Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.09,2024

ISSN 2178-6925

ANÁLISE DE MARCADORES SOROLÓGICOS DE AUTOIMUNIDADE NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: ASSOCIAÇÃO COM MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

ANALYSIS OF SEROLOGICAL MARKERS OF AUTOIMMUNE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: ASSOCIATION WITH CLINICAL MANIFESTATIONS

ANÁLISIS DE MARCADORES SEROLÓGICOS DE AUTOINMUNIDAD EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: ASOCIACIÓN CON MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Maiara Bortoli Rodrigues
Estudante de Medicina da Fundação Assis Gurgacz
E-mail: maiarabortoli@hotmail.com

Laura Marostica Brustolin
Estudante de Medicina da Fundação Assis Gurgacz
E-mail: lmbrustolin@minha.fag.edu.br

Isabella Cristina Michelon
Estudante de Medicina da Fundação Assis Gurgacz
E-mail: icmichelon@minha.fag.edu.br

Rafael Rauber
Orientador do estudo, doutor em Ciências: Biologia Celular e Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, professor de Biologia Celular e Genética do curso de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz
E-mail: rafaelr@fag.edu.br

Diogo Cunha Lacerda
Coorientador do estudo, médico pela Universidade de Passo Fundo, especialista em Reumatologia pela Universidade Federal do Paraná, professor titular da disciplina de Reumatologia do curso de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz
E-mail: dclacerda@gmail.com

ISSN 2178-6925

Resumo

Introdução: O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença crônica autoimune que pode acometer diversos órgãos e sistemas, apresentando-se com manifestações clínicas diversas. A classificação e o diagnóstico são estabelecidos a partir de sinais e sintomas observados e análises laboratoriais de marcadores imunológicos. Existem correlações conhecidas entre esses marcadores e as manifestações clínicas relacionadas nos critérios classificatórios de LES, todavia, ainda não completamente exploradas. Objetivos: o objetivo deste estudo foi avaliar a associação dos marcadores sorológicos de autoimunidade em pacientes com diagnóstico de LES com as manifestações clínicas presentes nos critérios classificatórios da doença. Métodos: trata-se de um estudo transversal, retrospectivo e observacional, a partir de prontuários eletrônicos de pacientes com diagnóstico de LES em um centro especializado de Cascavel-PR. Uma análise estatística descritiva foi conduzida para avaliação da associação entre a presença e ausência dos diferentes sintomas e a atividade ou não dos diferentes anticorpos. Foi aplicado o teste de Qui-quadrado de independência, seguido do pós-teste de resíduos ajustados, quando necessário, sendo que para as diferentes manifestações, foi considerado o critério de exclusão para aquelas que acometeram menos que 35% da amostra considerada. Foram considerados significativos apenas os dados com p-valor <5%. Resultados: o único marcador que apresentou associação (p<0,05) com o aparecimento de um sintoma foi “C3 e C4 consumidos” com “alopecia não cicatricial” (X^2= 4,267; p= 0,039). Conclusão: a redução das proteínas do complemento pode ter uma significativa associação com a manifestação clínica de alopecia não cicatricial.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico; manifestações clínicas; anticorpos.

Abstract

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease that can affect different organs and systems, presenting with different clinical manifestations. Classification and diagnosis are established based on observed signs and symptoms and laboratory analyzes of immunological markers. There are known correlations between these markers and the clinical manifestations listed in the SLE classification criteria, however, they have not yet been fully explored. Objectives: the objective of this study was to evaluate the association of serological markers of autoimmunity in patients diagnosed with SLE with the clinical manifestations present in the disease classification criteria. Methods: this is a cross-sectional, retrospective and observational study, based on electronic medical records of patients diagnosed with SLE in a specialized center in Cascavel-PR. A descriptive statistical analysis was conducted to evaluate the association between the presence and absence of different symptoms and the activity or absence of different antibodies. The Chi-square test of independence was applied, followed by the post-test of adjusted residuals, when necessary, and for the different manifestations, the exclusion criterion was considered for those that affected less than 35% of the sample considered. Only data with a p-value <5% were considered significant. Results: the only marker that showed an association (p<0.05) with the appearance of a symptom was “C3 and C4 consumed” with “non-scarring alopecia” (X^2= 4.267; p= 0.039). Conclusion: the reduction of complement proteins may have a significant association with the clinical manifestation of non-scarring alopecia.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, clinical manifestations, antibodies.

Resumen

Introducción: El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica que puede afectar diferentes órganos y sistemas, presentándose con diferentes manifestaciones clínicas. La clasificación y el diagnóstico se establecen en base a los signos y síntomas observados y a los análisis de laboratorio de marcadores inmunológicos. Existen correlaciones conocidas entre estos marcadores y las manifestaciones clínicas enumeradas en los criterios de clasificación del LES; sin embargo, aún no se han explorado completamente. Objetivos: el objetivo de este estudio fue evaluar la asociación de marcadores serológicos de autoinmunidad en pacientes diagnosticados de LES con las manifestaciones clínicas presentes en los criterios de clasificación de la enfermedad. Métodos: se trata de un estudio transversal, retrospectivo y observacional, basado en historias clínicas electrónicas de pacientes diagnosticados con LES en un centro especializado en Cascavel-PR. Se realizó un análisis estadístico descriptivo para

ISSN 2178-6925

evaluar la asociación entre la presencia y ausencia de diferentes síntomas y la actividad o ausencia de diferentes anticuerpos. Se aplicó la prueba de independencia Chi-cuadrado, seguida del postest de residuos ajustados, cuando fue necesario, y para las diferentes manifestaciones se consideró el criterio de exclusión aquellas que afectaban a menos del 35% de la muestra considerada. Sólo se consideraron significativos los datos con un valor de p <5%. Resultados: el único marcador que mostró asociación (p<0,05) con la aparición de un síntoma fue “consumo de C3 y C4” con “alopecia no cicatricial” (μ2= 4,267; p= 0,039). Conclusión: la reducción de las proteínas del complemento puede tener una asociación significativa con la manifestación clínica de la alopecia no cicatricial.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico; manifestaciones clínicas; anticuerpos.

1. Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica que pode afetar diversos órgãos e sistemas, caracterizando uma doença heterogênea, com curso clínico e prognóstico variáveis (1). É mais comum em mulheres em idade fértil, por volta dos 15 aos 50 anos (2). A sua fisiopatologia é incompletamente compreendida, associa-se a suscetibilidade genética e a formação de um grupo amplo e heterogêneo de autoanticorpos (3).

As manifestações clínicas dessa patologia são variáveis, caracterizando quadros leves, moderados e graves. Os quadros leves são descritos por acometimento cutâneo, articular e de serosas, sendo encontrados, por exemplo, rash malar agudo, úlceras orais, alopecia não cicatricial, artrite não erosiva, pericardite, pleurite e pneumonite (4). Os casos moderados manifestam-se com distúrbios hematológicos, como anemia de doença crônica ou anemia hemolítica autoimune, leucopenia e trombocitopenia. Já nos casos mais graves, também pode haver injúria renal em forma de nefrite intersticial, trombose e glomerulonefrites, além dos prejuízos ao sistema nervoso central, como psicose, delírio ou até convulsões (5).

Em 2004, Sherer et al. relataram que cento e dezesseis autoanticorpos foram descritos em pacientes com a doença (6). Tais biomarcadores desempenham um papel importante na avaliação de um paciente com LES, classificando suas complicações, analisando a atividade da doença e refletindo o efeito terapêutico das intervenções médicas (7). Demonstrar o papel patogênico desses marcadores sorológicos é uma tarefa complexa, no entanto, dados recentes esclareceram o papel fundamental deles em quadros de maior gravidade (8).

Em 2019, foram publicados os novos critérios classificatórios para LES

ISSN 2178-6925

estabelecidos pela European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) e pelo American College of Rheumatology (ACR). O anticorpo direcionado aos antígenos nucleares (FAN) positivo foi determinado como critério de entrada obrigatório, além de critérios aditivos, que consistem em sete categorias clínicas (manifestações constitucionais, hematológicas, neuropsiquiátricas, mucocutâneas, serosas, musculoesqueléticas, renais) e três imunológicas (anticorpos antifosfolípides, proteínas do complemento, anticorpos específicos – anti-DNAdh e anti-Sm). Apesar de não fazerem parte dos critérios classificatórios, outros marcadores sorológicos analisados no presente estudo também podem ser reagentes em pacientes com LES, como anti-Ro, anti-La, anti-histona, anti-P e anti-RNP (9).

Com base nos achados de estudos prévios, existe uma correlação entre determinados marcadores e manifestações clínicas características da patologia. Fundamentado por de Shivastava e Khanna (10), que propõem a teoria do cluster, agrupamentos distintos de autoanticorpos se correlacionam com síndromes clínicas específicas. O cluster 1 (anti-Sm e anti-RNP) é caracterizado pela menor incidência de proteinúria, anemia, leucopenia e trombocitopenia. O cluster 2 (anti-DNAdh, anti-Ro e anti-La) está associado a uma maior taxa de síndrome nefrótica e leucopenia quando comparado ao cluster 1. O cluster 3 (anticorpos antifosfolípides) está associado a eventos trombóticos (11). Todavia, por ser uma doença heterogênea, ainda existem diversas apresentações clínicas, presentes inclusive em seus critérios classificatórios mais recentes, sem associação definida com marcadores sorológicos, sugerindo a possibilidade de exploração na pesquisa científica.

2. Metodologia

Desenho do estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo e observacional a partir da análise de prontuários eletrônicos de pacientes com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico em um centro de atendimento especializado. Os casos de LES foram identificados no banco de dados do sistema de registro eletrônico a partir do Código Internacional de Doenças (CID-10). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (6.424.126).

ISSN 2178-6925

População do estudo

Foram identificados um total de 65 pacientes com diagnóstico de LES atendendo aos critérios da Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) (2012), que são acompanhados por médicos reumatologistas no Consórcio Intermunicipal de Saúde do Oeste do Paraná (CISOP) na cidade de Cascavel-PR, desde 2014 até o presente ano. Foram incluídos no estudo pacientes do sexo feminino e masculino, maiores de 18 anos, com diagnóstico prévio, incidental ou durante os atendimentos do ambulatório. Esses pacientes foram submetidos aos seguintes critérios de exclusão: (1) Não preencher critérios do SLICC (2012); (2) FAN não reagente em nenhum momento do curso da doença; (3) Pacientes com comorbidades confundidoras, como fibromialgia, doença renal crônica dialítica não relacionada ao lúpus e artrite reumatoide; (4) Registros médicos incompletos. Portanto, dos 65 pacientes iniciais, apenas 51 foram estudados.

Variáveis do estudo

Foram recolhidos os seguintes dados dos prontuários dos pacientes: idade, sexo, presença ou não de: febre, fadiga, mialgia, perda de peso, alopecia não cicatricial, úlceras orais, lúpus cutâneo subagudo ou discoide, lúpus cutâneo agudo, artrite ou artralgia, derrame pleural ou pericárdico, pericardite aguda, anemia hemolítica autoimune, leucopenia, trombocitopenia, proteinúria > 0,5g/24h, nefrite diagnosticada na biópsia, delírio, psicose e crise epiléptica. Em seguida, foram obtidos dados, também descritos em prontuário, de resultados dos exames laboratoriais com os marcadores imunológicos reagentes ou não para LES, sendo eles: FAN, anti-DNAdh, anti-Sm, C3 ou C4 consumidos, anticorpos anti-fosfolípides (anti-cardiolipina IgM e IgG, anti- beta-2GP1 IgM e IgG e anticoagulante lúpico), anti-Ro, anti-La, anti-P, anti-histona e anti-RNP.

Análise estatística

A partir dos dados obtidos, devidamente tabulados em planilhas do programa Microsoft Excel® e categorizados, foi realizado o teste de Qui-quadrado de aderência para verificar se há diferença estatística entre as diferentes categorias das diferentes variáveis descritivas. Já para a avaliação de associação entre a presença e ausência dos diferentes sintomas e a atividade ou não dos

ISSN 2178-6925

diferentes anticorpos, foi aplicado o teste de Qui-quadrado de independência, seguido do pós-teste de resíduos ajustados, quando necessário, o qual permite a identificação de quais categorias das variáveis apresentam associação estatística. Sendo que para as diferentes manifestações sintomáticas, foi considerado o critério de exclusão para aquelas que acometeram menos que 35% da amostra considerada.

As análises estatísticas foram realizadas nos programas XLStat Versão 19.4 (ADDINSOFT, 2018), sendo que em todas as análises assumimos um nível de significância de 5%.

3. Resultados e Discussão

Dos 51 pacientes admitidos no estudo, 47 eram mulheres (92,16%) e 4 eram homens (7,84%). A média de idade entre esses pacientes foi de 43 anos (+ 12,6801). Na análise das variáveis relacionadas às manifestações clínicas, a de maior frequência foi artrite ou artralgia (94,12%), seguida de: leucopenia (58,82%), alopecia não cicatricial (52,94%), lúpus cutâneo agudo (49,02%), fadiga (49,02%), proteinúria >0,5g/24h (41,18%), mialgia (35,29%), febre (17,65%), úlceras orais (17,65%), trombocitopenia

(17,65%), lúpus cutâneo subagudo ou discoide (15,69%), nefrite diagnosticada na biópsia (11,76%), perda de peso (11,76%), derrame pleural ou pericárdico (9,8%), pericardite aguda (3,92%), anemia hemolítica autoimune (3,92%), crise epiléptica (3,92%), psicose (1,96%) e delírio (0%).

Ao observar se há diferença entre as frequências das categorias das diferentes variáveis descritivas, percebeu-se que a única variável que apresentou diferenças significativas ($p<0,05$) foi “sexo”, demonstrando que majoritariamente 92,16% da população com LES é do sexo “feminino” ($\chi^2= 34,60$; $p< 0,0001$; Tab. 1).

ISSN 2178-6925

Tabela 1 – Frequência absolutas (FA) e frequências relativas (FR%) das variáveis descritivas. P-valor teste de Qui-quadrado de aderência.

Variáveis	Categorias	FA	FR%	p-valor
Sexo	Feminino	47	92,16	
	Masculino	4	7,84	< 0,0001
Idade	Até 30 anos	10	19,61	
	De 31 a 40 anos	12	23,53	
	De 41 a 50 anos	15	29,41	
	De 51 a 60 anos	7	13,73	
	Acima de 61 anos	7	13,73	0,455

Na análise das variáveis relacionadas aos marcadores sorológicos de imunidade, a de maior frequência foi o consumo de C3 ou C4 (56,86%), seguido de: anti-DNAdh (54,9%), anti-Ro (43,14%), anti-La (15,69%), anti-cardiolipina IgM ou IgG (15,69%), anti-Sm (13,73%), anticoagulante lúpico (7,84%), anti-RNP (7,84%), anti-beta-2GP1 IgM ou IgG (3,92%), anti-P (0%) e anti-histona (0%).

Ao associar as variáveis “manifestações clínicas” e os diferentes marcadores sorológicos de imunidade, percebeu-se que, em grande maioria, não houve associação estatística (p>0,05) entre “Anti-DNAdh”, “Anti-Sm”, “C3 e C4 consumidos”, “Anti-Ro” e “Anti-La”, e os diferentes sintomas (Tabelas 2 a 6). O único marcador que apresentou associação (p<0,05) com o aparecimento e um sintoma foi “C3 e C4 consumidos” com “alopecia não cicatricial” (X^2= 4,267; p= 0,039; Tab. 4), na qual, de acordo com o pós-teste, quanto maior a frequência de indivíduos apresentando este sintoma, maior a frequência de indivíduos com C3 e C4 consumidos (Tab. 4).

Tabela 2 – Frequência absolutas (FA) e frequências relativas (FR%) das associações entre as diferentes manifestações sintomáticas que acometeram 35% ou mais da amostra e o anticorpo Anti-DNA. P-valor teste de Qui-quadrado de independência.

Anti-DNA		Não		Sim		
Variáveis	**Categorias**	**FA**	**FR%**	**FA**	**FR%**	**p-valor**
Fadiga	Não	12	52,17	14	50,00	
	Sim	11	47,83	14	50,00	0,877
Mialgia	Não	16	69,57	17	60,71	
	Sim	7	30,43	11	39,29	0,511
Alopecia não cicatricial	Não	10	43,48	14	50,00	
	Sim	13	56,52	14	50,00	0,642
Lúpus cutâneo agudo	Não	12	52,17	14	50,00	

ISSN 2178-6925

	Sim	11	47,83	14	50,00	0,877
Artrite e artralgia	Não	1	4,35	2	7,14	
	Sim	22	95,65	26	92,86	0,673
Leucopenia	Não	10	43,48	11	39,29	
	Sim	13	56,52	17	60,71	0,762
Proteinúria > 0,5g/24h	Não	16	72,73	13	46,43	
	Sim	6	27,27	15	53,57	0,061

Tabela 3 – Frequência absolutas (FA) e frequências relativas (FR%) das associações entre as diferentes manifestações sintomáticas que acometeram 35% ou mais da amostra e o anticorpo Anti-SM. P-valor teste de Qui-quadrado de independência.

Anti-SM		**Não**		**Sim**		
Variáveis	**Categorias**	**FA**	**FR%**	**FA**	**FR%**	**p-valor**
Fadiga	Não	22	50,00	4	57,14	
	Sim	22	50,00	3	42,86	0,726
Mialgia	Não	28	63,64	5	71,43	
	Sim	16	36,36	2	28,57	0,689
Alopecia não cicatricial	Não	22	50,00	2	28,57	
	Sim	22	50,00	5	71,43	0,291
Lúpus cutâneo agudo	Não	23	52,27	3	42,86	
	Sim	21	47,73	4	57,14	0,644
Artrite e artralgia	Não	3	6,82	0	0,00	
	Sim	41	93,18	7	100,00	0,476
Leucopenia	Não	18	40,91	3	42,86	
	Sim	26	59,09	4	57,14	0,923
Proteinúria > 0,5g/24h	Não	25	58,14	4	57,14	
	Sim	18	41,86	3	42,86	0,961

Tabela 4 – Frequência absolutas (FA) e frequências relativas (FR%) das associações entre as diferentes manifestações sintomáticas que acometeram 35% ou mais da amostra e o anticorpo C3 e C4 consumidos. P-valor teste de Qui-quadrado de independência.

C3 e C4 consumidos		**Não**		**Sim**		
Variáveis	**Categorias**	**FA**	**FR%**	**FA**	**FR%**	**p-valor**
Fadiga	Não	13	59,09	13	44,83	
	Sim	9	40,91	16	55,17	0,313
Mialgia	Não	14	63,64	19	65,52	
	Sim	8	36,36	10	34,48	0,889
Alopecia não cicatricial	Não	14	63,64	10	34,48	
	Sim	8	36,36	19	65,52	0,039
Lúpus cutâneo agudo	Não	13	59,09	13	44,83	
	Sim	9	40,91	16	55,17	0,313
Artrite e artralgia	Não	1	4,55	2	6,90	

ISSN 2178-6925

	Sim	21	95,45	27	93,10	0,724
Leucopenia	Não	12	54,55	9	31,03	
	Sim	10	45,45	20	68,97	0,091
Proteinúria > 0,5g/24h	Não	16	72,73	13	46,43	
	Sim	6	27,27	15	53,57	0,061

Tabela 5 – Frequência absolutas (FA) e frequências relativas (FR%) das associações entre as diferentes manifestações sintomáticas que acometeram 35% ou mais da amostra e o anticorpo Anti-RO. P-valor teste de Qui-quadrado de independência.

Anti-RO		**Não**		**Sim**		
Variáveis	**Categorias**	**FA**	**FR%**	**FA**	**FR%**	**p-valor**
Fadiga	Não	13	46,43	13	59,09	
	Sim	15	53,57	9	40,91	0,374
Mialgia	Não	17	60,71	15	68,18	
	Sim	11	39,29	7	31,82	0,585
Alopecia não cicatricial	Não	15	53,57	8	36,36	
	Sim	13	46,43	14	63,64	0,226
Lúpus cutâneo agudo	Não	13	46,43	13	59,09	
	Sim	15	53,57	9	40,91	0,374
Artrite e artralgia	Não	2	7,14	1	4,55	
	Sim	26	92,86	21	95,45	0,701
Leucopenia	Não	12	42,86	8	36,36	
	Sim	16	57,14	14	63,64	0,642
Proteinúria > 0,5g/24h	Não	14	51,85	14	63,64	
	Sim	13	48,15	8	36,36	0,407

Tabela 6 – Frequência absolutas (FA) e frequências relativas (FR%) das associações entre as diferentes manifestações sintomáticas que acometeram 35% ou mais da amostra e o anticorpo Anti-LA. P-valor teste de Qui-quadrado de independência.

Anti-LA		**Não**		**Sim**		
Variáveis	**Categorias**	**FA**	**FR%**	**FA**	**FR%**	**p-valor**
Fadiga	Não	22	52,38	4	50,00	
	Sim	20	47,62	4	50,00	0,902
Mialgia	Não	26	61,90	6	75,00	
	Sim	16	38,10	2	25,00	0,479
Alopecia não cicatricial	Não	21	50,00	2	25,00	
	Sim	21	50,00	6	75,00	0,194
Lúpus cutâneo agudo	Não	20	47,62	6	75,00	
	Sim	22	52,38	2	25,00	0,155
Artrite e artralgia	Não	2	4,76	1	12,50	
	Sim	40	95,24	7	87,50	0,398
Leucopenia	Não	17	40,48	3	37,50	

ISSN 2178-6925

	Sim	25	59,52	5	62,50	0,875
Proteinúria > 0,5g/24h	Não	25	60,98	3	37,50	
	Sim	16	39,02	5	62,50	0,219

5. Discussão

Nosso estudo apresentou preponderância com uma proporção aproximada de mulheres para homens de 11: 1, ao passo que Ghosh et al. e Malviya et al. relataram uma proporção de mulheres para homens de 14: 1 e 8: 1, respectivamente (12) (13). O aumento da frequência do LES entre as mulheres é atribuído, em parte, ao efeito hormonal do estrogênio na capacidade de resposta imunológica (14), enquanto os andrógenos tendem a ser imunossupressores (15).

No presente estudo, a manifestação clínica de maior frequência observada foi a “artrite ou artralgia” (94,2%), caracterizadas respectivamente por sinovite envolvendo mais de uma articulação e sensibilidade em mais de uma articulação, com pelo menos trinta minutos de rigidez matinal. Tal dado está em concordância com publicações anteriores, nas quais é constatado que artrite e artralgia ocorrem em mais de noventa por cento dos pacientes com LES (16). Além dessa, outras frequências se aproximaram às relatadas na literatura prévia, como a leucopenia, alopecia não cicatricial e lúpus cutâneo agudo (17) (18) (19).

A redução dos níveis das proteínas do complemento (C3 ou C4) encontrada em nossa pesquisa foi expressiva (56,86%), em consonância com Liszewski e Atkinson, quando relataram que C3 e C4 baixos ocorrem em cerca de cinquenta por centro dos pacientes com LES, refletindo a ativação da via clássica do complemento por complexos imunes. Expuseram, ainda, que a deposição desses complexos foi documentada na patogênese do dano tecidual na maioria dos órgãos afetados pelo LES, particularmente na pele, nos rins, nas articulações e nas superfícies serosas (20). Entretanto, não há descrição, em pesquisas anteriores, da associação entre esse achado laboratorial e alguma manifestação presente nos critérios classificatórios da enfermidade em questão. Nossa análise revelou associação entre “C3 e C4 consumidos” com “alopecia não cicatricial” (χ^2= 4,267; p= 0,039; Tab. 4), além de sugerir que quanto maior a frequência de indivíduos apresentando esse sintoma, maior a frequência de indivíduos com a atividade de C3 e C4 consumidos ativa.

Mais da metade dos pacientes estudados manifestaram-se com alopecia

ISSN 2178-6925

não cicatricial (52,94%), caracterizada pelo afinamento difuso ou fragilidade capilar (na ausência de outras causas, como alopecia areata, medicamentos, deficiência de ferro e alopecia androgênica), obrigatoriamente observada por um médico (incluindo exame físico ou revisão de uma fotografia). No estudo de Wysenbeek et al. com setenta e quatro pacientes, há o relato de que quarenta apresentaram alopecia não cicatricial (54%) e tiveram uma classificação significativamente maior para manifestações cutâneas, fenômeno de Raynaud e sensibilidade muscular. A maioria desses sinais se correlacionou com a magnitude da alopecia e com o índice de atividade da doença, mas não se correlacionou com várias medidas específicas de exacerbação da doença (18).

Apesar de, no nosso estudo, os outros marcadores sorológicos, tais como: anti-DNAdh, anti-Sm, anti-Ro e anti-La, não terem mostrado relevância estatística na associação com as manifestações clínicas presentes nos critérios classificatórios do ACR/EULAR (2019), estudos prévios evidenciaram que esses marcadores podem encontrar tal correlação.

Segundo Bloch, há uma associação bem conhecida entre a presença do anticorpo anti-desoxirribonucleico reativo a fita dupla (anti-DNAdh) de imunoglobulina IgG em altos títulos com a glomerulonefrite ativa, sendo considerado importante na patogênese da nefrite lúpica (21). Em nossa pesquisa, o desfecho de tal associação, ainda que sugestivo, foi estatisticamente negativo (p=0,061) (Tab. 2). Embora esse anticorpo tenha sido o segundo marcador de maior frequência em nosso estudo (54,9%), é descrito em bibliografia que esse valor frequentemente é encontrado acima de noventa por cento dos casos (22).

No estudo PROFILE, uma coorte de 2.322 pacientes com diagnóstico de LES, a doença renal foi mais comum em pacientes positivos para anticorpos anti-Sm, em comparação com pacientes negativos. Houve também associação entre a presença de anticorpos anti-Sm e doenças neuropsiquiátricas e vasculite (23). Dados anteriores sobre esta associação foram inconsistentes (24-29).

Os anticorpos anti-Ro e anti-La estão mais comumente associados à síndrome de Sjögren (30). A relevância clínica da detecção dos anticorpos anti-Ro e anti-La em pacientes com LES se dá pela identificação de gestantes com risco aumentado de ter um filho com síndrome de lúpus neonatal (31). O anti-Ro é frequentemente detectado em pacientes com manifestações dermatológicas de LES. Em uma pesquisa com 235 doentes, foram detectados setenta e quatro por

centro dos pacientes com lúpus eritematoso cutâneo subagudo (32).

A principal limitação do nosso estudo foi o tamanho da amostra relativamente pequeno, o que aumentou a probabilidade de um viés de seleção. Outra limitação inclui o desenho retrospectivo e centralizado do estudo, o qual levou em conta apenas os casos de LES de pacientes acompanhados em um centro de atendimento especializado de Cascavel-PR. Portanto, a extrapolação desses resultados pode não ser adequada. Além disso, nós não levamos em consideração a magnitude da alopecia e da redução das proteínas do complemento, o que poderia influenciar o desfecho evidenciado. Embora tenhamos obtido conclusões positivas sobre a associação entre a redução de C3 e C4 e a manifestação de alopecia não cicatricial no curso da doença, os resultados seriam mais convincentes em um estudo prospectivo, com uma amostra maior e que considerasse a magnitude da redução do valor do marcador sorológico e do eflúvio capilar.

6. Conclusão

O presente estudo demonstrou que a redução das proteínas do complemento pode ter uma significativa associação com a manifestação clínica de alopecia não cicatricial, evidenciando um espaço para possíveis novas pesquisas dentro das especialidades médicas de reumatologia e dermatologia. Por fim, o papel desempenhado pelos autoanticorpos na patogênese do Lúpus Eritematoso Sistêmico ainda não foi revelado em muitos aspectos e o esforço para encontrar novos e mais válidos marcadores para um melhor manejo da doença é constante. Portanto, acreditamos que ainda há espaço para melhorias no que diz respeito à sorologia do LES.

Referências

1. Lazar, S., & Kahlenberg, M. (Janeiro de 2023). Systemic Lupus Erythematosus: New Diagnostic and Therapeutic Approaches. Annual Review of Medicine, 74, 339-352.
2. Zucchi, D., Silvagni, E., Elefante, E., Signorini, V., Cardelli, C., Trentin, F., . . . Tani, C. (Março de 2023). Systemic lupus erythematosus: one year in review 2023. Clinical and Experimental Rheumatology 2023, 41, 997-1008.
3. Meroni, P. L., & Tsokos, G. C. (Fevereiro de 2019). Editorial: Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. Frontiers in Immunology, 10.
4. Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Mosca, M., Brinks, R., & Ramsey-Goldman, R.

(Setembro de 2019). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis & Rheumatology, 71.

5. Zucchi, D., Silvagni, E., Elefante, E., Signorini, V., Cardelli, C., Trentin, F., . . . Tani, C. (Janeiro de 2022). One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. Clinical and Experimental Rheumatology 2022, 40.
6. Yaniv Sherer, A. G. (Outubro de 2004). Explosão de autoanticorpos no lúpus eritematososistêmico: mais de 100 anticorpos diferentes encontradosem pacientes com LES. Seminários em Artrite e Reumatismo, 34(2), 501-537. doi:10.1016
7. Yu, H., Nagafuchi, Y., & Fujio, K. (Junho de 2021). Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. Biomolecules 2021, 11.
8. R. Gualtierotti, M. B. (Novembro de 2010). Atualização sobre a patogênese do lúpus eritematoso sistêmico. Avaliações de autoimunidade, 10(1), 3-7.
9. Carolina Reato Marçon, M. R. (Outubro de 2004). Marcadores de Envolvimento Sistêmico no Lúpus Eritematoso Crônico Discoide. Revista Brasileira de Reumatologia, 44.
10. Arun Shrivastava, D. K. (Setembro de 2011). Autoantibodies in systemic lupus erythematosus: Revisited. Indian Journal of Rheumatology, 6(3), 138-142.
11. CH Para, M. P. (Dezembro de 2005). O agrupamento de anticorpos é preditivo desubconjuntos clínicos e danos no lúpus eritematososistêmico? Artrite Reumatoide, 52(12), 4003-10. doi:10.1002/art.21414
12. Alakes Kumar Kole, A. G. (Abril - junho de 2009). Manifestaçõões cutâneas do lúpus eritematoso sistêmico em centro de referência terciária. Indian Journal of Dermatology, 54(2), 132-136.
13. A.N. Malaviya, R. R. (Agosto de 1988). Lúpus eritematoso sistêmico no norte da Índia: uma revisão de 329 casos. Revista da Associação Médica da Índia, 36(8), 476-80, 484.
14. Glinda S. Cooper, M. A. (Maio de 2004). Fatores de risco hormonais, ambientais e infecciosos para o desenvolvimentode lúpus eritematoso sistêmico. Artrite e Reumatismo, 41(10), 1714-1724.
15. Lahita, R. G. (Abril de 1990). Hormônios sexuais e sistema imunológico. Reumatologia Clínica de Baillière, 4(1), 1-12.
16. Carol M. Greco, T. E. (Março de 2003). Adaptação à Dor Crônica no Lúpus Eritematoso Sistêmico: Aplicabilidade do Inventário Multidimensional de Dor. Pain Medicine, 4(1), 39-50.
17. Kam Newman, M. B.-H. (Maio de 2013). Manejo de citopenias imunológicas em pacientes comlúpus eritematoso sistêmico – Antigo e novo. Avaliações de autoimunidade, 12(7), 784-791.
18. AJ Wysenbeek, L. L. (Agosto de 1991). Alopecia no lúpus eritematoso sistêmico. Jounal of Rheumatology, 18(8), 1185-6.
19. T. Watanabe, T. T. (1995). Classificação do lúpus eritematoso com base nasmanifestações cutâneas. Achados dermatológicos, sistêmicos e laboratoriais em 191 pacientes. Dermatologia, 190(4), 277-283. doi:10.1159/000246716
20. Kathryn Liszewski, J. P. (2 de Dezembro de 2022). Distúrbios adquiridos do sistema

complemento. Fonte: UpToDate: https://www.uptodate.com/contents/acquired-disorders-of-the-complement-system?search=Dist%C3%BArbios%20adquiridos%20do%20sistema%20complemento&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

21. Bloch, D. B. (30 de Março de 2022). Anticorpos para DNA de fita dupla (ds), Sm e U1 RNP. Fonte: UpToDate: https://www.uptodate.com/contents/antibodies-to-double-stranded-ds-dna-sm-and-u1-rnp?search=Anticorpos%20para%20DNA%20de%20fita%20dupla%20(ds),%20Sm%20e%20U1%20RNP&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
22. Fauci A, K. D. (2008). Princípios de Medicina Interna de Harrison (17ª ed.). McGraw-Hill.
23. Mariangelí Arroyo-Ávila, Y. S.-C.-G. (Abril de 2015). Clinical associations of anti-Smith antibodies in PROFILE: a multi-ethnic lupus cohort. Clinical Rheumatology, 34, 1217-1223.
24. Franc A. Barada Jr., B. S. (Outubro de 1981). Anticorpos para sm em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. correlação de títulos de anticorpos sm com atividade da doença e outros parâmetros laboratoriais. Artrite e Reumatismo, 24(10), 1236-1244.
25. R Cervera, M. A.-G. (Março de 1993). Lúpus eritematoso sistêmico: padrões clínicos e imunológicos de expressão da doença em uma coorte de 1.000 pacientes. O Grupo de Trabalho Europeu sobre Lúpus Eritematoso Sistêmico. Medicine (Baltimore), 72(2), 113-124.
26. P S Gulko, J. D. (Fevereiro de 1994). Impacto na sobrevivência de autoanticorpos no lúpus eritematoso sistêmico. Jounal of Rheumatology, 21(2), 224-228.
27. CS Sim, H. H. (Fevereiro de 2003). Associação de danos com perfil de autoanticorpos, idade, raça, sexo e duração da doença no lúpus eritematoso sistêmico. Reumatologia (Oxford), 42(2), 276-279.
28. José Fonte, R. C.-C.-C.-A. (Fevereiro de 2004). Clusters de características clínicas e imunológicas nolúpus eritematoso sistêmico: análise de 600 pacientes de um único centro. Seminários de Artrite Reumatoide, 33(4), 217-230.
29. Jing Li, X. L.-P.-C.-C. (Abril de 2014). Registro do Grupo Chinês de Tratamento e Pesquisa do LES: III. Associação de Autoanticorpos com Manifestações Clínicas em Pacientes Chineses com Lúpus Eritematoso Sistêmico. Journal of Immunology Research, Publicado on-line.
30. Bloch, D. B. (2022). Os sistemas antígeno-anticorpo anti-Ro/SSA e anti-La/SSB. Fonte: UpToDate: https://www.uptodate.com/contents/the-anti-ro-ssa-and-anti-la-ssb-antigen-antibody-systems
31. Debora M. Friedman, A. R. (Junho de 2007). Epidemiologia, etiologia, detecção etratamento do bloqueio cardíacocongênito associado a autoanticorposno lúpus neonatal. Current Rheumatology Reports, 9, 101-108.
32. Ciro Biazar, J. S. (2013). Lúpus eritematoso cutâneo: primeira análise multicêntricade banco de dados de 1.002 pacientes da Sociedade Europeia de Lúpus Eritematoso Cutâneo (EUSCLE). Avaliações de autoimunidade, 12(3), 444-454.