúpus, ou seja, uma doença mais prevalente no sexo feminino em sua idade fértil, com pico de incidência aos 30 anos.^{2,5}

A etiologia do lúpus continua desconhecida, porém, este dado parece ter relação com a influência de hormônios femininos nas manifestações clínicas iniciais, visto que tais hormônios, principalmente o estrogênio, somado a outros fatores genéticos e ambientais, favorece o desencadeamento da doença. Esta influência hormonal se tornaria mais importante após a puberdade, quando a produção de hormônios sexuais aumenta. O fato da maioria dos pacientes do grupo juvenil serem adolescentes também corrobora o dado epidemiológico, de que o desencadeamento da doença ocorre principalmente após o início da maturação sexual.^{2, 5}

5.2 Prevalência de auto anticorpos, provas inflamatórias e hipocomplementemia

Neste estudo, os grupos foram observados em dois momentos distintos: no início da doença (ao realizar o diagnóstico) e na última consulta realizada no CEMEC*. Em tal contexto, o grupo juvenil obteve maior positividade de anticorpos anti-DNA, anticoagulante lúpico e anticardiolipina no início da doença, enquanto o grupo adulto teve maiores resultados de antiSSa-Ro, antiSSA-La, anti-RNP e anti-SM. Já no final, o padrão se manteve, exceto pelo anti-DNA que passou a ser mais frequente no grupo adulto, o que diverge com outros trabalhos, onde o anti-dsDNA foi mais frequente no LESJ.^{5, 10, 12} O anti-RNP e anti-SM em alguns trabalhos também conflitam com nosso

resultado, já que nestes, estes anticorpos foram mais prevalentes também no juvenil.¹⁰

As atividades inflamatórias foram concordantes com outros estudos, tendo VHS e PCR aumentados predominantemente no grupo adulto, o que pode ter relação com a inflamação crônica, infecções agudas e atividade da doença aumentada.²⁴

Dados importantes apontados seriam a maior positividade do anticorpo anti-dsDNA e a maior presença de hipocomplementenemia no grupo juvenil ao início do acompanhamento, sendo ambas estas características associadas com uma maior gravidade da doença em seu início, principalmente devido a atividade renal. Tais dados corroboram com um quadro clínico de entrada mais exuberante deste grupo, visto que, como abordado mais adiante, neste trabalho, o índice de atividade da doença encontrado no grupo juvenil também foi maior.^{8, 10, 24}

Em contrapartida, no seguimento da doença, em relação aos exames mais recentes a positividade do anticorpo anti-dsDNA passou a obter maior prevalência entre o grupo de início adulto e a hipocomplementenemia também passou a ter percentagem significativamente maior. Este achado pode estar correlacionado com o maior índice de atividade da doença a longo prazo no LES encontrado nos resultados analisados, e a uma maior dificuldade de adesão ao tratamento no grupo adulto em comparação ao juvenil.

Em relação ao fator antinuclear, o padrão nuclear homogêneo foi obtido com maior frequência no grupo juvenil. Estudos já demonstraram que a presença deste padrão é descrita associada a uma maior positividade do anticorpo anti-dsDNA também neste grupo, já que o padrão nuclear homogêneo tende a ocorrer quando anticorpos contra o DNA nativo estão presentes.^{18,19} Padrão nuclear pontilhado grosso como critério de entrada também foi verificado com maior frequência no LESJ.¹⁸⁻²⁰

Demais padrões obtiveram menor porcentagem de prevalência em ambos os grupos, fato este que entra em conformidade com demais trabalhos analisados, os quais constam uma menor prevalência de padrões citoplasmáticos e nucleolares. Padrões nuclear pontilhado fino e nuclear pontilhado reticulado parecem estar mais associado a indivíduos sem doenças autoimunes, sendo que o último não obteve positividade.^{18,}

Nesse contexto, torna-se importante o fato de analisar o padrão associado ao fator anti-nuclear com outros anticorpos específicos relacionados ao lúpus eritematoso sistêmico, para determinar autoimunidade e a relação de determinadas manifestações clínicas com a doença.

5.3 Manifestações clínicas

No que diz respeito as manifestações clínicas, nosso estudo mostrou que anemia hemolítica autoimune, leucopenia e neutropenia tem maior prevalência no grupo adulto – o que é discordante com os estudos analisados.^{8, 10, 12, 24} Apenas linfopenia e trombocitopenia tiveram maior frequência no lúpus juvenil, o que corrobora a maioria das análises, apontando também que estes achados podem estar relacionados com períodos de exacerbação da doença, maior atividade ou reação a medicações utilizados durante o tratamento.⁵

Os achados clínicos de *rash* malar e fotossensibilidade foram mais prevalentes no grupo juvenil, o que é confirmado por outros estudos, o que pode ser justificado pela maior atividade da doença desse grupo no início, além de sua maior exposição solar. Entretanto, alopecia cicatricial e não cicatricial mostrou-se mais frequente no grupo adulto, enquanto em outras análises obtiveram alopecia não cicatricial em maior frequência também no grupo LESJ^{5, 8, 10, 12, 24}. Úlceras orais também foram mais prevalentes no LES, divergindo dos demais estudos.^{5, 8, 10}

Das manifestações constitucionais, a perda de peso foi inicialmente mais frequente no LES, como apontado em demais estudos, e no seguimento tornou-se prevalente no LESJ, assim como a febre. Astenia foi mais encontrado no grupo adulto, apontando que as alterações constitucionais têm impacto importante na qualidade de vida a longo prazo desses pacientes, principalmente na faixa etária adulta, já que convivem com esses achados durante mais tempo sem uma resolução efetiva. Pacientes no grupo juvenil, apesar de uma atividade de doença inicialmente mais grave, conseguem maior resolutividade em seus sintomas, de acordo com dados encontrados neste estudo.^{5, 8, 10, 12, 24}

O derrame pleural foi mais prevalente no grupo adulto, enquanto pericardite e derrame pericárdico foram predominantemente encontrados no grupo com diagnóstico em idade menor que 18 anos, concordando com os trabalhos examinados.^{8, 10, 12} Algumas literaturas apontam que a presença de pericardite é indicativa de maior atividade da doença, além de ter relação com a positividade do anticorpo anticardiolipina, principalmente as alterações cardíacas, como encontrado no grupo LESJ.¹⁵

Casos de artrite foram predominantemente encontrados no LES, corroborando dados de demais trabalhos^{5, 8, 10, 12}, podendo estar relacionado com o maior tempo de doença e perpetuação da atividade inflamatória nesse grupo.

As manifestações neuropsiquiátricas, dentre elas convulsão, psicose e neurite, são consideradas manifestações graves do lúpus, em nosso estudo o grupo com maior prevalência de convulsão foi o LESJ, confirmando o maior índice de gravidade nessa faixa etária.

Da mesma forma, as alterações renais mais graves de nefrite lúpica e protei-núria acima de 0,5g em 24 horas, no início da doença também foram mais frequentes nesse grupo, enquanto no seguimento tornou-se mais frequente no grupo adulto.

Desta maneira, nossos achados apontam para um maior índice de atividade da doença inicial nas crianças e adolescentes, com melhora gradual durante o segui-mento, sugerindo neste grupo há uma melhor adesão ao tratamento. Provavelmente, este fato está relacionado à presença de um cuidador responsável nesta faixa etária.

5.4 Biopsia renal

Não foi encontrado diferença estatística significativa entre os padrões de biópsia, assim como em outros estudos¹⁰, entretanto é importante enfatizar que as classes IV/V foram mais frequentes, seguida das classes II e III no grupo adulto e classes V e VI no grupo juvenil, o que indica maior gravidade da doença na faixa etária pediátrica.

5.5 SLEDAI-2K

A grande maioria dos estudos afirmam que o grupo juvenil tem doença mais severa inicialmente e precisarão de mais hospitalizações ao decorrer do seguimento em com-paração com o grupo adulto; em nosso estudo o grupo juvenil apresentou maior ativi-dade de doença ao início do acompanhamento, corroborando tal afirmação (atividade alta 57,14% LESJ; 37,68% LES).

Por outro lado, os pacientes do grupo juvenil evoluíram com melhora do índice SLEDAI-2K, tendo com maior frequência atividade de doença moderada (28,57%) e leve (28,57%), além de 23,81% em remissão, enquanto o grupo adulto manteve o padrão de prevalência a atividade moderada (início: 39,13%; final: 49,28%), dado este discordante com outros estudos, que apresentam o LESJ com pior prognóstico. Esse fato pode ter alguma relação com adesão ao tratamento, entretanto são necessários maiores estudos para elucidar a causa dessa mudança de padrão.

6 CONCLUSÃO

Concluimos nesse estudo que pacientes do grupo LESJ apresentam perfil epidemiológico diferente do grupo com diagnóstico acima dos 18 anos, visto que o sexo feminino parece ter uma influência menor nesse grupo. Os pacientes com diagnóstico precoce obtiveram maior positividade no anticorpo anti-dsDNA e hipocomplementemia, enquanto o adulto revelou ter maior frequência dos anticorpos antiSSa-Ro, antiSSA-La, anti-RNP e anti-SM e aumento de provas inflamatórias.

Ademais, no que se refere ao perfil clínico, o LES teve maior frequência de acometimento articular, enquanto o grupo LESJ obteve prevalência de sintomas dermatológicos agudos como fotossensibilidade e *rash* malar além de achados laboratoriais como linfopenia e trombocitopenia. A anemia hemolítica autoimune e leucopenia tiveram prevalência no grupo adulto.

Conclui-se que o lúpus eritematoso sistêmico de início juvenil de fato possui a apresentação da doença de forma mais grave, principalmente no que diz respeito ao acometimento renal de nefrite lúpica, entretanto, no estudo realizado, a coorte juvenil estudada acerca do índice de atividade da doença teve um desenvolvimento mais favorável, quando comparado ao grupo adulto, pois, de acordo com os prontuários analisados, o grupo juvenil diminuiu seu índice SLEDAI-2K de maneira mais efetiva que o grupo de início adulto.

REFERÊNCIAS

- 1) Klumb EM, Silva CAA, Lanna CCD, Sato EI, Borba EF, Brenol JCT, *et al.* Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2015;55:1-21.
- 2) Freire EAM, Souto LM, Ciconelli RM. Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2011;51:75-80.
- 3) Aggarwal A, Srivastava P. Childhood onset systemic lupus erythematosus: how is it different from adult SLE? *Int J Rheum Dis*. 2015;18(2):182-91.
- 4) Costa RAA. Estudo clínico e imunológico comparativo entre o lúpus eritematoso sistêmico de início juvenil e do adulto: 00500:: Universidade de Coimbra; 2011.
- 5) Peliçari KO. Avaliação comparativa em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico de início adulto e juvenil: perfil clínico, laboratorial e citocinas IL-6, IL-10 e IL-12, 2017.
- 6) Zanana-Nacach A, Yanez P, Jiménez-Balderaz FJ, Camargo-Coronel A. Disease activity damage and survival in Mexican patients with acute severe systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007; 16:997-1000.
- 7) Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part I. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:e179-93.
- 8) N Ambrose, TA Morgan, J Galloway, Y Ionnoau, MW Beresford, DA Isenberg. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus*. 2016; 5, 1542–1550.
- 9) JS Massias, EMD Smith, E Al-Abadi, K Armon, K Bailey, C Ciurtin , *et al.* Clinical and laboratory characteristics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across age groups. *Lupus*. 2020. 29, 474–481.
- 10) Amaral B, Murphy G, Loannou Y, Isenberg D. A comparison of the outcome of adolescent and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2014. 53:1130- 1135.
- 11) Manson JJ, Rahman A. Systemic lupus erythematosus. *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 1:6.

- 12) Bundhun P, Kumari A, Huang F. Differences in clinical features observed between childhood-onset versus adult-onset systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017. 96:37.
- 13) Sultan SM, Begum S, Isenberg DA. Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe hematological problems. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:230-4.
- 14) Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, *et al*. Hematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med*. 2015 Mar 3;2(1):e000078.
- 15) Torre O, Harari S. Pleural and pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. *Pressed* 2011. 40: 19-29.
- 16) American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Syndromes. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 2009; 2:599-608.
- 17) Sakamoto AP, Silva CA, Silva MFC, Lopes AS, Russo GCS, Sallumb AME, *et al*. Vasculite digital inicial em uma grande coorte multicêntrica de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico de início na infância. *Rev bras reumatol*. 2017;57(6):583–589.
- 18) Dellavance A, Leser P, Andrade L. Critical Analysis of the Antinuclear Antibody Test as Tool in Clinical Practice. *Rev Bras Reumatol*, V: 47, n. 4, p. 265-275, 2007.
- 19) Gonzales C, Garcia-Berrocal B, Herraes O, Navajo JA, Gonzales. Buitrago JM: Anti-nucleosome, anti-chromatin, anti-dsDNA and anti-histone antibody reactivity in systemic lupus erythematosus. *Clin Chem Lab Med* 42: 266-72, 2004.
- 20) Migliorini P, Baldini C, Rocchi V, Bombardieri S: Anti-Sm and anti-RNP antibodies. *Autoimmunity* 38: 47-54, 2005.
- 21) Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, *et al*. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86.
- 22) Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288-291.
- 23) Steinberg AD, Gourley MF, Klinman DM, Tsokos GC, Scott DE, Krieg AM. NIH conference. Systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1991;115(7):548-59.

- 24)Silva CA. Lúpus eritematoso sistêmico com início na infância: manifestações iniciais da doença que o pediatra deve conhecer. *Expert Rev Clin Immunol*. Set 2016; 12 (9): 907-10. doi: 10.1080 / 1744666X.2016.1195685. Epub 16 de junho de 2016. PMID: 27249622.
- 25)Leser PG, Dellavance A, Barbosa SH, Guis G, Rodrigues SH, Sato EI, *et al*. Distinctive features of antinuclear antibodies observed in health and in subjects with autoimmune rheumatic diseases. In: Conrad K, Bachmann MP, Chan EKL, Fritzler MJ, Humbel RL, Sack U, Shoenfeld Y, eds. (org.). *From animal models to human genetics: research on the induction and pathogenicity of autoantibodies*. Dresden: Pabst Science Publishers pp. 493-510, 2004.
- 26)Pazini A, Juliana F, Rosane S, Beck S. Relevância Clínica e Frequência de padrões citoplasmáticos e pontilhado fino denso observados em FAN-HEp-2. *Rev Bras Reumatol*, 50 (6): 655-64 , 2010.

ANEXOS

ANEXO A – Parecer de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Cesupa



Continuação do Parecer: 4.352.708

Declaração de Pesquisadores	ACEITEDEORIENTACAO.pdf	08/09/2020 19:46:17	ANDREIA XIMENDES DE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ACEITEDAINSTITUICAO.pdf	08/09/2020 19:45:38	ANDREIA XIMENDES DE ARAUJO	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	08/09/2020 19:41:49	ANDREIA XIMENDES DE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 29 de Outubro de 2020

Assinado por:

PATRICK ABDALA FONSECA GOMES
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Governador José Malcher, 1963
Bairro: São Brás **CEP:** 66.060-232
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)4009-9100 **E-mail:** cep@cesupa.br

ANEXO B – Parecer do Orientador Sobre a Versão do TC para Defesa Pública**PARECER DO ORIENTADOR SOBRE A VERSÃO DO TC PARA DEFESA
PÚBLICA**

ANDREIA XIMENDES DE ARAUJO
VITORIA SANTOS DA SILVA TAVARES

**ESTUDO CLÍNICO E IMUNOLÓGICO COMPARATIVO DO ACOMETIMENTO
INICIAL E DESFECHO DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO JUVENIL E ADULTO.**

Declaro junto a Coordenação do Trabalho de Curso do CESUPA que li a versão final do TC que tem como título: Estudo clínico e imunológico comparativo do acometimento inicial e desfecho de pacientes com lúpus Eritematoso Sistêmico juvenil e adulto, e considero que a mesma se encontra em condições de submissão à banca examinadora durante a Jornada de Defesa de Trabalho de Curso de Bacharelado em Medicina do Cesupa.

Belém, 02/08/2021

Prof.(a) Dr(a) NOME: Érica Gomes Noramanta Cavalcante
Orientador(a)