

GABRIELA ARAÚJO MUNHOZ

Avaliação de envolvimento de novos órgãos e acúmulo de dano em coorte de pacientes recém diagnosticados com lúpus eritematoso sistêmico com e sem nefrite

Tese apresentada à Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto

(Versão corrigida. Resolução CoPGr n° 6018, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

**São Paulo
2023**

GABRIELA ARAÚJO MUNHOZ

Avaliação de envolvimento de novos órgãos e acúmulo de dano em coorte de pacientes recém diagnosticados com lúpus eritematoso sistêmico com e sem nefrite

Tese apresentada à Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba Neto

(Versão corrigida. Resolução CoPGr nº 6018, de 13 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

**São Paulo
2023**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Munhoz, Gabriela Araujo

Avaliação de envolvimento de novos órgãos e acúmulo de dano em coorte de pacientes recém diagnosticados com lúpus eritematoso sistêmico com e sem nefrite / Gabriela Araujo Munhoz. -- São Paulo, 2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético.

Orientador: Eduardo Ferreira Borba Neto.

Descritores: 1.Lúpus eritematoso sistêmico
2.Diagnóstico precoce 3. Avaliação de dano
4.Imunossupressão 5.Nefrite 6. Surgimento de sintomas

USP/FM/DBD-386/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: MUNHOZ, Gabriela Araújo

Título: Avaliação de envolvimento de novos órgãos e acúmulo de dano em coorte de pacientes recém diagnosticados com lúpus eritematoso sistêmico com e sem nefrite.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

A Deus, que me deu a vida, forças e as ferramentas necessárias para chegar até aqui.

À minha família, meu porto seguro que me proporcionou todo suporte necessário para alcançar esta grande realização!

Aos meus pais Mário Munhoz Moya e Zelma Araújo T. Munhoz, por me guiarem, pelo exemplo de perseverança e amor em todos os momentos.

Ao meu amado esposo Pedro Murano Del Picchia, pelo apoio, paciência e compreensão inesgotáveis nesta jornada. Aos meus queridos filhos Antônio e Maria, fontes de alegria e esperança na minha vida.

À minha irmã Marília, José Enrique e Marina, que sempre estiveram torcendo e apoiando esta conquista.

Aos pacientes, que são a motivação dos nossos estudos.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

À querida Profa. Dra. Eloisa Bonfá, por me estender a mão, pela oportunidade, pelo exemplo e por todas as suas contribuições para esse trabalho que foram de valor inestimável.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Eduardo Ferreira Borba, pelos ensinamentos, paciência e elaboração deste trabalho.

Aos assistentes colaboradores deste trabalho, especialmente Dra Nádia Aikawa que me ajudou na estatística e elaboração de figuras, Dra Sandra Pasoto, Dra Luciana Parente, Dr Clóvis Silva pelas preciosas contribuições e comentários.

Aos assistentes do ambulatório de Lúpus Eritematoso Sistêmico

À minha querida colega de pós-graduação Dra Maria Gabriela Lang, pela amizade, apoio e cumplicidade.

Às secretárias da Reumatologia USP, da pós-graduação em Ortopedia e a toda equipe de atendimento do ambulatório de Lúpus, pela disponibilidade, paciência e ajuda.

Munhoz GA. Avaliação de envolvimento de novos órgãos e acúmulo de dano em coorte de pacientes recém diagnosticados com lúpus eritematoso sistêmico com e sem nefrite [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2023.

Introdução: O acometimento renal se manifesta geralmente no início do lúpus eritematoso sistêmico (LES) e sua incidência diminui significativamente após os primeiros 5 anos do diagnóstico. Há poucos dados sobre a associação específica do envolvimento renal no início da doença ao acúmulo de novos domínios. **Objetivo:** Avaliar o impacto, a curto prazo, do envolvimento de novos órgãos, índice de dano e o tratamento empregado em uma coorte retrospectiva de pacientes recém diagnosticados com LES, com e sem nefrite, segundo critérios da Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) / Colégio Americano de Reumatologia (ACR) de 2019. **Métodos:** 133 pacientes com LES, foram divididos de acordo com a presença (RENAL-lúpus) ou ausência de envolvimento renal (NÃO-RENAL-lúpus), no momento do diagnóstico. Foi avaliada, ao longo de 3 anos, a pontuação dos domínios EULAR/ACR de 2019 e do Índice de Dano Colaborativo Internacional do Lúpus Sistêmico/ACR (SDI). **Resultados:** RENAL-lúpus (n = 49 [36,8%]) e NÃO-RENAL-lúpus (n = 84 [63,2%]) foram semelhantes em relação à idade (p = 0,704), sexo feminino (p = 0,313) e raça negra (p = 0,506). RENAL-lúpus apresentava, no início do estudo, maior pontuação total do EULAR/ACR de 2019 (30 [12-42] vs. 22 [10-36], p <0,001) e maior frequência de pacientes em uso de glicocorticoide (p <0,001), micofenolato de mofetila (p = 0,007) e ciclofosfamida (p = 0,001). Observou-se, no fim do estudo, uma estabilidade na pontuação dos domínios para o grupo RENAL-lúpus (30 [12-42] vs. 30 [12-42], p = 0,125), ao passo que o NÃO-RENAL-lúpus sofreu um aumento significativo (22 [10-36] vs. 23 [10-40], p <0,001) em comparação ao início do seguimento. O grupo RENAL-lúpus obteve menor frequência de novos domínios (3/49 [6,1%] vs. 37/84 [44,0%], p <0,0001). Dos 34 pacientes do NÃO-RENAL-lúpus que pontuaram novos domínios, 15 (44,1%) evoluíram com novo envolvimento renal. Houve um aumento comparável na frequência de pacientes de ambos os grupos que evoluíram com dano (SDI \geq 1) no final do estudo (23/49 [46,9%] vs. 34/89 [40,54%], p = 0,585), com uma mediana similar de SDI (1 [0-4] vs. 0 [0-2], p = 0,132). **Conclusões:** Embora inicialmente o grupo NÃO-RENAL-lúpus apresentasse um padrão de doença

menos agressivo, se faz obrigatória a vigilância no seguimento e a pronta tomada de decisões afim de se conter o acúmulo de novos domínios. O dano precoce, presente em ambos os grupos, traz o alerta para a necessidade da instalação mais antecipada de novas terapias de forma individualizada, independentemente de haver ou não acometimento renal.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico. Diagnóstico precoce. Avaliação de dano. Imunossupressão. Nefrite. Surgimento de sintomas.

Munhoz GA. Evaluation of new organ involvement and cumulative damage in a cohort of newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients with and without nephritis [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2023.

Introduction: Renal involvement is usually manifested at the beginning of systemic lupus erythematosus (SLE) and its incidence decreases significantly after the first 5 years of diagnosis. There are few data on the specific association of renal involvement at the onset of the disease with the accumulation of new domains. **Objective:** To assess the short-term impact of new organ involvement, damage and treatment in a retrospective cohort of newly diagnosed SLE patients with and without nephritis, according to 2019 European League Against Rheumatism (EULAR) / American College of Rheumatology (ACR) criteria. **Methods:** 133 patients with SLE were divided according to the presence (RENAL-lupus) or absence of renal involvement (NORENAL-lupus) at diagnosis. The 2019 EULAR/ACR domain score and the Systemic Lupus International Collaborative Damage Index/ACR (SDI) score were evaluated over 3 years. **Results:** RENAL-lupus (n = 49 [36.8%]) and NON-RENAL-lupus (n = 84 [63.2%]) were similar in relation to age (p = 0.704), female gender (p = 0.313) and black race (p = 0.506). RENAL-lupus had, at baseline, a higher 2019 EULAR/ACR total score (30 [12-42] vs. 22 [10-36], p <0.001) and a higher frequency of patients using glucocorticoids (p <0.001), mycophenolate mofetil (p = 0.007) and cyclophosphamide (p = 0.001). At the end of the study, stability was observed in domain scores for the RENAL-lupus group (30 [12-42] vs. 30 [12-42], p = 0.125), whereas the NONRENAL-lupus group evolved with a significant increase (22 [10-36] vs. 23 [10-40], p < 0.001) compared to baseline follow-up. The RENAL-lupus group had a lower frequency of new domains (3/49 [6.1%] vs. 37/84 [44.0%], p <0.0001). Of the 34 NORENAL-lupus patients who scored new domains, 15 (44.1%) evolved with new renal involvement. There was a comparable increase in the frequency of patients in both groups who developed damage (SDI \geq 1) at the end of the study (23/49 [46.9%] vs. 34/89 [40.54%], p = 0.585), with a similar median SDI (1 [0-4] vs. 0 [0-2], p = 0.132). **Conclusions:** Although the NONRENAL-lupus group initially presented a less aggressive disease pattern, follow-up vigilance and prompt decision-making are mandatory in order to contain the accumulation of new domains. The early damage, present in both groups, brings the alert to the need for the earlier installation of new

therapies in an individualized way, regardless of whether or not there is renal involvement.

Keywords: Lupus erythematosus, systemic. Early disease. Damage assessment. Immunosuppression. Nephritis. Symptom flare up.

LISTA DE FIGURAS

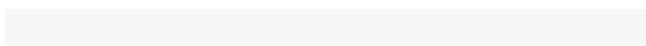
Figura 1 - Comparação da pontuação total dos domínios 2019 EULAR/ACR no início do estudo e após 3 anos de seguimento nos grupos RENAL-lúpus e NÃORENAL-lúpus	33
Figura 2 - Frequência de uso de imunossupressores no início do estudo e após três anos de seguimento.....	37
Figura 3 - Comparação do delta da pontuação total dos domínios EULAR/ACR 2019 (3 anos – linha de base) de acordo com o medicamento imunossupressor na linha de base no grupo NÃORENAL-lúpus (n = 84).....	38
Figura 4 - Danos relacionados à doença e medicamentos de acordo com as pontuações cumulativas do SDI no início e após 3 anos no RENAL-lúpus e NÃORENAL-lúpus.	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos e laboratoriais dos grupos RENAL-lúpus e NÃORENAL-lúpus no início do estudo	33
Tabela 2 - Distribuição dos domínios 2019 EULAR/ACR no início e ao final de 3 anos de seguimento em pacientes dos grupos RENAL-lúpus e NÃORENAL-lúpus.....	35
Tabela 3 - Escores do Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Damage Index (SDI) no início do estudo e ao final de três anos de seguimento de pacientes com RENAL-lúpus e NÃORENAL-lúpus	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	American College of Rheumatology
Anti-dsDNA	Anti-DNA de dupla hélice
Anti-Sm	Anti-Smith
AZA	Azatioprina
EULAR	European League Against Rheumatism
FAN	Fator antinúcleo
GC	Glicocorticoide
HCQ	Hidroxicloroquina
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MMF	Micofenolato de mofetil
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SDI	Escore de dano avaliado pelo Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology
2019 EULAR/ACR	Critérios European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology 2019



1.	INTRODUÇÃO	21
1.1.	Lúpus Eritematosos Sistêmico	21
1.2.	Critérios de classificação EULAR/ACR 2019	21
1.3.	Acometimento renal no LES.....	22
1.4.	LES e dano	23
2.	OBJETIVOS	26
2.1.	Objetivo primário:	26
2.2.	Objetivo secundário:.....	26
3.	PACIENTES E MÉTODOS	28
3.1.	Desenho do Estudo	28
3.2.	Critérios de inclusão:	29
3.3.	Critérios de exclusão:	29
3.4.	Análise estatística.....	29
4.	RESULTADOS.....	32
4.1.	Pacientes	32
4.2.	Características demográficas e laboratoriais dos pacientes na linha de base .	32
4.3.	Comparação dos Domínios 2019 EULAR/ACR no início e após 3 anos de seguimento dos grupos RENAL-lúpus versus NÃORENAL-lúpus	33
4.4.	Terapia na linha de base e durante 3 anos de seguimento.....	36
4.5.	Dano cumulativo do SDI em 3 anos de seguimento	38
5.	DISCUSSÃO	43
6.	CONCLUSÃO.....	47
7.	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	49
8.	ANEXOS	55
8.1.	Aprovação do Comitê de Ética.....	55
8.2.	Artigo publicado	57

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. LÚPUS ERITEMATOSOS SISTÊMICO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica que afeta múltiplos órgãos e é caracterizada por um curso flutuante.^{1,2} A perda de tolerância a autoantígenos no LES leva a um aumento no número de autoanticorpos reativos. Como consequência, tem-se a deflagração de inflamação, lesão tecidual e surgimento de novas manifestações clínicas culminando, muitas vezes, em danos teciduais irreversíveis. A etiologia exata do LES ainda permanece desconhecida, porém, sabe-se que a interação entre múltiplos fatores genéticos, imunológicos, hormonais e ambientais, contribuem para o aumento da susceptibilidade à doença e variabilidade na sua expressão clínica.³⁻⁵

O LES é heterogêneo em sua apresentação clínica, com acometimento de múltiplos órgãos em graus variados de gravidade e manifestações, resultando muitas vezes em atrasos diagnósticos e dificuldades na avaliação terapêutica.⁶

A prevalência de LES nos Estados Unidos da América está estimada em 241 a cada 100.000 habitantes e sua incidência mundial triplicou nos últimos 40 anos.⁷ A doença tem maior prevalência no sexo feminino, principalmente entre 16 a 55 anos, embora possa acometer também crianças.⁴ No Brasil, ainda há poucos estudos sobre a epidemiologia do LES, mas na cidade de Natal, foi encontrada uma incidência anual de 8,7/100.000.⁸

1.2. CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO EULAR/ACR 2019

Os critérios de classificação são essenciais para a identificação de grupos relativamente homogêneos de pacientes para inclusão em estudos de pesquisa e ensaios. Recentemente, em 2019, foi desenvolvida uma nova proposta de critérios classificatórios da Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) juntamente com o Colégio Americano de Reumatologia (ACR), no sentido de unificar a definição de doença. Ela recebeu o nome de 2019 EULAR/ACR para lúpus eritematoso sistêmico incluem a presença de fator antinuclear (FAN) positiva em pelo menos uma vez como

critério de entrada obrigatório; seguido por critérios aditivos agrupados em 7 domínios clínicos (constitucional, hematológico, neuropsiquiátrico, mucocutâneo, seroso, musculoesquelético, renal) e 3 imunológicos (anticorpos antifosfolípides, proteínas do complemento, anticorpos específicos do LES) ponderados de 2 a 10 pontos. Os pacientes que acumulam ≥ 10 pontos são classificados. Na coorte de validação, os novos critérios tiveram sensibilidade de 96,1% e especificidade de 93,4%, em comparação com sensibilidade de 82,8% e especificidade de 93,4% do ACR 1997 e sensibilidade de 96,7% e especificidade de 83,7% do critério Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012.^{9,10}

1.3. ACOMETIMENTO RENAL NO LES

O envolvimento renal inicialmente acomete 20-30% dos pacientes no momento do diagnóstico, alcançando até 60% dos portadores de LES nos primeiros anos de doença, sendo a manifestação grave mais comum, com alta morbidade e mortalidade.^{11,12}

O acometimento renal geralmente se manifesta no início do LES e sua incidência diminui significativamente após os primeiros 5 anos do diagnóstico.¹³⁻¹⁶ Alguns estudos identificaram que a nefrite em atividade, em qualquer momento da evolução da doença, está associada a um pior controle da atividade do lúpus, menor chance de remissão, além de associar-se a um aumento do risco de progressão para doença renal crônica e insuficiência renal terminal.¹⁷⁻²²

Além disso, a presença de anticorpos específicos, como os anticorpos antifosfolípides, tem sido associada a um risco aumentado de desenvolvimento de nefrite lúpica e pior prognóstico renal. Estudos demonstram que a presença desses anticorpos está relacionada a uma maior atividade da doença renal, maior taxa de recorrência da nefrite após remissão e maior risco de desenvolver trombose renal.^{12,13}

No entanto, há poucos dados sobre a associação específica do envolvimento renal no início da doença ao acúmulo de domínios em curto prazo. Um estudo recente demonstrou um aumento geral anual nos critérios do ACR nos 5 primeiros anos seguintes à entrada em uma coorte inicial de pacientes com lúpus, segundo os critérios SLICC 2012²³, sem foco específico no envolvimento renal. Esse achado pode ser responsável por uma progressão a longo prazo dos danos da doença, conforme

avaliado pelo índice de dano SLICC/ACR (SDI).²⁴ Além disso, esta coorte estudada também demonstrou que o número total de critérios ACR, no início do estudo, estava associado a um aumento da pontuação SDI.²³

A investigação da associação entre o envolvimento renal no momento do diagnóstico e a progressão da doença, o acúmulo de novos domínios e a resposta terapêutica em pacientes com LES, se faz necessária. Isso pode fornecer ferramentas importantes para aprimorar o manejo e o tratamento desses pacientes, visando um melhor prognóstico renal e redução da morbidade e mortalidade associadas à nefrite lúpica.^{1,12}

1.4. LES E DANO

Aproximadamente 30% a 50% dos pacientes com LES desenvolverão dano a órgãos dentro dos 5 primeiros anos de doença e 50% ou mais em até 10 anos após o diagnóstico. Pacientes com lesão de órgão associada ao LES apresentam pior qualidade de vida relacionada à saúde, aumento dos custos de saúde e morbimortalidade quando comparados àqueles pacientes com LES que têm menor ou nenhum dano de órgão acumulado.⁶

Tanto a atividade persistente de doença quanto novas exacerbações estão diretamente relacionadas ao desenvolvimento de danos irreversíveis. Portanto, faz-se necessário alcançar a remissão e quando isso não for possível, almejar a máxima redução da pontuação de índices de atividade de doença e a prevenção de novos surtos.²⁵

Danos a órgãos resultam de riscos potencialmente modificáveis, como doença mal controlada, má adesão, presença de surtos recorrentes, exposição a glicocorticoides e/ou terapias imunossupressoras e hipertensão. Outros fatores de risco conhecidos para acúmulo acelerado de dano incluem lesão de órgão pré-existente, raça afro-americana, idade mais avançada no diagnóstico de LES e sexo masculino.^{6,26}

Pacientes com LES, que desenvolvem nefrite lúpica, podem progredir para doença renal terminal, variando de 10% a 30% o risco em pacientes com nefrite grave (classes III, IV e V) e 44% (95% CI 32% a 56%) em pacientes com classe IV em 15 anos.²⁷

É possível que a nefrite em si esteja associada a uma maior frequência de envolvimento de outros órgãos como consequência de uma doença mais grave. A nefrite lúpica proliferativa, em particular, apresenta um pior prognóstico renal, com taxas elevadas de proteinúria persistente e necessidade de terapia imunossupressora mais intensiva.^{12,25,28} Alternativamente, a imunossupressão intensa recomendada para esses pacientes com LES renal pode levar a um menor envolvimento extra-renal, mas possivelmente maior dano associado a medicamentos.^{11,29}

Compreender essas duas condições é essencial para uma abordagem terapêutica mais apropriada nesses pacientes. Portanto, o objetivo do presente estudo foi determinar se a presença ou ausência de nefrite lúpica, no momento do diagnóstico, estava relacionada a diferentes desfechos e pontuações de domínios EULAR/ACR de 2019 ao longo de 3 anos de seguimento. As possíveis associações com dano e terapia empregada também foram investigadas.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRIMÁRIO:

Determinar se a presença ou ausência de nefrite lúpica, no momento do diagnóstico, está relacionada a diferentes pontuações e acúmulo de novos domínios EULAR/ACR de 2019 ao longo de 3 anos de seguimento.

2.2. OBJETIVO SECUNDÁRIO:

Avaliar associações com dano, terapia empregada e desfechos e em ambos os grupos (com e sem nefrite no momento do diagnóstico).

PACIENTES E MÉTODOS

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1. DESENHO DO ESTUDO

Neste estudo de coorte inicial, retrospectivo, de único centro, foram incluídos pacientes consecutivos com LES, com idade igual ou superior a 18 anos, que preencheram os critérios EULAR/ACR de 2019 e com início da doença em 2014 ou 2015. Todos os pacientes foram acompanhados regularmente no ambulatório de Lúpus Eritematoso Sistêmico da Divisão de Reumatologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil) (#21239019.3.0000.0068).

Para este estudo, foram obtidos os parâmetros clínicos, laboratoriais e imunológicos relevantes de cada paciente com LES através do prontuário eletrônico padronizado, estabelecido em 2000, com visitas em intervalos, regulares, longitudinais a cada 3 a 6 meses ou menos, quando necessário. Os dados foram obtidos no início do estudo e registrados em todas as visitas subsequentes durante o período do mesmo.

Os critérios EULAR/ACR de 2019 e os parâmetros do Índice de Dano SLICC/ACR (SDI)^{10,24} estavam disponíveis no banco de dados de nossa coorte.

No momento da entrada do estudo, os pacientes com LES foram divididos de acordo com a presença de nefrite lúpica (RENAL-lúpus) ou ausência de acometimento renal (NÃO-RENAL-lúpus) no início da doença. A definição de nefrite lúpica foi estabelecida de acordo com a diretriz do ACR.³⁰ Os dados demográficos incluíam idade no diagnóstico, tempo de duração da doença, etnia e gênero. Na entrada e em cada visita, foram registrados parâmetros clínicos e laboratoriais, incluindo aqueles definidos pela pontuação total dos critérios EULAR/ACR de 2019 e seus domínios específicos. A pontuação geral e específica dos domínios de EULAR/ACR de 2019 foi avaliada no início e no final do estudo de acordo com a definição destes critérios.¹⁰ Também foram registrados o número de domínios identificados em cada visita do

paciente (no início e durante o estudo). O dano cumulativo também foi registrado e pontuado usando o SDI.²⁴

O tratamento empregado em cada visita também foi registrado e incluiu o uso e a dose diária de prednisona, a dose de pulso terapia com metilprednisolona, o uso de medicamentos antimaláricos e outros imunossupressores. Parâmetros renais, como relação proteína/creatinina na urina isolada, superior a 0,5 e parâmetros de sedimento urinário ativo (presença de >5 células vermelhas por campo e >5 células brancas na ausência de infecção) e cilindros celulares, também foram registrados para definir e monitorar a presença ou ausência de atividade renal no LES de acordo com a diretriz do ACR.³⁰ O manejo da nefrite lúpica também foi baseado na diretriz do ACR de 2012.³⁰

3.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Foram incluídos pacientes com LES em acompanhamento regular, com idade igual ou superior a 18 anos no momento do diagnóstico, que preencheram os critérios EULAR/ACR de 2019 e com início da doença em 2014 ou 2015.

3.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Foram excluídos pacientes cujos dados estavam incompletos, aqueles com idade inferior a 18 anos no momento do diagnóstico, tempo de diagnóstico > 1 ano e os que evoluíram a óbito em menos de 3 meses após a entrada no estudo.

3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando o SigmaStat 3.11 para Windows (Systat Software, Point Richmond, CA) e GraphPad QuickCalcs (GraphPad Software, San Diego, CA).

Os parâmetros contínuos foram expressos como mediana (valores mínimo e máximo) ou média \pm DP, e os parâmetros categóricos como taxa (porcentagem). Os

parâmetros com distribuição normal e anormal foram avaliados pelo teste t de Student e teste U de Mann-Whitney, respectivamente.

O teste de Wilcoxon foi utilizado para avaliar as diferenças nas pontuações totais dos domínios 2019 EULAR/ACR do início ao final do estudo. Para variáveis categóricas, foi aplicado o teste de McNemar, teste exato de Fisher ou teste do qui-quadrado de Pearson. O nível de significância foi estabelecido em 5%.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. PACIENTES

Um total de 160 pacientes com diagnóstico recente de LES (< 1 ano), foram inicialmente incluídos. No entanto, 27 pacientes foram excluídos: 13 devido a dados ausentes em prontuário, 13 por apresentar idade no diagnóstico menor que 18 anos e 1 indivíduo que evoluiu a óbito em menos de 3 meses após a entrada no estudo. Os 133 pacientes restantes compuseram o grupo de estudo e foram divididos nos grupos RENAL-lúpus (n = 49 [36,8%]) e NÃORENAL-lúpus (n = 84 [63,2%]).

4.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES NA LINHA DE BASE

No início do estudo, a mediana da idade ao diagnóstico (33 [18-66] vs. 31 [18-60] anos, $p = 0,704$), duração da doença (em meses) ($6,1 \pm 4,8$ vs. $7,3 \pm 3,8$, $p = 0,717$), frequência de sexo feminino (77,6% vs. 84,5%, $p = 0,313$) e raça negra (16,3% vs. 10,7%, $p = 0,506$) foram comparáveis em ambos os grupos (RENAL-lúpus vs. NÃORENAL-lúpus). Os principais dados demográficos e laboratoriais são demonstrados na Tabela 1.

Todos os pacientes com LES apresentaram fator antinuclear positivo e as frequências de anticorpos anti-dsDNA positivos (75,5% vs. 69,0%, $p = 0,551$) e anti-Sm (49,0% vs. 41,7%, $p = 0,470$) foram semelhantes tanto no RENAL-lúpus quanto no NÃORENAL-lúpus (Tabela1).

Tabela 1 - Dados demográficos e laboratoriais dos grupos RENAL-lúpus e NÃORENAL-lúpus no início do estudo

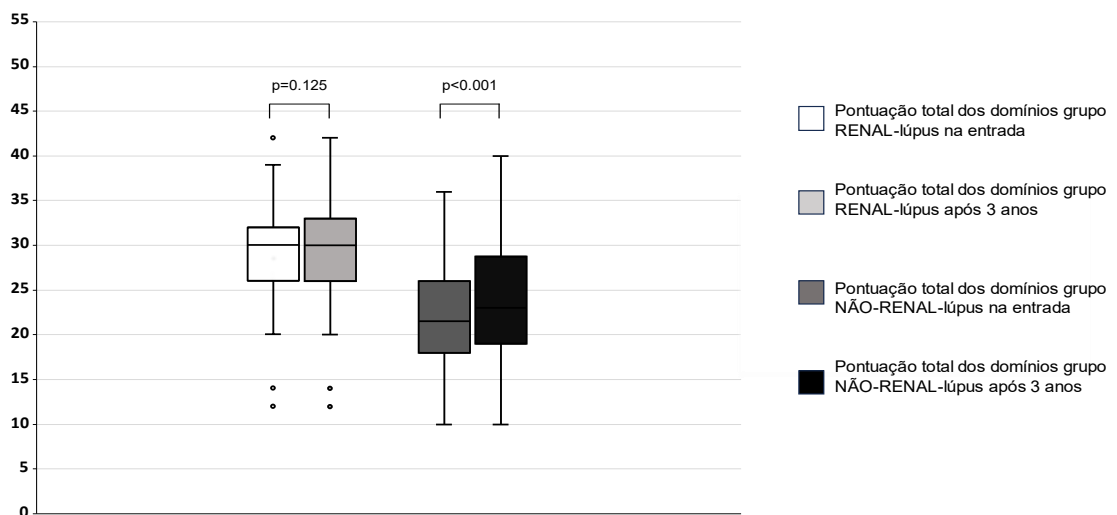
	RENAL-lúpus (n=49)	NÃORENAL-lúpus (n=84)	P
Idade ao diagnóstico (anos)	33 (18-66)	31(18-60)	0,704
Tempo de doença (meses)	6,1 ± 4,8	7,3 ± 3,8	0,717
Sexo feminino	38 (77,6%)	71 (84,5%)	0,353
Raça negra	8 (16,3%)	9 (10,7%)	0,421
FAN	49 (100%)	84 (100%)	1,000
Anti-dsDNA	37 (75,5%)	58 (69,0%)	0,551
Anti-Sm	24 (49,0%)	35 (41,7%)	0,470

Valores expressos em mediana (intervalo) ou n (porcentagem). FAN: anticorpo antinuclear; Anti-dsDNA: anticorpo anti-DNA de fita dupla; Anti-Sm: anticorpo anti-Smith

4.3. COMPARAÇÃO DOS DOMÍNIOS 2019 EULAR/ACR NO INÍCIO E APÓS 3 ANOS DE SEGUIMENTO DOS GRUPOS RENAL-LÚPUS VERSUS NÃORENAL-LÚPUS

A pontuação total dos domínios foi significativamente maior no início (30 [12–42] vs. 22 [10–36], $p < 0,001$) e no final do estudo (30 [12–42] vs. 23 [10–40], $p < 0,001$), no grupo RENAL-lúpus quando em comparação com NÃORENAL-lúpus (Tabela 2 e Figura 1).

Figura 1 - Comparação da pontuação total dos domínios 2019 EULAR/ACR no início do estudo e após 3 anos de seguimento nos grupos RENAL-lúpus e NÃORENAL-lúpus



Mais de um terço dos pacientes do RENAL-lúpus foi submetido à biópsia renal (18/49 [36,7%]). Os padrões histológicos foram classe III/IV em 10 (55,6%) e classe II/IV em 8 (44,4%) pacientes. Um caso de classe mista III-V e um IV-V foram identificados em RENAL-lúpus. No início do estudo, a comparação dos dois grupos revelou que pacientes pertencentes ao RENAL-lúpus apresentaram maior frequência de consumo de complemento (87,8% vs. 66,7%, $p = 0,007$), quando comparados aos do NÃORENAL-lúpus. Todos os outros domínios foram semelhantes entre esses grupos estudados ($p > 0,05$) (Tabela 2).

O grupo RENAL-lúpus manteve a mesma mediana na pontuação dos domínios totais ao longo de 3 anos (30 [12–42] vs. 30 [12–42], $p = 0,125$), enquanto o NÃORENAL-lúpus evoluiu para um padrão diferente com um aumento significativo (22 [10–36] vs. 23 [10–40], $p < 0,001$) em comparação com a linha de base (Tabela 2).

É importante ressaltar que o número de novos domínios foi mais frequentemente observado em NÃORENAL-lúpus do que em RENAL-lúpus (37/84 [44,0%] vs. 3/49 [6,1%], $p < 0,0001$). Dos 34 pacientes do grupo NÃORENAL-lúpus que evoluíram com envolvimento de novos órgãos, 3 desenvolveram mais de um novo domínio no período do estudo. A principal nova manifestação desencadeada no grupo NÃORENAL-lúpus foi a nefrite, observada em 15 dos 34 pacientes (44,1%), seguida por acometimento hematológico (17,6%), mucocutâneo (11,8%), serosas (8,8%), consumo de complemento (8,8%), musculoesquelético (5,9%), positividade de anticorpos antifosfolídeos (5,9%), neuropsiquiátrico (2,9%) e anticorpos específicos do LES (2,9%). No grupo RENAL-lúpus, 3 pacientes desenvolveram novos domínios, sendo 1 mucocutâneo, 1 neuropsiquiátrico e 1 com positividade de anticorpos específicos do LES. O aumento de domínios no grupo NÃORENAL-lúpus foi principalmente determinado pela presença de novas manifestações renais (0% vs. 17,9%, $p < 0,001$) e hematológicas (61,9% vs. 69,0%, $p = 0,041$) (Tabela 2).

Episódios de atividade de doença foram observados em mais da metade dos pacientes com RENAL-lúpus durante o estudo ($n = 25$ [51,02%]). Após os 3 anos de seguimento, os domínios acumulados no grupo RENAL-lúpus tiveram uma frequência significativamente maior de envolvimento renal (100% vs. 17,9%, $p < 0,001$), baixos níveis de complemento (87,8% vs. 70,2%, $p = 0,021$), e uma frequência significativamente menor de domínio hematológico (51% vs. 69%, $p = 0,038$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição dos domínios 2019 EULAR/ACR no início e ao final de 3 anos de seguimento em pacientes dos grupos RENAL-lúpus e NÃORENAL-lúpus

Domínios	RENAL-lúpus (n=49)			NÃORENAL-lúpus (n=84)			P Comparação da linha de base entre grupos	P Comparação cumulativa de 3 anos entre grupos
	Início estudo	Ao final de 3 anos de seguimento	P	Início estudo	Ao final de 3 anos de seguimento	P		
Escore total dos domínios	30 (12-42)	30 (12-42)	0.125	22 (10-36)	23 (10-40)	<0.001	<0.001	<0.001
Constitucional	15 (30.6)	15 (30.6)	1.000	25 (29.8)	25 (29.8)	1.000	0.918	0.918
Mucocutâneo	36 (73.5)	37 (75.5)	1.000	67 (79.8)	71 (84.5)	0.134	0.402	0.199
Musculoesquelético	44 (89.8)	44 (89.8)	1.000	68 (81.0)	70 (83.3)	0.479	0.177	0.304
Neuropsiquiátrico	4 (8.2)	5 (10.2)	1.000	1 (1.2)	2 (2.4)	1.000	0.061	0.100
Serosite	19 (38.8)	19 (38.8)	1.000	30 (35.7)	33 (39.3)	0.248	0.724	0.954
Hematológico	25 (51.0)	25 (51.0)	1.000	52 (61.9)	58 (69.0)	0.041	0.220	0.038
Renal	49 (100)	49 (100)	1.000	0 (0)	15 (17.9)	<0.001	<0.001	<0.001
Anticorpos antifosfolípides	11 (22.4)	11 (22.4)	1.000	28 (33.3)	30 (35.7)	0.479	0.183	0.110
Complemento	43 (87.8)	43 (87.8)	1.000	56 (66.7)	59 (70.2)	0.248	0.007	0.021
Anticorpos específicos para LES	43 (87.8)	44 (89.8)	1.000	69 (82.1)	70 (83.3)	1.000	0.392	0.304

Valores expressos em mediana (intervalo) ou n (porcentagem)

É importante ressaltar que, após esse período de observação a curto prazo, um total de 64 (48,1%) dos 133 pacientes com LES evoluíram com envolvimento renal (49 pacientes com RENAL-lúpus e mais 15 pacientes com NÃORENAL-lúpus).

4.4. TERAPIA NA LINHA DE BASE E DURANTE 3 ANOS DE SEGUIMENTO

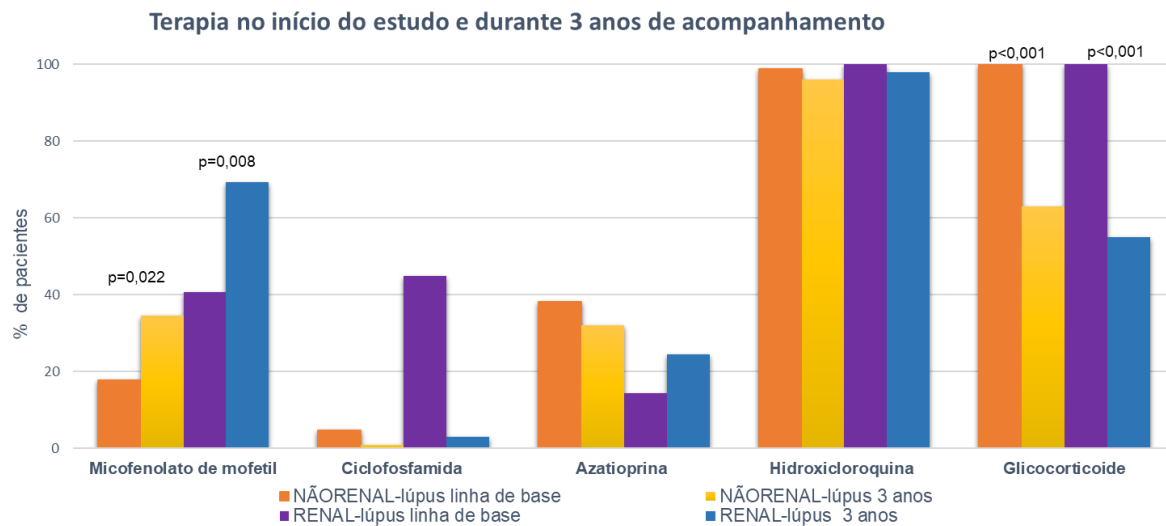
Na linha de base, observou-se um uso quase universal de hidroxicloroquina para ambos os grupos (100% vs. 98,8%, $p = 0,443$). Todos os pacientes receberam glicocorticoides (GC) (100%), mas a dose mediana (valor inferior e valor superior) foi maior no grupo RENAL-lúpus quando comparado ao grupo NÃORENAL-lúpus (50 [20-80] mg/dia vs. 30 [5-80] mg/dia, $p < 0,001$). A frequência de pulso terapia com GC foi significativamente maior no grupo RENAL em relação ao NÃORENAL-lúpus (42 [85,7%] vs. 9 [10,7%], $p < 0,001$), enquanto a dose mediana de pulso foi semelhante nesses grupos (1720 [1000-3000] mg vs. 1500 [500-3000] mg, $p = 0,239$, respectivamente).

A terapia imunossupressora também foi mais frequentemente utilizada pelos pacientes do grupo RENAL-lúpus (100% vs. 72,6%, $p = 0,001$): micofenolato de mofetila (MMF) (40,8% vs. 17,8%, $p = 0,007$) e ciclofosfamida intravenosa (44,9% vs. 4,8%, $p = 0,001$). Em contraste, uma menor frequência de uso de azatioprina (AZA) foi identificada neste mesmo grupo (14,3% vs. 38,1%, $p = 0,006$).

Ao longo de 3 anos de seguimento, o grupo RENAL-lúpus teve uma redução significativa na frequência de pacientes em uso de GC (100% vs. 55,1%, $p < 0,001$) e também na dose mediana de GC (50 [20-80] mg/dia vs. 5 [0-60] mg/dia, $p < 0,001$). Quanto à terapia imunossupressora, a frequência de uso de AZA (14,3% vs. 24,5%, $p = 0,306$) permaneceu estável e ocorreu um aumento significativo no uso de MMF (40,8% vs. 69,4%, $p = 0,008$). (Figura 2)

O grupo NÃORENAL-lúpus também obteve, ao longo de 3 anos, uma redução significativa no uso de GC (100% vs. 63%, $p = 0,001$), na dose mediana de GC (valor inferior e valor superior) (30 [5-80] mg/dia vs. 5 [0-60] mg/dia, $p < 0,001$), com um aumento paralelo no uso de MMF (17,8% vs. 34,5%, $p = 0,022$) e uso estável de AZA (38,1% vs. 32,1%, $p = 0,517$). (Figura 2)

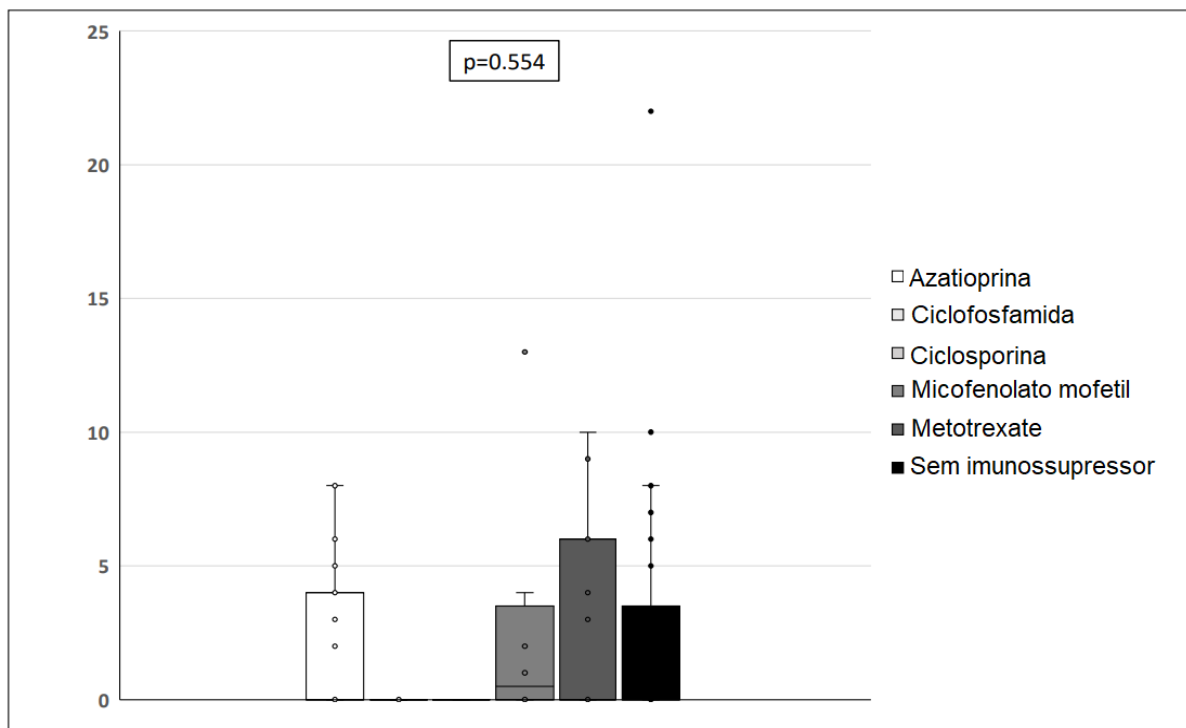
Figura 2 - Frequência de uso de imunossupressores no início do estudo e após três anos de seguimento.



Ao final dos 3 anos de acompanhamento, a frequência de pacientes que realizaram pulso terapia permaneceu mais alta no grupo RENAL-lúpus do que no grupo NãORENAL-lúpus (42 [85,7%] vs. 27 [32,1%], $p < 0,001$), com uma dose de pulso comparável (2160 [1500-6000] mg vs. 1981 [500-6000] mg, $p = 0,479$). A dose cumulativa de GC foi significativamente maior no grupo RENAL-lúpus (10.950 vs. 7.300 mg, $p < 0,001$).

A Figura 3 mostra a comparação do delta no escore total de domínios EULAR/ACR 2019 (3 anos e baseline) de acordo com o medicamento imunossupressor usado na linha de base por pacientes do NãORENAL-lúpus, e não foi observada diferença significativa entre as drogas ($p = 0,554$).

Figura 3 - Comparação do delta da pontuação total dos domínios EULAR/ACR 2019 (3 anos – linha de base) de acordo com o medicamento imunossupressor na linha de base no grupo NÃORENAL-lúpus (n = 84).



4.5. DANO CUMULATIVO DO SDI EM 3 ANOS DE SEGUIMENTO

Os grupos RENAL-lúpus (0 vs. 1 [0-4], $p < 0,001$) e NÃORENAL-lúpus (0 vs. 0 [0-2], $p < 0,001$) apresentaram um aumento significativo na pontuação mediana do SDI em 3 anos. Ao final do estudo, ambos os grupos apresentaram uma mediana de SDI semelhante (1 [0-4] vs. 0 [0-2], $p = 0,132$). Tanto o grupo RENAL (0 [0%] vs. 23 [46,9%], $p < 0,001$) quanto o grupo NÃORENAL-lúpus (0 [0%] vs. 34 [40,5%], $p < 0,001$) apresentaram um aumento significativo na frequência de pacientes com SDI ≥ 1 após 3 anos (Tabela 3).

O número total de danos acumulados no grupo NÃORENAL-lúpus foi de 37, com 3 dos 34 pacientes apresentando mais de 1 dano. Foi observada uma frequência comparável de pacientes com dano ao final do estudo (46,9% vs. 40,5%, $p = 0,585$) em ambos os grupos (Tabela 3). No entanto, o grupo RENAL-lúpus apresentou uma frequência maior de SDI ≥ 2 em comparação com o grupo NÃORENAL-lúpus (11/49 [22,4%] vs. 7/84 [8,3%], $p = 0,022$).

Tabela 3 - Escores do Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Damage Index (SDI) no início do estudo e ao final de três anos de seguimento de pacientes com RENAL-lúpus e NÃORENAL-lúpus

	RENAL-lúpus (n=49)			NÃORENAL-lúpus (n=84)		
	Início estudo	Ao final de 3 anos	p	Início estudo	Ao final de 3 anos	P
SDI escore	0	1(0-4)	<0,001	0	0(0-2)	<0,001
SDI ≥1 n(%)	0(0%)	23(46,9%)	<0,001	0(0%)	34(40,5%)*	<0,001
Dano relacionado à medicação n(%)	0(0%)	10(20,4%)	0,004	0(0%)	12(14,3%)	0,002
Diabetes mellitus	0(0%)	5(10,2%)	0,074	0(0%)	7(8,3%)	0,023
Osteonecrose avascular	0(0%)	2(4,1)	0,480	0(0%)	3(3,5%)	0,250
Alteração retiniana	0(0%)	1(2,0%)	1,000	0(0%)	2(2,4%)	0,480
Catarata	0(0%)	2(4,1%)	0,480	0(0%)	0(0%)	1,000
Dano relacionado à doença n(%)	0(0%)	23(46,9%)	<0,001	0(0%)	25(29,8%)	<0,001
Trombose venosa	0(0%)	3(6,1%)	0,250	0(0%)	7(8,3%)	0,023
Ulceração de pele	0(0%)	2(4,1%)	0,480	0(0%)	3(3,5%)	0,250
Alopecia crônica cicatricial	0(0%)	1(2,0%)	1,000	0(0%)	4(4,7%)	0,133
Pulmão encolhido	0(0%)	1(2,0%)	1,000	0(0%)	4(4,7%)	0,133
Índice de filtração glomerular <50%	0(0%)	2(4,1%)	0,480	0(0%)	1(1,2%)	1,000
Doença renal terminal	0(0%)	1(2,0%)	1,000	0(0%)	0(0%)	1,000
Alteração cognitiva	0(0%)	2(4,1%)	0,480	0(0%)	1(1,2%)	1,000
Acidente cerebrovascular	0(0%)	1(2,0%)	1,000	0(0%)	1(1,2%)	1,000
Neuropatia periférica	0(0%)	2(4,1%)	0,480	0(0%)	1(1,2%)	1,000
Convulsão (com terapia > 6 meses)	0(0%)	3(6,1%)	0,250	0(0%)	0(0%)	1,000
Hipertensão pulmonar	0(0%)	1(2,0%)	1,000	0(0%)	1(1,2%)	1,000
Mielite transversa	0(0%)	1(2,0%)	1,000	0(0%)	0(0%)	1,000
Hemorragia alveolar	0(0%)	1(2,0%)	1,000	0(0%)	0(0%)	1,000
Cardiomiopatia	0(0%)	0(0%)	1,000	0(0%)	1(1,2%)	1,000
Pericardite > 6 meses	0(0%)	1(2,0%)	1,000	0(0%)	0(0%)	1,000
Atrofia muscular	0(0%)	0(0%)	1,000	0(0%)	1(1,2%)	1,000
Malignidade	0(0%)	1(2,0%)	1,000	0(0%)	0(0%)	1,000

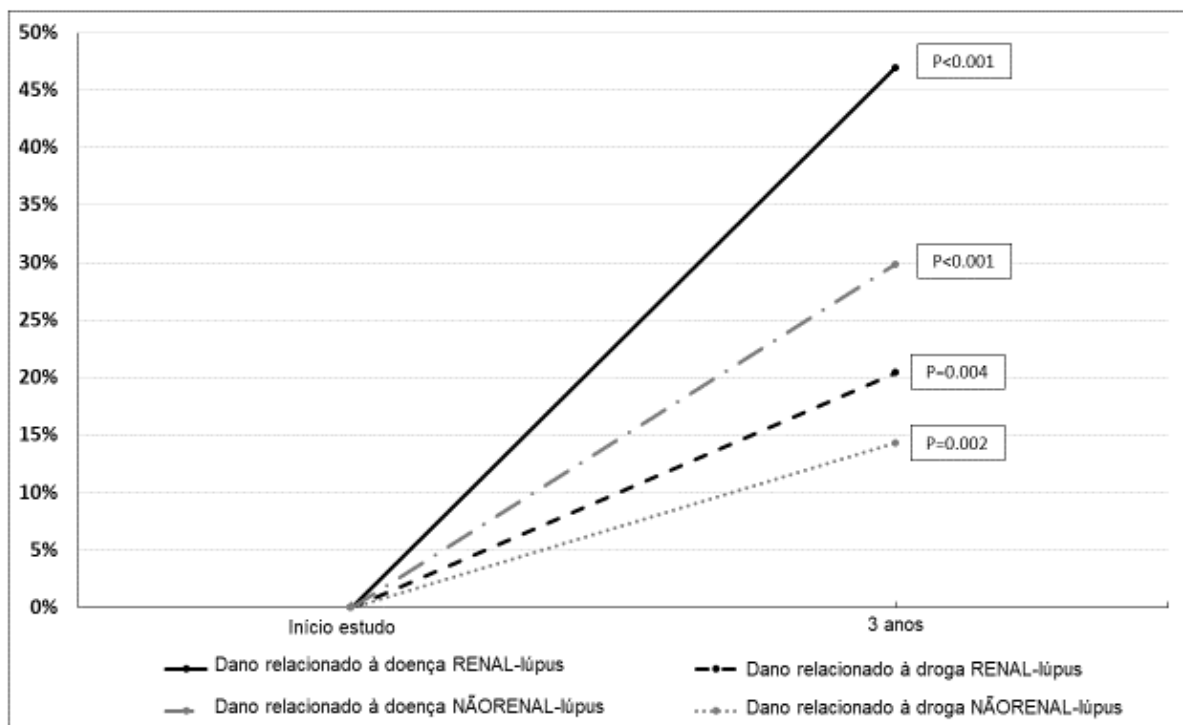
Valores expressos em mediana (intervalo) ou n (porcentagem). *Três pacientes com LES tiveram mais de um dano

Todos os pacientes pertencentes ao grupo RENAL-lúpus que evoluíram com danos (n = 23 [46,9%]), o tiveram relacionados à doença (Tabela 3). Destes mesmos pacientes, 10 (20,4%) também evoluíram com danos relacionados a medicamentos (Tabela 3). Em contraste, dos 34 pacientes do grupo NÃORENAL-lúpus que sofreram

dano (40,4%), aproximadamente um terço (29,8%) era relacionado à doença e 14,3% foi devido ao uso de medicamentos (Tabela 3). O grupo RENAL-lúpus apresentou uma tendência de aumento na frequência de dano relacionado à doença (46,9% vs. 29,8%, $p = 0,061$) em comparação com o grupo NÃORENAL-lúpus, mas ambos apresentaram frequência semelhante de dano relacionado a medicamentos (20,4% vs. 14,3%, $p = 0,468$) (Tabela 3).

Portanto, ao final do estudo, o dano relacionado à doença representou a maior frequência de danos nos grupos RENAL-lúpus (46,9%) e NÃORENAL-lúpus (29,8%), seguido por danos relacionados a medicamentos nos grupos RENAL-lúpus (20,4%) e NÃORENAL-lúpus (14,3%) (Figura 4).

Figura 4 - Danos relacionados à doença e medicamentos de acordo com as pontuações cumulativas do SDI no início e após 3 anos no RENAL-lúpus e NÃORENAL-lúpus.



Os valores de p referem-se às comparações da linha de base t

Em relação ao danos relacionados à doença, o grupo RENAL-lúpus, quando comparado ao grupo NÃORENAL-lúpus, apresentou uma frequência significativamente maior de convulsões (6,1% vs. 0%, $p = 0,048$), mas frequências semelhantes de trombose venosa (6,1% vs. 8,3%, $p = 0,745$), neuropatias periféricas (4,1% vs. 1,2%, $p = 0,554$), comprometimento cognitivo (4,1% vs. 1,2%, $p = 0,554$),

úlceras cutâneas (4,1% vs. 3,5%, $p = 1,00$), alopecia cicatricial crônica (2,0% vs. 4,7%, $p = 0,655$), redução pulmonar (2,0 vs. 4,7%, $p = 0,655$) e outros danos (Tabela 3).

Em relação aos danos relacionados a medicamentos, o grupo RENAL-lúpus, apresentou frequências semelhantes de diabetes mellitus (10,2% vs. 8,3%, $p = 0,759$), necrose avascular (4,1% vs. 3,5%, $p = 1,00$) e catarata (4,1% vs. 0%, $p = 0,134$), em comparação com o grupo NÃO RENAL (Tabela 3).

5. DISCUSSÃO

Este estudo identificou que o envolvimento RENAL e NÃO RENAL no início da doença está associado a um padrão distinto de abertura de novos domínios cumulativos a curto prazo, com um número estável no grupo RENAL-lúpus e um aumento significativo no último grupo ao longo dos primeiros 3 anos do diagnóstico. Além disso, identificamos o desenvolvimento recente de dano comparável em ambos os grupos, apesar da gravidade e intensidade de imunossupressão diferentes entre eles.

A grande vantagem do presente estudo é o seu desenho de coorte de inceptção, com uma curta duração da doença de todos os pacientes no início do estudo, utilizando pela primeira vez os critérios de lúpus EULAR/ACR de 2019 para avaliação dos domínios acumulados e utilizando um banco de dados eletrônico prospectivo padronizado estabelecido em 2000, com visitas em intervalos regulares, o que permitiu um monitoramento mais preciso destes dados.

O presente trabalho também selecionou o Índice de Dano Sistêmico (SDI)²⁴ para avaliar o dano, um critério bem definido, já usado em outros registros e coortes de iniciais^{23,31-34}. Ressalta-se também que a idade no diagnóstico, a distribuição por raça e sexo foram semelhantes em ambos os grupos. Esse equilíbrio é relevante, uma vez que diferença entre raça, sexo e idade mais jovem podem estar associados a uma doença mais grave, de pior prognóstico³⁵.

A predominância de lesões glomerulares proliferativas renais nos indivíduos biopsiados em nossa coorte provavelmente está relacionada ao fato de que a maioria dos pacientes com LES e envolvimento renal é encaminhada para nosso centro de atendimento terciário. De fato, esse achado pode explicar o porquê de mais de um terço de nossos pacientes com LES (36,8%) apresentarem envolvimento renal já como manifestação inicial; embora este dado esteja de acordo com o que já foi descrito em outras coortes de inceptção^{11,23,34,36}.

No momento da entrada do estudo, o grupo RENAL-lúpus apresentou pontuações mais altas nos domínios totais dos critérios EULAR/ACR 2019 em comparação com o grupo NÃORENAL-lúpus. A baixa frequência de biópsias pode ter impedido que o primeiro grupo atingisse uma pontuação máxima no domínio renal, aumentando mais ainda a seu escore final total.

O presente trabalho identificou que as pontuações de domínios acumulados dos critérios EULAR/ACR 2019 foram distintas nos grupos RENAL e NÃO RENAL, com escores iniciais elevados já na linha de base, mas sem nenhuma incrementação adicional ao longo dos 3 anos de seguimento no primeiro grupo. Por outro lado, o grupo NÃO RENAL apresentou pontuações iniciais moderadas nos domínios, no entanto, evoluiu com um aumento significativo desse parâmetro ao longo dos anos. É importante destacar que nenhuma terapia imunossupressora específica foi associada a esse aumento de domínio, provavelmente devido à pequena representação de cada medicamento avaliado.

Um estudo recente que avaliou o acúmulo de critérios ao longo de 5 anos de seguimento, em uma coorte de inepção²³, revelou que os pacientes com LES com manifestações articulares, renais e hematológicas precoces tiveram menor probabilidade de aumentar o número total de critérios ACR de 1982/1997 no período analisado. Uma possível explicação para esta discrepância é o fato de que o protocolo de tratamento para nefrite lúpica é bem estabelecido, e geralmente é recomendada uma terapia mais agressiva para esta condição^{1,30}. Tal afirmação corrobora o fato de o grupo RENAL-lúpus, no início do estudo, ter utilizado uma dose significativamente mais alta de glicocorticoide e com maior frequência de micofenolato de mofetila e ciclofosfamida. Com base nesta mesma hipótese, o grupo NÃORENAL-lúpus apresentou, no início do estudo, uma maior frequência de uso de azatioprina, medicamento indicado principalmente para sintomas mais leves a moderados do lúpus¹.

Notadamente, a pontuação total dos domínios foi significativamente maior desde a linha de base e permaneceu mais alta durante todo o período dos 3 anos de seguimento no grupo RENAL, quando comparado ao NÃO RENAL. Além disso, identificamos o consumo de complemento como o único domínio mais frequentemente observado no primeiro grupo. Tal dado é esperado e justificado pelo fato de estar relacionado à presença de glomerulonefrite, causada pela deposição de complexos imunes circulantes³⁷. Além disso, observa-se também, neste grupo, uma tendência de maior frequência de manifestações neuropsiquiátricas no início do estudo, reforçando a apresentação multissistêmica dessa doença³⁸.

A ocorrência de novos domínios cumulativos foi mais frequente no grupo NÃORENAL-lúpus, com um número marcante de pacientes (40,4%) desenvolvendo

novos domínios em 3 anos, apesar da terapia recomendada para o lúpus leve/moderado¹. Dentre as novas manifestações desencadeadas, quase metade atribuiu-se à abertura de envolvimento renal. Embora seja um achado esperado, uma vez que a nefrite é relatada como ocorrendo nos primeiros 5 anos após o diagnóstico^{23,36}, essa observação levanta a questão se o emprego de uma terapia mais agressiva teria reduzido as chances de novas manifestações do LES nestes pacientes. Alternativamente, um acompanhamento mais próximo visando o diagnóstico precoce da nefrite lúpica também pode ser uma medida eficaz, pois o pronto reconhecimento desta condição e a instalação do tratamento imediato são fundamentais para melhorar o prognóstico e evitar danos³⁹.

Surpreendentemente, ambos os grupos tiveram um aumento comparável no dano em 3 anos. Um achado inesperado, uma vez que uma grande coorte multiétnica britânica observou que o dano ocorria com maior frequência em pacientes com lúpus que apresentavam doença renal ou haviam recebido mais GC/terapia imunossupressora⁴⁰. Apesar do curto período de tempo do presente estudo, é importante ressaltar que todos os pacientes do grupo RENAL-lúpus apresentaram dano relacionado à doença e quase um quinto evoluiu com dano relacionado a medicamentos causado pela terapia com GC. Esse achado destaca e reforça o efeito deletério das altas doses de glicocorticoides geralmente usadas nesse grupo de pacientes.

Por outro lado, quase metade dos pacientes no grupo NÃORENAL-lúpus desenvolveu dano precoce, apesar de apresentarem uma doença mais leve e teoricamente serem submetidos a um tratamento menos intensivo. Este dado desperta atenção sobre a necessidade de uma intervenção mais precoce e eficaz, além do emprego de medicação imunossupressora escalonada. Neste contexto, novas terapias, como a adição de belimumabe, foram relatadas como uma forma de reduzir crises graves, exposição cumulativa a GCs e acúmulo de danos irreversíveis

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Em conclusão, demonstramos um padrão distinto de envolvimento de novos órgãos em pacientes com e sem nefrite no início da doença. Tal padrão foi caracterizado por um número estável nos pacientes do grupo RENAL-lúpus e um aumento substancial em curto prazo nos domínios em mais de um terço dos pacientes no grupo NÃORENAL-lúpus.

O acúmulo comparável, mas relevante, de dano em aproximadamente metade dos pacientes no grupo NÃO RENAL, apesar de uma doença mais leve e imunossupressão menos intensiva, sugere a necessidade de uma intervenção precoce com estratégias inovadoras para melhorar o desfecho deste último grupo. As novas terapias biológicas oferecem nova esperança no controle do lúpus e podem preencher essa lacuna de tratamento.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

7. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:736–745.
2. Polachek A, Gladman DD, Su J, et al. Defining low disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69:997–1003
3. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol.* 2003;56(7):481–90.
4. Bertias G, Cervera R, Boumpas DT. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. In: *EULAR – Textb Rheum Dis.* 2012. p. 476–505.
5. Perl A. Pathogenic mechanisms in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity.* 2010;43(1):1–6.
6. van Vollenhoven R, Askanase AD, Bomback AS, et al. Conceptual framework for defining disease modification in systemic lupus erythematosus: a call for formal criteria. *Lupus Science & Medicine* 2022; 9:e000634. doi:10.1136/lupus-2021-000634
7. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatol (Oxford).* 2017;56(11):1945–61
8. Vilar MJP, Rodrigues JM, Sato EI. Incidência de Lúpus Eritematoso Sistêmico em Natal, RN – Brasil. *Rev Bras Reum.* 2003;43(6):347–51.
9. Vasconcelos, JTS (Ed.). Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Barueri: Manole, 2019, 788, capítulo 31

10. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep 6;71(9):1400–12.
11. Hanly JG, O'Keeffe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:252–262.
12. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, et al. Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 5):v39–v51.
13. Nossent HC, Henzen-Logmans SC, Vroom TM, et al. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis: analysis of 116 patients. *Arthritis Rheum*. 1990;33:970–977.
14. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, et al. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med*. 2002; 112:726–729.
15. Hochberg MC, Silman A, Smolen J, et al, editors. *Rheumatology Textbook*. 6th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2015.
16. Schieppati A, Daina E, Remuzzi G. Lupus nephritis. In: *Evidence-Based Nephrology* vol. ch 22. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2009. p. 244–252.
17. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, et al. Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:2117–2122.
18. Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, et al. Predictors of remission and low disease activity state in systemic lupus erythematosus: data from a multiethnic, multinational Latin American cohort. *J Rheumatol*. 2019;46:1299–1308.

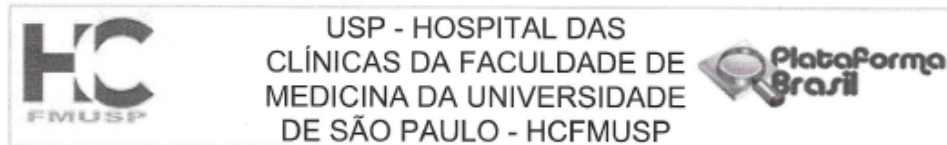
19. Sebastiani GD, Prevete I, Iuliano A, et al. Early lupus project: one-year follow-up of an Italian cohort of patients with systemic lupus erythematosus of recent onset. *Lupus*. 2018;27:1479–1488.
20. Ruiz-Irastorza G, Ruiz-Estevez B, Lazaro E, et al. Prolonged remission in SLE is possible by using reduced doses of prednisone: an observational study from the Lupus-Cruces and Lupus-Bordeaux inception cohorts. *Autoimmun Rev*. 2019;18:102359.
21. Wilhelm TR, Magder LS, Petri M. Remission in systemic lupus erythematosus: durable remission is rare. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:547–553.
22. Ugolini-Lopes MR, Santos LPS, Stagnaro C, et al. Late-onset biopsy-proven lupus nephritis without other associated autoimmune diseases: severity and long-term outcome. *Lupus*. 2019;28:123–128.
23. Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, et al. American College of Rheumatology criteria at inception, and accrual over 5 years in the SLICC inception cohort. *J Rheumatol*. 2014;41:875–880.
24. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. *J Rheumatol* 2000 Feb;27(2):373–6
25. Golder V, Tsang-A-Sjoe MWP. Treatment targets in SLE: remission and low disease activity state. *Rheumatology* 2020;59:v19–v28
26. Bruce IN, O'Keefe AG, Farewell V, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1706–13.

27. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971-2015: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1432–41.
28. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003;30:1955–1959.
29. Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodriguez I, et al. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1470–1476.
30. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64:797–808.
31. Tselios K, Gladman DD, Touma Z, et al. Disease course patterns in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2019;28:114–122.
32. Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, et al. Evolution of disease burden over five years in a multicenter inception systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:132–137.
33. Kasitanon N, Intaniwet T, Wangkaew S, et al. The clinically quiescent phase in early-diagnosed SLE patients: inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:868–875.
34. Nossent J, Kiss E, Rozman B, et al. Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19:949–956.
35. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13:799–814

36. Hanly JG, Su L, Urowitz MB, et al. A longitudinal analysis of outcomes of lupus nephritis in an international inception cohort using a multistate model approach. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1932–1944.
37. Gandino IJ, Scolnik M, Bertiller E, et al. Complement levels and risk of organ involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2017;4:e000209.
38. Ahn GY, Kim D, Won S, et al. Prevalence, risk factors, and impact on mortality of neuropsychiatric lupus: a prospective, single-center study. *Lupus.* 2018;27:1338–1347.
39. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3934–3940.
40. Segura BT, Bernstein BS, McDonnell T, et al. Damage accrual and mortality over long-term follow-up in 300 patients with systemic lupus erythematosus in a multi-ethnic British cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:524–533.
41. Ruiz-Irastorza G, Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology.* 2020;59:v69–v81.
42. Gatto M, Saccon F, Zen M, et al. Early disease and low baseline damage as predictors of response to belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in a real-life setting. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:1314–1324

8. ANEXOS

8.1. APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA REMISSÃO NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Pesquisador: EDUARDO FERREIRA BORBA NETO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 21239019.3.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.614.667

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo retrospectivo que visa avaliar a frequência e o tempo para remissão de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, bem como sua relação com número de manifestações clínicas ao longo de 5 anos de acompanhamento (2014-2018).

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a frequência e o tempo para remissão de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, bem como sua relação com número de manifestações clínicas ao longo de 5 anos numa coorte de inceptção de pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Estudo transversal.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo pertinente, com número amostral significativo e achados potencialmente relevantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estudo de revisão dos dados do prontuário.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências que impeçam a aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.614.667

conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1384988.pdf	17/09/2019 08:50:47		Aceito
Outros	DeclaracaoSemCustosProjeto.pdf	17/09/2019 08:49:14	EDUARDO FERREIRA BORBA	Aceito
Outros	Reumatologia_Projeto_Carta.pdf	17/09/2019 08:43:06	EDUARDO FERREIRA BORBA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRostoAssinadaFINAL.pdf	17/09/2019 08:40:24	EDUARDO FERREIRA BORBA	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	JUSTIFICATIVA_AUSENCIA_CUSTOS_Projeto_Remissao_140619.docx	24/06/2019 14:52:23	EDUARDO FERREIRA BORBA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_Projeto_Remissao_140619.docx	24/06/2019 14:51:58	EDUARDO FERREIRA BORBA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_Gabriela_Munhoz_Remissao_140619_FINAL.docx	24/06/2019 14:51:44	EDUARDO FERREIRA BORBA NETO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 02 de Outubro de 2019


Assinado por:


ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br







DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA REMISSÃO NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO
 Pesquisador Responsável: EDUARDO FERREIRA BORBA NETO
 Área Temática:
 Versão: 1
 CAAE: 21239019.3.0000.0068
 Submetido em: 17/09/2019
 Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
 Situação da Versão do Projeto: Aprovado
 Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
 Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1384988

LISTA DE PESQUISADORES DO PROJETO

CPF/Documento ^	Nome *	Atribuição	E-mail *	Currículo	Tipo de Análise *	Ação
042.658.928-92	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Equipe do Projeto	eloisa.bonfa@hc.fm.usp.br	Lattes CV	PROPONENTE	
135.061.648-64	Sandra Gofinet Pasoto	Equipe do Projeto	sandrapasoto@yahoo.com.br	Lattes CV	PROPONENTE	
911.407.731-00	Luciana Parente Costa Seguro	Equipe do Projeto	lucianapc@gmail.com	Lattes CV	PROPONENTE	
125.510.698-07	EDUARDO FERREIRA BORBA NETO	Contato Público, Contato Científico, Pesquisador principal	efborba@gmail.com	Lattes CV	PROPONENTE	
347.461.688-90	Michelle Remião Ugolini Lopes	Equipe do Projeto	michelleugolini@gmail.com	Lattes CV	PROPONENTE	
017.255.141-25	Gabriela Araújo Munhoz	Equipe do Projeto	gabi_munhoz@hotmail.com	Lattes CV	PROPONENTE	

8.2. ARTIGO PUBLICADO

Short-term Accrual 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Domains and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage in Lupus Patients With and Without Nephritis at Disease Onset.

Munhoz GA, Aikawa NE, Silva CA, Pasoto SG, Pedrosa TN, Seguro LPC, Bonfa E, Borba EF.

J Clin Rheumatol. 2023 Jun 1;29(4):190-195.

doi: 10.1097/RHU.0000000000001939. Epub 2023 Jan 21.

https://journals.lww.com/jclinrheum/fulltext/2023/06000/short_term_accrual_2019_european_league_against.4.aspx