UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO ALFREDO DA MATTA
MESTRADO EM CIÊNCIAS APLICADAS À DERMATOLOGIA

FATORES DE PROGRESSÃO DO LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO PARA SISTÊMICO EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DO AMAZONAS

ELIAS PEDROSO DE ALMEIDA

MANAUS

2025

ELIAS PEDROSO DE ALMEIDA

FATORES DE PROGRESSÃO DO LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO PARA SISTÊMICO EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DO AMAZONAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicada à Dermatologia da Universidade do Estado do Amazonas, em convênio com a Fundação Alfredo da Matta, para obtenção do grau de mestre.

Orientadora: Profª Drª Rossilene Conceição da Silva Cruz

MANAUS

2025

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.

A447f Almeida, Elias Pedroso de
Fatores de progressão do lúpus eritematoso cutâneo para sistêmico em um centro de referência do Amazonas / Elias Pedroso de Almeida . Manaus : [s.n], 2025.
64 f.: color.; 21,0 cm.

Dissertação - Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Dermatologia-PPGDE- Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2025.
Inclui Bibliografia.
Orientador: Cruz, Rossilene Conceição da Silva.

1. Doenças Autoimunes. 2. Lúpus Eritematoso Cutâneo. 3. Progressão da Doença. 4. Lúpus Eritematoso Sistêmico. I. Cruz, Rossilene Conceição da Silva (Orient.) II. Universidade do Estado do Amazonas. III. Título

CDU(1997)616.5(043.3)

Aos meus pais, Leni e Francisco por ensinar sobre o amor incondicional que sempre me sustentou e inspirou.

AGRADECIMENTOS

À Fundação Hospitalar Alfredo da Matta pela oportunidade de ingresso nesse Programa de Mestrado.

À Universidade do Estado do Amazonas por conquistar mais um degrau na jornada acadêmica e profissional.

À Profª Drª Rossilene, minha orientadora, que com toda paciência e cuidado, me guiou na busca de conhecimento e soluções durante todo a elaboração da pesquisa.

Aos meus pais e irmão que com amor e presença constante me impulsionaram superar desafios e seguir em frente nessa jornada.

Aos meus amigos, o apoio emocional fortalecido pelo carinho em cada palavra e riso compartilhado.

E a Deus, por conceder sabedoria, coragem e ser o motivo de tornar isso tudo possível.

RESUMO

O lúpus eritematoso é uma doença inflamatória autoimune em que há perda de equilíbrio na regulação da atividade imune e o aumento de mediadores inflamatórios circulantes. Pode apresentar alterações locais e sistêmicas. O objetivo geral é avaliar os fatores de progressão de lúpus cutâneo para sistêmico em um centro de referência do Amazonas, Brasil. É um estudo observacional retrospectivo analisando prontuários de 118 pacientes diagnosticados com lúpus eritematoso registrados no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2018, que foi realizada na Fundação Hospitalar Alfredo da Matta. Foram coletados dados quantitativos referentes à aspectos sociodemográficos, clínicos, laboratoriais, que permitiram analisar quais manifestações esses indivíduos mais pontuaram, o perfil e o que apresentavam em comum na progressão da doença cutânea para a forma sistêmica ao longo dos anos após o diagnóstico inicial. Dos 118 prontuários selecionados, foram incluídos apenas 20 prontuários, que preencheram os critérios, onde 85% eram do sexo feminino, em relação a idade, a mediana foi 43 anos e 30% eram da cor parda. Em relação ao tipo de lúpus eritematoso cutâneo, 19 foram classificados como lúpus eritematoso cutâneo crônico, sendo 84,2% do subtipo discoide e 15,8% do subtipo túmido. Dos 20 pacientes, três evoluíram para lúpus eritematoso sistêmico e foram confirmados com base nos critérios da Systemic Lupus International Collaborating Clinics 2012 , além de terem diagnóstico prévio de lúpus eritematoso discoide. A média entre o diagnóstico de lúpus eritematoso cutâneo e a confirmação da forma sistêmica foi de 2,5 meses. A pesquisa analisou o perfil de pacientes com lúpus eritematoso cutâneo na Fundação Hospitalar Alfredo da Matta, destacando a escassez de dados regionais.

Palavras-chave: Doenças Autoimunes; Lúpus Eritematoso Cutâneo; Progressão da Doença; Lúpus Eritematoso Sistêmico.

ABSTRACT

Lupus erythematosus is an autoimmune inflammatory disease characterized by a loss of balance in immune activity regulation and an increase in circulating inflammatory mediators. It can present with both local and systemic manifestations**.** The general objective is to evaluate the factors influencing the progression of cutaneous lupus to systemic lupus in a referral center in Amazonas, Brazil. It's a retrospective observational study involving 118 patients diagnosed with lupus erythematosus, recorded from January 2008 to December 2018, conducted at Fundação Hospitalar Alfredo da Matta. Quantitative data were collected, including sociodemographic, clinical, and laboratory aspects, to analyze the most common manifestations, the profiles, and the shared characteristics of these individuals during the progression of cutaneous lupus to systemic lupus over the years following the initial diagnosis. Out of 118 patients, 20 medical records met the criteria, of which 85% were female, with a median age of 43 years, and 30% identified as mixed race (parda). Regarding the type of cutaneous lupus erythematosus, 19 were classified as chronic cutaneous lupus erythematosus, with 84.2% being the discoid subtype and 15.8% the tumid subtype. Among the 20 patients, three progressed to systemic lupus erythematosus, confirmed based on the Systemic Lupus International Collaborating Clinics 2012 criteria, in addition to a prior diagnosis of discoid lupus erythematosus. The average time between the diagnosis of cutaneous lupus erythematosus and the confirmation of the systemic form was 2.5 months. The study analyzed the profile of cutaneous lupus erythematosus patients at Fundação Hospitalar Alfredo da Matta, highlighting the scarcity of regional data.

Keywords: Autoimmune Diseases; Cutaneous Lupus Erythematosus; Disease Progression; Systemic Lupus Erythematosus.

SINOPSE

O lúpus eritematoso é uma doença onde o corpo do indivíduo ataca ele mesmo, gerando assim alterações locais na pele como feridas que podem coçar e causar dor, ou alterações sistêmicas em outros órgãos, dependendo de alguns fatores que podem ser desde aspectos clínicos e laboratoriais até ambientais. É necessário a realização dessa pesquisa para conhecer a prevalência desses fatores no perfil dos pacientes atendidos na FUHAM e ser possível o desenvolvimento de um algoritmo que facilite o manejo.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	American College of Rheumatology
ARA	American Rheumatism Association
BCC	Inibidores do canal de cálcio
CLASI	Índice de Gravidade da Área do Lúpus Cutâneo
CR	Creatinina
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
FA	Fosfatase alcalina
FAN	Fator antinuclear
FUHAM	Fundação Hospitalar Alfredo da Matta
GGT	Gama-glutamil transferase
HB	Hemoglobina
HT	Hematócrito
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IBP	Inibidores da bomba de prótons
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IFN	Interferon
LE	Lúpus eritematoso
LEC	Lúpus eritematoso cutâneo
LECA	Lúpus eritematoso cutâneo agudo
LECC	Lúpus eritematoso cutâneo crônico
LECS	Lúpus eritematoso cutâneo subagudo
LED	Lúpus eritematoso discoide

LEP	Lúpus eritematoso profundo
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
PCR	Proteína C reativa
PLT	Plaquetas
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
TG	Triglicerídeos
TGO	Transaminase Glutâmica Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmica Pirúvica
TSH	Hormônio Tireoestimulante
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VLDL	Lipoproteínas de muito baixa densidade
WBC	White Blood Cell Count

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 12
1.1. Doenças autoimunes 12
1.2. Lúpus eritematoso 12
1.2.1. Epidemiologia 13
1.2.2. Fisiopatologia 14
1.2.3. Lúpus eritematoso cutâneo 15
1.2.3.1. Lúpus eritematoso cutâneo agudo 15
1.2.3.2. Lúpus eritematoso cutâneo subagudo 16
1.2.3.3. Lúpus eritematoso cutâneo crônico 17
1.2.3.3.1. Lúpus eritematoso discoide 17
1.2.3.3.2. Lúpus eritematoso profundo ou paniculite 19
1.2.3.3.3. Lúpus eritematoso chilblain 19
1.2.3.3.4. Lúpus eritematoso cutâneo intermitente 20
1.2.4. Lúpus eritematoso sistêmico 20
1.2.5. Diagnóstico 20
1.2.6. Tratamento 22
1.2.7. Repercussões clínicas e laboratoriais 23
1.2.8. Fatores de progressão de LEC para LES 23
1.3. Justificativa 26
2. OBJETIVOS 27
2.1. Geral 27
2.2. Específicos 27
3. METODOLOGIA 28
3.1. Desenho do estudo 28
3.2. Local do estudo 28

3.3. População e amostra 28
3.4. Critérios de inclusão 29
3.5. Critérios de exclusão 29
3.6. Procedimentos e instrumentos de coleta de dados 29
3.7. Variáveis 33
3.7.1. Variáveis dependentes 33
3.7.2. Variáveis independentes 33
3.8. Análise e apresentação dos resultados 34
3.9. Aspectos éticos 35
3.10. Riscos e benefícios da pesquisa 35
3.11. Recursos humanos 36
3.12. Orçamento 36
3.13. Produto 36
4. RESULTADOS 37
4.1. Perfil demográfico, clínico e laboratorial dos pacientes 40
4.2. Tratamentos instituídos 44
4.3. Critérios de Classificação 45
4.4. Tempo de evolução 46
5. DISCUSSÃO 47
6. PRODUTO 54
7. CONCLUSÕES 56
8. REFERÊNCIAS 57
9. APÊNDICES E ANEXOS 63
9.1. APÊNDICE A – FORMULÁRIO COLETA DE DADOS 63

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doenças autoimunes

As doenças autoimunes são um grupo cujo principal mecanismo é a quebra de tolerância ao próprio sistema imune, celular e humoral, envolvendo a parte inata e adaptativa dessa resposta. Para o desenvolvimento dessas alterações patológicas, além dos fatores genéticos, existe a necessidade da interação com o ambiente, tais como estresse, dieta e estilo de vida.[1]

A autoimunidade pode ser fisiológica sendo transitória, no entanto quando os linfócitos autorreativos se envolvem em um contexto de inflamação crônica, ocorre o desenvolvimento patológico e dano tecidual. Antes consideradas raras, hoje atingem cerca de 3 a 5% da população, dentre as quais está o lúpus eritematoso sistêmico (LES) o qual apresenta disfunções imunológicas e envolve múltiplos órgãos.[2]

1.2. Lúpus eritematoso

O lúpus eritematoso compreende um espectro de doenças autoimunes que podem afetar vários órgãos, LES ou apenas a pele, lúpus eritematoso cutâneo (LEC). O LEC, tem sido agrupado, do ponto de vista clínico, no que se refere ao início e curso dos sintomas, em agudo, subagudo, intermitente e crônico. Os achados clínicos, sorológicos e histopatológicos definem esses subtipos.[3]

Existe porém, uma alta variação interindividual. As manifestações da doença com início mais agudo, como erupção malar, LEC exantemático e lúpus eritematoso (LE) bolhoso, não estão presentes nas manifestações cutâneas crônicas como o LEC discóide, com uma tendência decrescente para doença sistêmica e anticorpos circulantes detectáveis. Excluir o envolvimento de órgãos é importante em todos os pacientes recém-diagnosticados com LEC.[4]

Achados cutâneos inespecíficos e reações vasculopáticas, como livedo racemoso, fenômeno de Raynaud e vasculite urticariforme, podem acompanhar qualquer tipo de LEC, mas são observados com muita frequência em pacientes com

LES.[5] A alopecia também é um achado comum e as lesões cicatriciais discóides devem ser separadas da alopecia difusa não específica e não cicatricial.[6]

A progressão do LEC para o LES pode ocorrer, porém os dados variam muito na literatura entre 5 e 25%, o que depende das características do paciente e dos fatores de risco clínicos nas populações estudadas.[7] Além disso, diferentes subtipos clínicos de LEC são acompanhados de riscos variados de desenvolvimento de doença sistêmica. Um estudo de associação sueco, observou a progressão de doença cutânea inicialmente isolada para doença sistémica em até 18% dos pacientes, e mais frequentemente em pacientes com LEC subaguda.[8]

Portanto, o risco de desenvolvimento de doença sistêmica é maior em pacientes que apresentam LEC agudo e menor em lúpus discóide crônico. Vale ressaltar que, os fatores socioculturais como etnia, sexo, renda social, nível de escolaridade são cada vez mais reconhecidos como tendo um grande impacto na gravidade da doença, comparando-se a outras dermatoses inflamatórias crônicas, como psoríase e hidradenite supurativa.[9] A incidência global de LES e LEC é semelhante e o número de pacientes do sexo feminino supera em muito o sexo masculino em ambos os grupos.

O LE pode ter variações locais e sistêmicas dependendo do tecido acometido variando entre os indivíduo.[10] Assim podem ter desde sintomas inespecíficos como febre, fadiga, emagrecimento, hiporexia, até outros sintomas mais comuns que dependendo do órgão ou sistema em questão fazem suspeitar do diagnóstico, como a lesão cutânea com erupções, fotossensibilidade e vasculite, cardiovasculares como pericardite, pleurite, miocardite e endocardite, articulares como edema e dor, podendo ter artrite inflamatória sendo simétricas e não erosivas, alterações renais com lesões glomerulares, gastrointestinais como peritonite e as neurológicas como psicose e crises convulsivas.[11,10,12]

1.2.1. Epidemiologia

No mundo o LES possui uma incidência em cerca de 1 a 22 casos a cada 100.000 pessoas ao ano, e no Brasil em torno de 8,7 casos a cada 100.000 pessoas

ao ano e com uma prevalência no mundo pode variar de 7 a 160 casos a cada 100.000 pessoas.[11]

O LES atinge predominantemente mais mulheres do que homens sendo acometidas com a doença 10 a cada um 1, além de ser mais comum em mulheres negras e na faixa dos 20 a 45 anos, em média aos 30 anos, justamente jovens em idade reprodutiva.[11,13,14] A incidência de LEC é de cerca de 3 a 4 a cada 100.000 e possui uma prevalência de 70 a cada 100.000, já o LED tem incidência estimada em 0,8 a 3,7 a cada 100.000.[15]

Dentre os principais fatores de risco para um pior prognóstico, destacam-se raça negra e nível socioeconômico baixo.[14] Algumas complicações ou até mesmo a determinação para o surgimento da doença, estão ligadas ao fato do Brasil ter uma característica marcante na sua origem, o fator miscigenação racial e cultural além da diferença climática em diversas regiões do território.[16]

1.2.2. Fisiopatologia

As doenças autoimunes ocorrem pela ativação de células TCD4 autorreativas, e essas reações podem ser induzidas por células Th1 e mediadas por células, ou por Th2 e mediadas por anticorpos.[17] Durante o processo de apoptose existem cromatinas que ficam dispersas na circulação, fisiológicamente elas são fagocitadas como mecanismo de limpeza, porém no LES autoanticorpos produzidos pelas células B se ligam a cromatina de células saudáveis, com isso há o desenvolvimento de uma inflamação crônica tecidual.[1]

As células B além de produzir anticorpos, também são responsáveis por apresentar autoantígenos às células T através dos seus receptores, aumentando a síntese de autoanticorpos e colaborando com a formação e deposição de imunocomplexos em vários órgãos.[17,18] As consequências e gravidade dessa reação sistêmica dependem do tecido acometido, por isso se faz necessário um acompanhamento multidisciplinar no segmento do LES visando possíveis intervenções.[17]

1.2.3. Lúpus eritematoso cutâneo

O segundo órgão mais afetado é a pele no LES, há manifestações cutâneas em cerca de 70 a 85% dos indivíduos.[11,13] As lesões podem aparecer durante todo o curso da doença porém em 25% dos casos podem ser a manifestação inicial.[19]

Foi proposto um método de classificação do LEC em relação ao grau de envolvimento tecidual, pois as alterações cutâneas estão associadas aos achados histológicos das lesões, como alterações de interface com vacuolização basal, hiperqueratose, espessamento da membrana basal epidérmica, infiltrado de células mononucleares perivasculares ou perifoliculares e mucina dérmica.[20,21]

Para fins de melhor manejo em relação ao diagnóstico, terapêutica e prognóstico, a partir das características clínicas, laboratoriais e histopatológicas, o LEC com as lesões cutâneas, pode ser subdividido em três subtipos, o LEC agudo (LECA), LEC subagudo (LECS) e LEC crônico (LECC), que possui um subtipo mais comum, o lúpus eritematoso discoide (LED).[19,20] Houve também a tentativa de classificar em mais um quarto subtipo, o intermitente (LECI). Sendo assim são critérios laboratoriais que dizem mais sobre os danos causados do que à atividade do LE.[21]

1.2.3.1. Lúpus eritematoso cutâneo agudo

O LECA é uma manifestação comum do LES ativo sendo responsável por 15% dos casos, pode ser localizada ou disseminada.[21] A localizada, ocorre quando apresenta uma lesão com edema e erupção eritematosa e finamente descamativa, o rash em borboleta, que acomete simetricamente as regiões malares e o dorso nasal, poupando os sulcos nasolabiais sendo na grande maioria transitório, desaparece em poucos dias ou semanas sem gerar cicatrizes.[19, 21] Pode também em alguns casos ser visualizado a lesão em região frontal, queixo, orelhas e região cervical anterior. Seus principais diagnósticos diferenciais são dermatomiosite e rosácea.

E a disseminada que é menos comum, está presente em apenas 5 a 10% dos casos onde apresenta exantema urticariforme ou maculopapular e erupção

morbiliforme com lesões epidérmicas tóxicas semelhantes à necrólise. Acomete face, pescoço, região do colo, superfície extensora dos membros, tronco e palmas e plantas dos pés.[19]

Dentre alguns dos achados dermatoscópicos mais comuns podem ser identificados no exame, a hiperceratose, incontinência pigmentar, plugs ceratóticos foliculares, vasos dilatados e aumento da vasculatura.[22] A detecção do LECA ocorre geralmente no diagnóstico de LES em 50% dos pacientes e é considerado um sintoma prodrômico da doença sistêmica, onde geralmente em 80% dos casos são positivos para fator antinuclear (FAN) e 30 a 40% para anti-dsDNA. O acomentimento da mucosa com ulcerações orais localizadas em região palatina e labial, com placas enantematosas ou purpúricas e lesões vesicobolhosas, está presente em 8 a 45% dos casos sendo frequente nas duas formas.[19] Outras manifestações que podem aparecer são telangiectasias e poiquilodermia, pode desencadear ou aumentar após exposição solar.[19,21]

1.2.3.2. Lúpus eritematoso cutâneo subagudo

O LECS além de representar cerca de 8% dos casos de LEC e ser mais comum em caucasianos, também é altamente fotossensível surgindo como uma erupção cutânea eritematosa que não forma tecido cicatricial, mas pode deixar lesões hipocrômicas e atrofia com ou sem telangiectasia, acometendo simetricamente áreas expostas como face, região cervical, ombros, membros superiores e parte superior das costas, porém raramente acomete face e couro cabeludo.[19,23,24,25]

Existe ainda dois subgrupos divididos em anular sendo mais prevalente e apresentando características de placas eritematosas anulares escamosas de bordas elevadas, que podem ser vesiculares ou crostosas, além da possibilidade de coalescerem e assim resultar em uma matriz policíclica, e o tipo papuloescamosa que pode se parecer com lesões de eczema, psoríase ou pitiríase.[26,25]

Uma característica importante desse subtipo subagudo é a possibilidade de ser induzido por medicamentos em cerca de um terço dos casos, por isso a

necessidade de uma boa anamnese na lista de fármacos utilizadas pelo paciente, principalmente os com idade avançada que apresentem lesões mais disseminadas com presença de vesículas ou lesões em alvo, porém com resolutividade em alguns meses após a retirada da medicação.[19,25] Os principais associados são a hidroclorotiazida, terbinafina, agentes anti-TNF e da classe dos anticonvulsivantes, inibidores do canal de cálcio (BCC) , inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e inibidores da bomba de prótons (IBP).[25]

Laboratorialmente o LECS apresenta em cerca de 70% dos casos anticorpo anti-Ro/SSA, em 60 a 80% dos casos o FAN positivo e em 30 a 50% dos casos o anticorpo anti-La/SSB, podendo desenvolver uma variante desse subtipo, o lúpus eritematoso neonatal, a partir da passagem transplacentária de autoanticorpos maternos contra os antígenos Ro/SS-A, La/SS-B.[19,24,26]

Além disso histologicamente apresenta degeneração hidrópica dos queratinócitos basais, edema dérmico, hiperqueratose, tamponamento folicular e um infiltrado inflamatório superficial esparso.[26] Quando se mostrar incerta pode ser utilizada a imunofluorescência direta, que por sua vez mostra um padrão granular de deposição de imunoglobulina na junção derme-epidérmica.[23]

Há relatos também da possibilidade de desenvolvimento de neoplasias, como carcinoma de pulmão e adenocarcinoma de mama, principalmente em pacientes com LECS de início mais antigo e refratários ao tratamento convencional.[25] Dentre os principais diagnósticos diferenciais está a dermatite seborreica e a tínea em região facial, além de outras como psoríase vulgar, líquen plano, pitiríase rubra pilar, micose fungóide, tínea corporis, eczema numular, erupção polimórfica à luz, erupção cutânea medicamentosa e dermatomiosite.[24]

1.2.3.3. Lúpus eritematoso cutâneo crônico

1.2.3.3.1. Lúpus eritematoso discoide

O LECC é responsável por cerca de mais de 70% dos casos de LEC e possui uma divisão em categorias mais comuns de suas variantes.[19] O tipo mais comum é o discoide que possui lesões que iniciam como máculas ou pápulas eritematosas com uma superfície escamosa e em seguida crescem perifericamente em lesões discoides maiores envolvendo a região cervical, cabeça e couro cabeludo que evoluem com cicatrização atrófica e alterações com hiperpigmentação periférica e despigmentação central.[24,25,26] Normalmente ambas lesões estão presentes juntas, a ativa e a sequelar.[25]

As lesões podem ser localizadas quando se encontram acima do pescoço que correspondem a 60 a 80% dos casos, ou generalizadas quando estão tanto acima quanto abaixo do pescoço e correspondem a 20 a 40% dos casos.[24] Os doentes na maioria das vezes tem um curso mais benigno, pois apenas 5 a 10% evoluem para LES, sendo o subtipo generalizada os que mais progridem para a doença sistêmica, geralmente aqueles com envolvimento periungueal, anticorpos antinucleares, dor artralgia, alterações laboratoriais como anemia, leucopenia e VHS elevada.[25,26]

Acomete com mais frequência mulheres apresentando uma relação de 0,3 para 1, principalmente na quarta e quinta décadas de vida, tendo o tabagismo como fator de risco importante, além de que em 1 a 5% dos pacientes podem desenvolver LES.[25,27] Além disso o carcinoma espinocelular, mais frequentemente em região labial, pode surgir a partir de uma lesão discoide de longa duração em cerca de 2 a 3% e geralmente significa um mau prognóstico.[19,27]

Histologicamente é forma padrão ouro de diagnóstico, em casos típicos apresenta hiperqueratose, folículos dilatados e compactos cheios de queratina, degeneração vacuolar dos queratinócitos basais, espessamento da membrana e um infiltrado linfocítico perifolicular.[21,26] A imunofluorescência direta da pele lesional é positivo na grande maioria dos casos, apresenta uma deposição de anticorpos granulares principalmente IgG e/ou IgM na junção derme-epidérmica e ao redor dos folículos pilosos.[27]

Recentemente foi validado um novo conjunto de critérios para a classificação do LED, a forma mais comum de LEC, baseado exclusivamente em aspectos clínicos das lesões. Os parâmetros incluídos, cada um com uma pontuação distinta, referem-se às lesões cutâneas, como cicatriz atrófica (3 pontos), localização na

concha auricular (2 pontos), predileção por cabeça e pescoço (2 pontos), discromia (1 ponto), ceratose folicular e tampões córneos (1 ponto), e coloração eritematosa a violácea (1 ponto). Onde um escore igual ou superior a 5 garante uma sensibilidade de 84% e uma especificidade de 76% para a classificação como LED, e quanto maior o escore, maior a especificidade.[7]

Os principais diagnósticos diferenciais devido semelhanças nas características lesionais podem ser, psoríase, linfocitoma cutis, linfoma cutâneo de células T, granuloma facial, erupção polimorfa à luz e sarcoidose, e se acometer região da mucosa oral pode simular líquen plano.[26]

1.2.3.3.2. Lúpus eritematoso profundo ou paniculite

Outro subtipo de LECC é o LEP ou paniculite, caracterizado por nódulos subcutâneos firmes e dolorosos, ocorre em menos de 5% dos casos de LEC e mais raramente em LES. Ocorre em membros superiores e inferiores, tronco e face, áreas com maior deposição de gordura, geralmente não é encontrado em extremidades distais. As lesões geralmente cicatrizaram mais rapidamente evoluindo com atrofia subcutânea e despigmentação.[21,26]

A biópsia em casos de dúvida com linfoma subcutâneo é necessária pois as lesões frequentemente são semelhantes, tornando difícil o diagnóstico, precisando em alguns casos o uso de marcadores celulares e rearranjos de genes.[17] Histologicamente apresenta paniculite lobular com um denso infiltrado linfocitário e mucina, podendo evoluir para fibrose.[21,25]

1.2.3.3.3. Lúpus eritematoso chilblain

LE Chilblain é um subtipo raro de LECC, pode apresentar dor e prurido em lesões em placas dolorosas, violáceas e nódulos em áreas expostas mais comumente nos dedos dos pés, das mãos, calcanhares, nariz e orelhas que podem ser induzidas ou agravadas pelo frio, podendo estar associado o fenômeno de

Raynaud. Cerca de 25% dos casos podem evoluir para a doença sistêmica durante o curso, ainda mais se houver histórico familiar.[21,25,26] Na histologia pode ser observado atrofia epidérmica, vacuolização da interface e um infiltrado mononuclear perivascular.[21]

1.2.3.3.4. Lúpus eritematoso cutâneo intermitente

O lúpus tumidus que recentemente foi reclassificado como lúpus eritematoso cutâneo intermitente por conta dos períodos que alternam entre remissão e recorrência, é um subtipo de LECC caracterizado por fotossensibilidade extrema e diferente dos anteriores é mais comum em homens.[19] Apresenta placas policíclicas eritematosas, edematosas, que lembram a urticária, com bordas salientes e superfícies lisas que não produzem deixar cicatrizes, localizadas principalmente em face, colo e região das costas.[21,26] Histologicamente apresenta deposição de mucina dérmica e infiltrado linfocítico superficial e profundo perivascular e perianexial.[28]

1.2.4. Lúpus eritematoso sistêmico

O LES é uma manifestação inflamatória crônica que vai além das lesões cutâneas, é de etiopatogenia desconhecida e com várias apresentações clínicas, desencadeada por mecanismos como estresse oxidativo, radiação UV e o tabagismo, além de fatores epigenéticos, ambientais e hormonais. É mediado principalmente pelo envolvimento de imunocomplexos que são depositados em diferentes órgãos levando a um comprometimento funcional deste.[29,30]

1.2.5. Diagnóstico

A história clínica, exames laboratoriais e biópsia cutânea são o padrão utilizado para o diagnóstico definitivo de LEC. Após a confirmação é recomendado a utilização do Índice de Gravidade da Área do Lúpus Cutâneo (CLASI), uma ferramenta rápida que avalia a atividade da doença por eritema e hipertrofia e o

dano que é medido por cicatrização, atrofia, paniculite e despigmentação, assim como as lesões na mucosa e alopecia também fazem parte da pontuação. Esse índice tem como objetivo contribuir como uma medida mais abrangente e objetiva da melhoria da atividade do LEC.[21]

O diagnóstico de LES pode ser difícil em uma avaliação inicial, pois não há uma alteração clínica ou laboratorial que faça isso, apesar de algumas sugerirem, mas existem alguns métodos que são utilizados como critérios a partir da análise clínica dos sintomas associada a alguns exames. Existem alguns critérios de classificação, dentre eles um que foi definido e atualizado em 1997 pelo American College of Rheumatology (ACR), com 11 critérios tendo que possuir pelo menos 4 serem positivos para classificar (Tabela 1).[31]

No Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) de 2012 foram incluído critérios que aumentaram a sensibilidade, onde o LES exigia pelo menos uma medida clínica e pelo menos uma medida autoimune e além da biópsia renal na nefrite lúpica ser o suficiente dispensando os outros dois anteriores (Tabela 2).[12]

Porém houve necessidade de novos critérios de classificação para melhor entendimento das manifestações clínicas e laboratoriais, para manter a especificidade dos critérios do ACR de 1997 e aumentar a sensibilidade dos critérios SLICC, para fins de pesquisa, foi então criado em 2019 pela European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), os critérios de classificação EULAR/ACR para LES.[32]

Um método utilizado para a avaliação da atividade de doença, é o SLEDAI é um instrumento que inclui em sua avaliação, parâmetros clínicos e laboratoriais, levando em conta o órgão acometido, com isso é possível saber sobre dados dos últimos 10 dias.[12]

Os exames laboratoriais recomendados na avaliação rotineira ao suspeitar de LEC, são o hemograma completo, VHS, PCR, FAN, as enzimas hepáticas TGO, TGP, FA e GGT, as enzimas de função renal ureia e creatinina e a urianálise. Todos devem ser realizados com intuito de identificar possíveis alterações antes de iniciar o tratamento proposto e monitorar possíveis efeitos adversos.[19]

Dentre os exames específicos que são solicitados após a confirmação do LEC, estão os anticorpos específicos como anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS, anti-B e anti-RNPn, o complemento sérico C3 e C4, anticorpos antifosfolípedes, fator reumatoide, imunoglobulinas, TSH, T4, anticorpos, proteína urinária de 24 horas, clearance de creatinina e glicose-6-fosfato desidrogenase.[19]

Em relação a parte laboratorial, os primeiros componentes a estarem presentes no soro são o FAN anti-Ro, anti-La, anti-sm, anti-DNA dupla hélice e anticorpos antifosfolípides.[33] Outras provas sorológicas também podem ajudar na avaliação da atividade, sendo uma das mais importantes a dosagem de anticorpos anti-dsDNA, níveis de complemento C3 ou C4 ou CH50.[32,34]

Os autoanticorpos antinucleares são marcadores usados no diagnóstico e monitoramento do LE. O principal teste é o FAN, feito por imunofluorescência indireta com células HEp-2. Ele é mais relevante no LECA e no LES, onde está presente em 94 a 100% dos casos, geralmente com títulos maiores que 1:160. Porém, mesmo em altos títulos, não é específico para LES, podendo ocorrer em outras doenças, infecções, uso de medicamentos ou em indivíduos saudáveis. No LECS, aparece em 52 a 80% dos casos, e no LED, em 5 a17%.[11]

1.2.6. Tratamento

O LES, possui medicamentos aprovados pela FDA, os corticosteroides, hidroxicloroquina e belimumabe, porém nenhum medicamento específico aprovado para o próprio LEC, se guiando em medidas preventivas e adjuvantes, como proteção solar, cessação do tabagismo, eliminação de drogas fotossensibilizantes e suplementação de vitamina D. Porém os corticosteroides são considerados a primeira linha de tratamento tópico devido ao seu efeito anti-inflamatório como os inibidores de calcineurina de alta potência por serem mais eficazes, por um período 2 semanas e depois nos fins de semana apenas para manutenção.[21,35]

Como tratamento sistêmico existem os antimaláricos, esteroides, agentes imunossupressores e imunomoduladores como o metotrexato, azatioprina, micofenolato de sódio, micofenolato de mofetila, dapsona, talidomida e lenalidomida.

O principal antimalárico é a hidroxicloroquina que apresenta ótimos resultados a partir de uma dosagem de até 400 mg/dia.[36]

1.2.7. Repercussões clínicas e laboratoriais

Paciente com LES apresentam com maior frequência algumas comorbidades, pois a doença a partir do seu perfil altamente inflamatório é fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, síndrome metabólica e diabetes mellitus tipo 2, hipertensão e obesidade, com isso aumentar o risco de mortalidade.[37,38] Além disso outro fator que proporciona o aumento do perfil lipídico, está no próprio tratamento medicamentoso com corticoide, onde cada aumento de 10 mg/dia na dose de prednisona observa-se uma elevação de 7,5 mg% do colesterol total que pode ser observado após um período de 1 a 2 meses de uso.[37]

A dislipidemia tem mostrado assumir um importante papel deletério, que está diretamente relacionado a autoimunidade e o processo inflamatório do LES, a mesma está presente e varia em torno de 68 a 100% entre os pacientes. As alterações do perfil lipídico e o metabolismo de lipoproteínas na doença é caracterizada pelos maiores níveis de triglicerídeos (TG), colesterol total e de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e menores níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL).[37,39]

Em relação ao IMC foi notado que a grande maioria, cerca de 64,2% dos brasileiros com LES estariam na categoria excesso de peso, sendo assim um distúrbio frequente que necessita estabelecer incentivo à prática de atividade física para redução do peso corporal com fins de reduzir as complicações associadas.[40]

1.2.8. Fatores de progressão de LEC para LES

O fenômeno do desenvolvimento de LEC para LES tem sido estudado em uma variedade de cenários e populações, com a taxa de progressão variando de 0 a 30%. O intervalo entre o LEC para LES varia muito, indo de 4 meses a 39 anos após o início, com um tempo médio de progressão dos doentes de 8,2 anos, sendo que

as mulheres têm maior probabilidade de sofrer progressão do que os homens.[7] Um estudo retrospectivo em pacientes com LEC mostrou que mais de 70% dos pacientes tiveram subsequentemente LES no prazo de 5 anos.[41]

O envolvimento de manifestações musculoesqueléticas ou renais e o cumprimento de critérios imunológicos são sintomas sistêmicos que têm sido relatados em doentes que evoluem de LEC para LES.[7] Os principais sintomas são artralgias, artrite entre outros acometimentos nas articulações interfalangeanas proximais e joelhos. Cerca de 50% dos pacientes com LECS apresentam sintomas musculoesqueléticos leves, como mialgia e artralgia.[42]

Os sinais de nefropatia como proteinúria e hematúria são os indicadores mais relevantes para diferenciar pacientes com LEC de pacientes com LES. Nos critérios EULAR/ACR de 2019, nefrite lúpica comprovada por biópsia classe III ou classe IV representam 10 pontos, o que é suficiente para a classificação do LES na presença de FAN positivo.[43]

A presença de FAN é a principal característica do envolvimento sistêmico, onde os pacientes que desenvolvem LES têm uma maior possibilidade de ter um título acima de 1:80 em comparação com doentes com LEC apenas. Cerca de 88,9% dos pacientes com LES e LECS apresentam títulos positivos de FAN (≥1:80).[7]

Em relação a disseminação das lesões no LE, cerca de 41,7% dos doentes com LES apresentaram um agravamento das lesões cutâneas enquanto aqueles apenas com LEC essa porcentagem está em torno de 15,8%.[45] Os subtipos de LEC são importantes na estimativa de prognóstico e gravidade da doença no LES. As evidências mostraram que o LED generalizado e o LECS apresentam uma maior probabilidade de desenvolver LES, enquanto que o LED localizado tem pouca correlação com o LES.[44]

São indicadores prognósticos que podem indicar progressão para LES, lesões disseminadas do LE, lesões inespecíficas do LE como as telangiectasias periungueais, as anormalidades laboratoriais como autoanticorpos elevados, por exemplo, FAN, anti-dsDNA e anti-Sm, além de alterações laboratoriais como VHS elevadas, a anemia que é considerada uma manifestação em mais de 70% dos pacientes com LES , assim como a ocorrência persistente de leucopenia e

trombocitopenia encontrada em pacientes que desenvolveram a forma sistêmica ou com LED generalizado.[7]

Antes do início do LES, os autoanticorpos aparecem e se acumulam gradativamente nos pacientes, servindo como indicador prognóstico. Entre 88% dos pacientes com LES, existe pelo menos um autoanticorpo testado antes do diagnóstico, com uma percentagem significativamente aumentada encontrada para FAN (78%), anti-dsDNA (55%), anti-Ro (47%), anti -La (34%), anti-Sm (32%) e anti-RNP (26%).[45]

Sobre fatores de risco genéticos atualmente tem sido enfatizado o papel fundamental dos interferons tipo I e tipo III produzidos pelas células dendríticas plasmocitóides, na patogênese do LE, onde o aumento da expressão do gene IFN é um alto risco de progressão para LES.[7]

Em relação aos fatores ambientais, a exposição ao tabagismo em anos-maço está associado a uma maior atividade da doença, além de um aumento na manifestação cutânea entre os pacientes com LES e da produção de autoanticorpos dsDNA em fumantes em comparação com não fumantes.[46] O tabagismo também pode afetar a resposta aos agentes antimaláricos, resultando em um pior desempenho entre os pacientes que recebem tratamento com essa classe medicamentosa.[21]

Em pacientes fotossensíveis com LEC, a radiação ultravioleta induz a apoptose dos queratinócitos e aumenta a liberação de nucleossomos do núcleo apoptótico.[7] Os macrófagos são os principais responsáveis pela fagocitose e degradação dessas células, porém em pacientes com LES essa função está prejudicada nos centros germinativos, assim o acúmulo de antígenos nucleares pode levar ao aumento de células B autorreativas. Então o desequilíbrio da apoptose pode contribuir para a progressão do LEC para o LES.[47] O grau de apoptose da epiderme e a infiltração inflamatória da derme no LECA e no LECS são mais graves que no LED.[7]

Alguns vários medicamentos de diferentes classes farmacológicas têm ligação com a existência de LE. Os mais comuns associados ao LECS são os anti-hipertensivos e uma ampla gama de medicamentos imunossupressores ou

quimioterápicos. A procainamida, hidralazina, isoniazida e minociclina são os medicamentos mais comuns relacionados ao LES.[7]

Os estrogênios servem como fator desencadeante na progressão da doença, por isso a incidência de LES em mulheres é marcadamente mais acentuada que em homens, o que implica o possível papel protetor dos andrógenos no desenvolvimento da doença.[48]

Sobre a prevenção e tratamento de pacientes com LEC de alto risco foi relatado que a administração de antimaláricos precocemente em pacientes propensos a desenvolver LES evita que o LEC progrida para a forma sistêmica ou alivia danos a órgãos vitais.[41] Em um estudo com pacientes que receberam hidroxicloroquina antes do diagnóstico teve um intervalo maior desde o início do primeiro sintoma clínico até o diagnóstico de LES do que aqueles que não tomaram hidroxicloroquina anteriormente (1,08 vs. 0,29 anos), além de apresentarem uma diminuição no acúmulo de autoanticorpos durante e após o diagnóstico. E foi comprovado que os pacientes tratados com prednisona antes do diagnóstico atendiam mais lentamente aos critérios de classificação do LES.[49]

Outras doenças autoimunes, além do LEC, segundo a literatura, possuem condições que podem estar associadas ao desenvolvimento da forma sistêmica do lúpus. Sendo assim podem ser um fator imunológico interferente juntamente com variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais na elaboração de associações da evolução do LEC em LES.[50]

O envolvimento sistêmico pode variar desde leve gravidade, afetando apenas um único sistema orgânico, até envolvimento sistêmico potencialmente grave, afetando múltiplos sistemas orgânicos. Desde então, vários critérios de classificação, incluindo os critérios da American Rheumatism Association (ARA), ACR, SLICC e EULAR/ACR, foram desenvolvidos para ajudar os clínicos a monitorarem a progressão da LEC para LES.[51]

1.3. Justificativa

O LE pode apresentar manifestações a depender do tempo de evolução e grau de inflamação, podendo os pacientes terem diversas complicações e comorbidades. Atualmente tem aumentado sua incidência, porém ainda há poucos estudos que identifiquem os principais fatores que contribuem para a evolução da forma cutânea para manifestação sistêmica. Embora o LEC possa ser facilmente diagnosticado com exames clínicos e histológicos, a detecção precoce de pacientes com risco de transição para LES ainda é um grande obstáculo. Tendo em vista a possibilidade de alguns desses agentes serem evitáveis, a partir dessa pesquisa em um centro de referência para a doença na região, foi possível conhecer a prevalência e o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes atendidos e assim o desenvolver um algoritmo facilitador do manejo, devido a importância de os profissionais monitorarem rotineiramente o lúpus eritematoso sistêmico em pacientes com a forma cutânea.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Avaliar os fatores de progressão de lúpus cutâneo para sistêmico em um centro de referência do Amazonas.

2.2. Específicos

Descrever o perfil demográfico, clínico e laboratorial dos pacientes estudados;

Identificar quais os tratamentos instituídos para pacientes diagnosticados com lúpus eritematoso cutâneo;

Identificar quais os critérios de classificação utilizados na FUHAM para diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico;

Avaliar o tempo de evolução do lúpus eritematoso cutâneo para a forma sistêmica;

Desenvolver um algoritmo que facilite o manejo de pacientes com LEC que apresentem fatores de risco para progressão para LES.

3. METODOLOGIA

3.1. Desenho do estudo

Estudo observacional descritivo do tipo coorte retrospectiva. Esse delineamento é assim entendido por investigar a associação, ao longo do tempo, entre fatores de exposição, que ocorreram no passado, e a manifestação ou não do desfecho, em um passado recente.

3.2. Local do estudo

A pesquisa foi realizada na Fundação Hospitalar de Dermatologia Tropical e Venereologia Alfredo da Matta (FUHAM), localizado na Rua Codajás nº 24, Bairro Cachoeirinha, Manaus, Amazonas. A instituição é um centro de referência internacional nas áreas de dermatologia tropical, hanseníase e Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs). Atende a população em geral que busca assistência em dermatologia, ISTs, câncer de pele e, em especial, realiza ações de prevenção e atendimento a pacientes de hanseníase. Além disso, a FUHAM possui parceria com a Universidade Estadual do Amazonas (UEA) para promoção do ensino e pesquisa, por meio do Mestrado Profissional em Ciências Aplicadas à Dermatologia, ao qual este estudo está vinculado.

3.3. População e amostra

A população deste estudo foi composta por prontuários de pacientes atendidos na FUHAM. A instituição é referência para a população local e regional no atendimento e tratamento de doenças dermatológicas, como é o caso do lúpus eritematoso. Anualmente, a FUHAM realiza, em média, 36 consultas ao ano.

A amostra foi composta por prontuários de pacientes que foram diagnosticados com lúpus eritematoso, na FUHAM, entre janeiro de 2008 e dezembro de 2018. Conforme dados do Setor de Epidemiologia da instituição, nesse período, foram confirmados 118 diagnósticos de lúpus eritematoso. O recorte

temporal de 10 anos se deve ao fato de que segundo a literatura mais de 70% dos pacientes evoluem para LES em um prazo de 5 anos.

3.4. Critérios de inclusão

Os pacientes de ambos os sexos e sem restrição de faixa etária, que foram diagnosticados, entre 2008 e 2018, com lúpus eritematoso, a partir da confirmação histológica para cutâneo e dos critérios de classificação (ACR 1997 ou SLICC 2012) para sistêmico.

3.5. Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que tiveram, no momento da triagem, o diagnóstico de lúpus eritematoso cutâneo concomitante ao sistêmico. Além disso, foram excluídos aqueles que apresentavam outras doenças autoimunes ou autoinflamatória e que tiveram informações relatadas nos prontuários de forma incompleta, ilegível ou inconsistente.

3.6. Procedimentos e instrumentos de coleta de dados

Após a aprovação deste projeto ao CEP da FUHAM (item 3.9), o Setor de Epidemiologia da FUHAM foi contatado para identificação e levantamento dos prontuários de pacientes diagnosticados com lúpus eritematoso no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2018 que tivessem o CID L93 e subcategorias L93.0, L93.1 e L93.2. Visto que não é possível obter a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por todos os pacientes, foi firmado o Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD) entre os pesquisadores e a FUHAM para revisão e utilização dos prontuários médicos.

A análise dos prontuários médicos seguiu com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

As informações necessárias para o estudo foram registrados em um formulário específico (APÊNDICE A), com a utilização de ferramenta online para

captura, armazenamento, manipulação e exportação dos dados. O instrumento foi elaborado pelos pesquisadores e é constituído por três componentes: sociodemográfica, clínica e laboratorial.

Componente sociodemográfica

A componente sociodemográfica se refere as informações de identificação do paciente, sendo composta por: data de nascimento, sexo, cor da pele, naturalidade, local de residência, estado civil e profissão. Essas informações foram coletadas no prontuário médico referente à primeira consulta do paciente. A partir da data de nascimento foi obtida a idade do paciente.

Componente clínica

A componente clínica refere-se às informações da anamnese e exame físico procedido com o paciente durante a consulta. Foram reportados: data da consulta, altura (em metros), peso (em quilogramas), tabagismo, etilismo, presença de doença autoimune/autoinflamatória, comorbidades e medicamentos de uso contínuo.

A partir da altura e peso foi calculado o índice de massa corporal (IMC), em kg/m², que é obtido pela razão entre massa corporal (kg) e estatura (m) elevada ao quadrado. Assim, foi classificado o estado nutricional do paciente conforme os critérios da OMS: baixo peso (<18,5 kg/m²), peso normal (≥ 18,5 e < 25 kg/m²), sobrepeso (≥ 25 e < 30 kg/m²), obeso (> 30 kg/m²).

Caso o paciente fosse tabagista, foi reportada a carga tabágica, em anos-maço. Essa é obtida a partir da multiplicação do número de maços fumados por dia pelo número de anos de tabagismo e é entendida como uma medida de intensidade para os efeitos do hábito de fumar. Em caso do paciente fosse elitista, foi reportada a frequência de ingestão de bebidas alcoólicas.

Além disso, foram reportadas informações específicas sobre o lúpus eritematoso, como: histórico familiar de lúpus eritematoso, tipo de lúpus eritematoso do paciente, data de diagnóstico, critério de classificação (ACR 1997 ou SLICC 2012), alterações pontuadas observadas, tratamento recomendado e fotoproteção. Essas informações foram reportadas de acordo com cada nova consulta realizada entre janeiro de 2008 e dezembro de 2018.

Componente laboratorial

Os resultados dos exames laboratoriais foram reportados conforme atualizados nas consultas realizadas entre janeiro de 2008 e dezembro de 2018. A componente é composta por informações sobre lipidograma (TG, CT, HDL, LDL e VLDL), anticorpos (FAN e anti-dsDNA), complemento C3 e C4), função hepática (TGO, TGP, GGT e FA) e renal (ureia e creatinina) e hemograma.

Após o reporte dos prontuários médicos dos pacientes diagnosticados com lúpus eritematoso no período de janeiro de 2008 e dezembro de 2018, foi realizada a avaliação qualitativa das informações obtidas. Os pacientes que no início do acompanhamento tinham apenas lúpus eritematoso cutâneo, mas ao longo do período desenvolveram a forma sistêmica, foram avaliados conforme os critérios de classificação ACR 1997[52] (Tabela 1) ou SLICC 2012[53] (Tabela 2). Assim, procedeu a investigação de quais manifestações clínicas e/ou laboratoriais foram comuns aos pacientes que evoluíram para o sistêmico, bem como identificou-se fatores sociodemográficos recorrentes.

Tabela 1. Critérios do Colégio Americano de Reumatologia para classificação do lúpus eritematoso sistêmico revisados em 1997.

1- Eritema malar
2- Lesão cutânea crônica (discoide)
3- Fotossensibilidade
4- Úlcera oral ou nasofaríngea
5- Artrite não erosiva, acometendo duas ou mais articulações
6- Pleurite (dor, atrito, derrame) ou pericardite (dor, atrito, derrame, alterações do ECG)
7- Acometimento renal: proteinúria persistente (> 0,5g/dia ou > 3+ no EAS) ou cilindros celulares
8- Convulsão ou psicose
9- Alterações hematológicas: anemia hemolítica com reticulocitose ou leucopenia (< 4.000 células/mm^3) ou linfopenia (< 1.500 linfócitos/mm^3) (em duas ou mais ocasiões) ou trombocitopenia (<100.000 mm^3) (em 2 ou mais ocasiões), na ausência de uso de medicamentos trombocitopênicos
10- Alterações imunológicas: títulos elevados de anticorpos anti-DNA nativo ou anti-SM ou presença de anticorpos antifosfolípides baseada em: a) teste positivo para o anticorpo anticoagulante lúpico usando método *standard*; b) níveis elevados de anticorpos anticardiolipina IgM ou IgG; c) teste falso-positivo para *Treponema pallidum* por pelo menos 6 meses e confirmado por testes de imobilização ou fluorescência

11- Presença de anticorpos antinucleares: um título elevado de FAN por imunofluorescência indireta ou teste equivalente, em qualquer época da investigação, na ausência de medicamentos capazes de induzi-los

Nota: Um indivíduo poderá ser identificado como portador de LES se quatro ou mais desses 11 critérios estiverem presentes, simultaneamente ou periodicamente, durante qualquer intervalo de observação.

Tabela 2. Critérios do SLICC para classificação do lúpus eritematoso sistêmico (2012)

Manifestação clínica
1- Lúpus cutâneo agudo, incluindo: eritema malar (não discoide), lúpus bolhoso, necrólise epidérmica tóxica - variante lúpus, eritema maculopapular, eritema fotossensível do lúpus ou lúpus cutâneo subagudo (psoriasiforme/anular)
2- Lúpus cutâneo crônico: lúpus discoide, lúpus hipertrófico/verrucoso, lúpus *profundus* (paniculite), lúpus túmido, lúpus mucoso, sobreposição líquen plano/ lúpus discoide
3- Úlcera mucosa: palato, cavidade oral, língua ou úlcera nasal (na ausência de outras causas)
4- Alopecia não cicatricial
5- Artrite/artralgia, sinovite (edema/derrame articular) ≥ 2 articulações, artralgia (dor) em 2 ou mais articulações com rigidez matinal ≥ 30 minutos
6- Serosite, pleurite (dor > 1 dia/derrame pleural/atrito pleural), pericardite (dor > 1 dia/derrame/atrito/alterações do ECG)
7- Nefrite: proteinúria de 24 horas > 500 mg ou relação proteína/creatinina > 0,5, cilindro eritrocitário
8- Neurológica: convulsão, psicose, mononeurite múltipla, mielite, neuropatia periférica/craniana, estado confusional agudo (na ausência de outras causas)
9- Anemia hemolítica
10- Leucopenia (< 4.000 células/mm^3, em pelo menos uma ocasião) ou linfopenia (< 1.000 linfócitos/mm*) (em pelo menos uma ocasião)
11- Plaquetopenia (< 100.000 mm^3, em pelo menos uma ocasião)
Alteração imunológica
1- FAN Hep2 positivo
2- Anti-dsDNA positivo
3- Anti-SM positivo
4- Anticorpo antifosfolipide positivo: anticorpo anticoagulante lúpico positivo, anticorpos anticardiolipina positivo (título moderado/alto - IgA/ IgM/IgG), anti-ß 2 glicoproteína-1

positivo, VDRL falso-positivo
5- Complemento baixo: C3 baixo, C4 baixo, CH50 baixo
6- *Coombs* direto positivo (na ausência de anemia hemolítica)

Nota: O paciente deverá preencher pelo menos 4 critérios (incluindo 1 clínico e 1 imunológico) ou ter nefrite lúpica comprovada por biópsia renal com presença de FAN positivo ou anti-DNA nativo positivo.

3.7. Variáveis

3.7.1. Variáveis dependentes

A variável de desfecho do presente estudo é a evolução do lupus eritematoso cutâneo para sistêmico. É uma variável dicotômica, sendo categorizada como não ou sim.

3.7.2. Variáveis independentes

As variáveis e covariáveis independentes que foram utilizadas no presente estudo encontram-se na Tabela 3, bem como a forma como foram coletadas e operacionalizadas.

Tabela 3. Variáveis independentes utilizadas no estudo.

VARIÁVEL	FORMA DE COLETA	TIPO DE VARIÁVEL	OPERACIONALIZAÇÃO
Idade	Formulário, a partir da data de nascimento	Numérica discreta	Em anos
Sexo	Formulário	Categórica dicotômica	Masculino, feminino
Cor da pele	Formulário	Categórica politômica	Branco, preto, pardo, indígena, amarelo
Naturalidade	Formulário	Categórica nominal	Cidade de nascimento
Local de residência	Formulário	Categórica nominal	Cidade de residência

VARIÁVEL	FORMA DE COLETA	TIPO DE VARIÁVEL	OPERACIONALIZAÇÃO
Estado civil	Formulário	Categórica politômica	Solteiro, casado, divorciado, viúvo, união estável
Profissão	Formulário	Categórica nominal	Trabalhando, do lar, estudante, aposentado, em benefício, desempregado
Estado nutricional	IMC a partir de altura e peso obtidos do formulário	Categórica ordinal	Baixo peso, peso normal, sobrepeso, obesidade
Etilismo	Formulário	Categórica dicotômica	Não, sim
Tabagismo	Formulário	Categórica dicotômica	Não, sim
Comorbidades	Formulário	Categórica dicotômica	Não, sim
Histórico familiar de LES	Formulário	Categórica dicotômica	Não, sim
Fotoproteção	Formulário	Categórica dicotômica	Não, sim
Tempo para diagnóstico de LES	A partir da diferença da data entre o diagnóstico de LEC e LES, obtida no formulário	Numérica discreta	Em anos
Tipo clínico do lúpus eritematoso cutâneo	Formulário	Categórica ordinal	Agudo, subagudo e crônico
Alterações imunológicas ACR	Exames laboratoriais obtidos no formulário	Numérica discreta	Score
Alterações imunológicas SLICC	Exames laboratoriais no formulário	Numérica discreta	Score

3.8. Análise e apresentação dos resultados

Os prontuários e formulários dos participantes constituíram um banco de dados que foi analisado por meio do programa de estatística Stata 16. Inicialmente, foram calculadas as medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (variância, desvio padrão e intervalo interquartílico) para as variáveis numéricas e distribuição de frequência para as variáveis categóricas. A amostra foi estratificada por parâmetros sociodemográficos, clínicos e laboratoriais. Em seguida,

realizados o teste de Shapiro-Wilk e a análise gráfica do histograma para testar a normalidade dos dados.

3.9. Aspectos éticos

Por se tratar de um estudo observacional a partir da análise de prontuários, não haverá envolvimento dos pacientes diretamente então não será feito nenhuma intervenção que prejudique o desfecho da doença. Foi solicitada ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição a dispensa do (TCLE) e a autorização para utilização do Termo de Consentimento de Uso de Banco de Dados (TCUD), por meio do processo CAAE 78626524.7.0000.0002, que foi aprovada pelo parecer n.º 6.870.365.

3.10. Riscos e benefícios da pesquisa

Toda pesquisa envolve riscos, os desta pesquisa são a perda acidental da confidencialidade dos dados. Contudo, os pesquisadores envolvidos na coleta dos dados se comprometeram com o sigilo dos mesmos assinando o Termo de Compromisso de utilização de Dados – TCUD. Além disso, nas planilhas onde os dados foram transcritos, não constaram nomes de pacientes. Em vez disso, foram utilizados números que evitaram a identificação dos mesmos. Os arquivos gerados foram protegidos com senha cujo acesso foi de exclusividade dos membros da pesquisa. O banco criado foi analisado somente pelos pesquisadores envolvidos e no próprio setor de epidemiologia, evitando qualquer problema de vazamento de dados ou utilização inadequada.

Sobre os benefícios, essa pesquisa proporcionou pela primeira vez em um centro de referência em lúpus eritematoso na região do Amazonas, por meio da análise e agrupamento dos dados, uma melhor compreensão acerca dos fatores que contribuem para a evolução da forma cutânea para a sistêmica. Isso favoreceu o conhecimento sobre o tema e contribuiu para o melhor monitoramento dos demais pacientes. Portanto, a pesquisa trouxe grandes benefícios para a educação e pesquisa na Medicina. Trazendo um impacto não só para os usuários como também para os seus familiares e cuidadores.

3.11. Recursos humanos

Elias Pedroso de Almeida: Médico. Mestrando em Ciências Aplicadas à Dermatologia.

Rossilene Conceição da Silva Cruz: Dermatologista. Doutora em Medicina Tropical. Coordenadora do projeto e orientadora do mestrando.

Felipe Francisco de Castro Passos: Engenheiro Sanitarista. Mestrando em Saúde Pública pela Universidade Federal do Rio Grande.

Zahilla Cunha de Araújo Maia: Graduação em Medicina pela Universidade do Estado do Amazonas.

Jamile Izan Lopes Palheta Junior: Chefe do Setor de Epidemiologia. Fundação Alfredo da Matta.

Valderiza Lourenço Pedrosa: Epidemiologista. Doutora em Medicina Tropical. Fundação Alfredo da Matta.

3.12. Orçamento

INSTRUMENTO	VALOR APROXIMADO (R$)
Notebook	3.000,00
Plano de internet	160,00
Software Stata 16	280,00

Sendo que todas essas despesas foram arcadas pelo mestrando durante todo o período de realização da pesquisa.

3.13. Produto

Como produto da pesquisa a partir da coleta das informações e conhecendo o perfil dos pacientes atendidos, foi elaborado um algoritmo que ficará disponível para os profissionais nos consultórios da fundação, contendo as informações importantes

para um bom manejo e acompanhamento dos pacientes com lúpus eritematoso cutâneo, levando em conta a prevalência dos fatores que contribuem para a evolução da doença para forma sistêmica.

4. RESULTADOS

Visando identificar fatores de progressão de lúpus cutâneo para sistêmico em um centro de referência do Amazonas, durante o período de 2008 a 2018, a partir do acesso a plataforma Alfresco foram avaliados todos os prontuários médicos referentes ao primeiro atendimento em dermatologia com o código CID L93 e subcategorias L93.0, L93.1 e L93.2. Ao todo, foram atendidos 118 pacientes (Figura 1), sendo que o maior número de atendimentos foi realizado em 2018 (28 atendimentos), seguido por 2012 (13 atendimentos) e 11 atendimentos nos anos de 2008, 2009 e 2015.

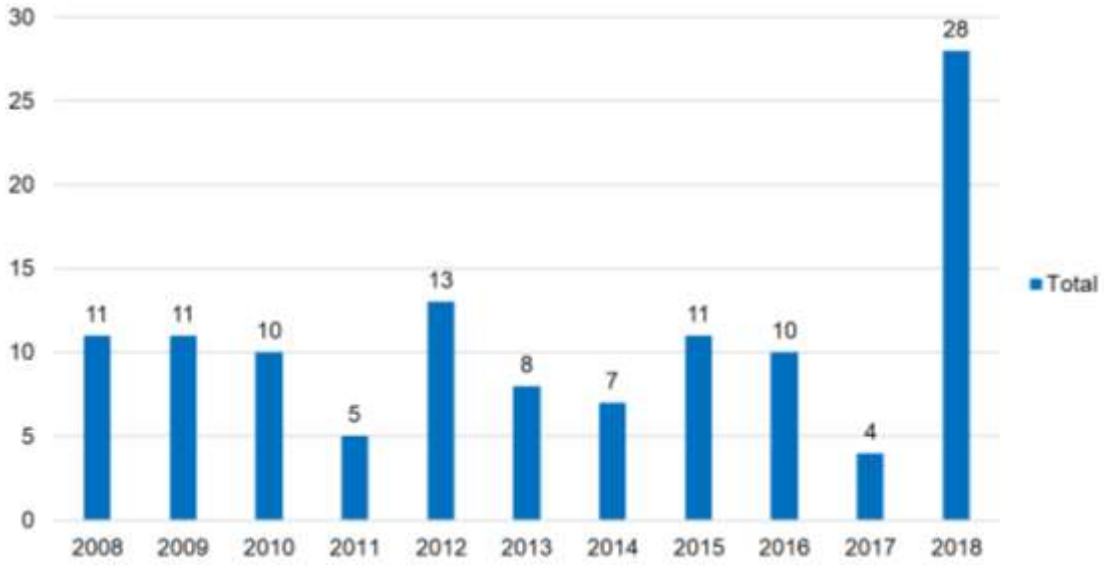

Figura 1. Número de atendimentos em dermatologia com o código CID L93 e subcategorias (L93.0, L93.1 e L93.2) na FUHAM, ao longo de 2008 a 2018.
Fonte: Plataforma Alfresco (Dados obtidos em novembro 2024)

Cada prontuário foi avaliado conforme os critérios de inclusão e de exclusão preestabelecidos na pesquisa. Ao todo, foram excluídos 98 prontuários conforme as razões expostas na Figura 2, sendo os três principais motivos: pacientes com

consulta única (26,5%), LES concomitante no momento de triagem (20,4%) e biópsia com outro diagnóstico (19,4%).

Figura 2. Números de prontuários excluídos por não atender aos critérios preestabelecidos na pesquisa.
Fonte: Plataforma Alfresco (Dados obtidos em novembro 2024)

Alguns obstáculos contribuíram para o baixo quantitativo de pacientes incluídos, o principal motivo de exclusão foram as consultas únicas de hipóteses diagnósticas de LEC que não tiveram os registros de atendimentos de retorno para uma confirmação diagnóstica, resultando assim na perda de seguimento dos casos.

Ao iniciar a avaliação dos prontuários, outro motivo foi o diagnóstico de LES em outra instituição de saúde e estavam com manejo terapêutico em andamento, assim não tiveram o tempo de evolução observado dentro da fundação no período estabelecido no estudo.

Além disso, outros prontuários com laudos de biópsias apresentaram diagnóstico de outras doenças, mas que no momento do levantamento de dados pelo setor de epidemiologia, estavam com o código CID L93 e subcategorias L93.0, L93.1 e L93.2 o que caracteriza lúpus eritematoso cutâneo. Isso pode ser explicado devido na realização da consulta inicial ser inserido um CID com hipótese diagnóstica de LEC, mas que mesmo após a emissão do laudo com o diagnóstico de outra doença, não ser realizada a alteração para o código correto no sistema de dados da FUHAM.

Tendo em vista que uma confirmação histopatológica era fundamental para a inclusão dos pacientes na pesquisa, outro motivo que levou a retirada de alguns, foram os prontuários que apresentaram laudos de biópsias com diagnóstico inconclusivo e que não foram refeitos ou que não possuíam laudo anexado no prontuário, seja por perda da documentação durante o processo de digitalização para o banco de dados do Alfresco ou devido a perda de seguimento em consultas de retorno.

Além disso, tiveram prontuários que embora a primeira consulta na FUHAM estivesse dentro do período do estudo, mas o laudo com o diagnóstico da biópsia foi realizado em outra instituição de saúde e estava fora do período estabelecido para coleta.

Outro motivo era que alguns pacientes constavam no sistema Alfresco, com o CID de LEC mas que ao avaliar o prontuário foi identificado que tratava-se de outra doença que faziam acompanhamento na FUHAM e estavam inseridos de forma incorreta com os demais diagnosticados.

Por fim, após a aplicação dos critérios, a amostra foi 20 prontuários de pacientes com lúpus eritematoso cutâneo e foram incluídos na etapa de coleta dos dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais. E desses, apenas três (15%) tiveram o diagnóstico confirmando a evolução para a forma sistêmica do lúpus a partir da aplicação dos critérios ACR 1997 ou SLICC 2012. (Figura 3) Com isso não houve poder estatístico suficiente para fazer qualquer análise associativa da evolução do lúpus eritematoso cutâneo para a forma sistêmica.

Figura 3. Fluxograma de triagem dos prontuários médicos dos pacientes atendidos na FUHAM, entre 2008 e 2018.
Fonte: Plataforma Alfresco (Dados obtidos em novembro 2024)

4.1. Perfil demográfico, clínico e laboratorial dos pacientes

Em relação ao perfil demográfico dos 20 pacientes triados para análise dos prontuários médicos (Tabela 4), 85% eram do sexo feminino e possuíam mediana de idade de 43 anos (IIQ 36-51 anos). A grande maioria eram procedentes de Manaus (80%), três eram do interior do Amazonas e um era de outro estado.

Em relação aos pacientes que evoluíram para a forma sistêmica, dois pacientes eram do sexo feminino e tinham idade de 28 e 48 anos e um do sexo masculino com idade de 70 anos. Segundo os prontuários, foram identificados uma paciente de cor parda, uma de cor preta e um não possuía essa informação. Todos os três eram procedentes de Manaus.

Tabela 4. Distribuição absoluta e relativa das características sociodemográficas dos pacientes triados (n = 20).

Variável	N	%
Sexo		
Feminino	17	85
Masculino	3	15
Cor		
Parda	6	30
Branca	2	10

Variável	N	%
Preta	1	5
Sem informação	11	55
Residência		
Manaus	16	80
Interior do estado	3	15
Outro estado	1	5
Estado civil		
Solteiro	8	40
Casado	8	40
União estável	3	15
Sem informação	1	5
	Mediana	**IIQ**
Idade (em anos)	43	36-51

Fonte: Plataforma Alfresco (Dados obtidos em novembro 2024)

Quanto ao perfil clínico, no prontuário médico dos pacientes triados, cinco pacientes (25%) não apresentavam qualquer comorbidade. Dois pacientes (10%) apresentavam hipertensão arterial sistêmica e um paciente (5%) possuía diagnóstico de depressão e de transtorno afetivo bipolar. Doze pacientes (60%) não possuíam informações sobre comorbidades médicas. Sobre os que evoluíram para a forma sistêmica as duas pacientes não apresentavam qualquer comorbidade e um não foi identificado essa informação.

Os dados de triagem, peso e altura foram escassos durante a coleta. Nenhum paciente apresentava a informação de altura e apenas três a de peso, com isso não foi possível calcular a variável IMC.

Em relação a hábitos de vida, 18 pacientes não apresentavam informações sobre etilismo e tabagismo, em apenas dois estava registrado que não tinham histórico de ingestão de álcool ou dependência à nicotina.

Sobre medicações, dois pacientes faziam uso de benzodiazepínicos e o antidepressivo cloridrato de fluoxetina. Em 17 prontuários (85%) não foi identificado essa informação e apenas um constava não fazer uso de medicações.

Referente à história familiar de LES, nenhum dos 20 prontuários selecionados apresentou informações sobre algum parente de primeiro grau ter diagnóstico de LEC e nem da forma sistêmica.

Em relação ao tipo de lúpus eritematoso cutâneo, segundo os laudos histopatológicos, 19 foram classificados como LECC, sendo 16 (84,2%) do subtipo discoide onde 13 eram do sexo feminino (81,2%) e três do sexo masculino (18,8%), e três (15,8%) do subtipo túmido onde todos eram do sexo feminino. Apenas um paciente não possuía a classificação do tipo de lúpus eritematoso cutâneo.

Quanto aos exames laboratoriais (Tabela 5) foi observado duas formas de armazenamento desses dados. Por meio da escrita direta no prontuário durante a consulta e por anexo de cópias dos exames feitos em laboratório. Os que foram solicitados na primeira consulta e que tinham resultados, foram identificados o hemograma em 13 prontuários onde o hematócrito (HT) estava registrado em dez, sendo que nas mulheres foram em nove pacientes e o valor variou de 34 a 44,6% e nos homens foi em apenas um paciente com o valor de 42,4%. A hemoglobina (HB) estava registrada nos 13 prontuários onde nas mulheres foram em dez pacientes e o valor variou de 11,3 a 14,8 g/dL e nos homens foi em apenas um paciente com o valor de 14,1 g/dL. Os leucócitos (WBC) e as plaquetas (PLT) estavam registrados em 12 prontuários e o valor variou de 2.420 a 12.660 mm^3 e de 180.000 a 464.000 mm^3 respectivamente.

Em relação ao lipidograma, o CT foi identificado em nove prontuários e o valor variou de 100 a 299 mg/dL. O TG, HDL e o LDL foram observados em sete prontuários e o valor variou de 39 a 195 mg/dL, 30 a 63 mg/dL, 47,2 a 206 mg/dL respectivamente. O VLDL foi identificado em seis prontuários e o valor variou de 7,8 a 21,8 mg/dL.

Sobre as enzimas hepáticas, o TGO e TGP foram observados em 11 prontuários e o valor variou de 10 a 44,8 U/L e 8 a 47 U/L respectivamente. A GGT foi identificada em dez prontuários onde nas mulheres em nove e o valor variou de 0,4 a 52 U/L e nos homens foi em apenas um paciente com o valor de 45 U/l. Já a FA foi observada em oito prontuários e o valor variou de 46,1 a 244 U/L.

Quanto a enzimas que auxiliam na avaliação de função renal, a ureia foi identificada em 12 prontuários e o valor variou de 8 a 58 mg/dL. A creatinina (CR) foi

observada em 11 prontuários onde nas mulheres foram em dez pacientes e o valor variou de 0,41 a 1,2 mg/dL e nos homens foi em apenas um paciente com o valor de 0,8 mg/dL.

Sobre os marcadores inflamatórios, a Proteína C reativa (PCR) não foi observada nos prontuários. O VHS foi identificado em cinco prontuários, onde nas mulheres em quatro pacientes onde o valor variou de 5 a 36mm/h e nos homens foi observado em apenas um paciente com o valor de 22mm/h.

O FAN foi observado em 15 prontuários onde 14 eram de pacientes do subtipo LED e um do subtipo túmido. Doze de mulheres, onde 11 apresentaram resultado não reagente e um com diluição de 1:160 e três eram de homens onde um apresentou resultado não reagente e os outros dois tinham diluição de 1:160 e 1:640. Todos os resultados de FAN positivo eram de pacientes com diagnóstico de LECC do subtipo LED (18,8%).

Quanto aos exames solicitados após a confirmação diagnóstica de LEC foram o Anti-dsDNA foi identificado em seis prontuários sendo um paciente homem e cinco mulheres onde todos apresentaram resultado não reagente. O C3 foi observado em sete prontuários sendo cinco mulheres onde o valor variou de 1,11 a 111 mg/dL e dois homens com o valor de 1,13 e 111 mg/dL. O C4 foi observado em seis prontuários sendo quatro mulheres onde o valor variou de 0,22 a 49 mg/dL e dois homens onde o valor foi de 0,22 e 53,5 mg/dL. O CH50 foi identificado em apenas um prontuário sendo uma paciente mulher com o valor de 123 mg/dL.

Tabela 5. Resultados dos exames laboratoriais realizados nos pacientes triados (n = 20).

HEMOGRAMA				
SEXO	**HT (%)**	**HB (g/dL)**	**WBC (mm³)**	**PLT (mm³)**
FEMININO	34 a 44,6	11,3 a 14,8	2.420 a 12.660	180.000 a 464.000
MASCULINO	42,4	14,1		

LIPIDOGRAMA (mg/dL)					
SEXO	**CT**	**TG**	**HDL**	**LDL**	**VLDL**

FEMININO	100 a 299	39 a 195	30 a 63	47,2 a 206	7,8 a 21,8
MASCULINO					

ENZIMAS HEPÁTICAS (U/L)				
SEXO	**GGT**	**FA**	**TGO**	**TGP**
FEMININO	0,4 a 52	46,1 a 244	10 a 44,8	8 a 47
MASCULINO	45			

FUNÇÃO RENAL (mg/dL)			**MARCADORES INFLAMATÓRIOS**	
SEXO	**CR**	**UREIA**	**PCR**	**VHS (mm/h)**
FEMININO	0,41 a 1,2	8 a 58	-	5 a 36
MASCULINO	0,8			22

SEXO	**FAN**	**COMPLEMENTOS (mg/dL)**		
		C3	**C4**	**CH50**
FEMININO	1:160	1,11 a 111	0,22 a 49	123
MASCULINO	1:160 e 1:640	1,13 e 111	0,22 e 53,5	

Fonte: Plataforma Alfresco (Dados obtidos em novembro 2024)

4.2. Tratamentos instituídos

Quanto aos tratamentos orientados aos pacientes, a informação sobre fotoproteção durante a consulta foi descrita em 10 prontuários (50%) e o FPS variou de 30 a 70. Não foram identificadas as recomendações quanto horários e formas de aplicações.

Em relação às medicações prescritas aos pacientes, observa-se que são diversas de acordo com a sintomatologia e perfil de cada um. Dezenove receberam algum tipo de medicação, seja ela tópica ou oral, apenas em um prontuário a conduta medicamentosa não estava descrita.

A terapia tópica foi encontrada em 17 prontuários sendo três homens e 14 mulheres onde os medicamentos prescritos foram corticoides tópicos, sendo

dexametasona para dez pacientes, propionato de clobetasol 0,05% para nove pacientes, betametasona 0,05% e hidrocortisona 1% para quatro pacientes, desonida 0,05% para três pacientes e o imunossupressor tópico tacrolimo 0,1% para um paciente. Em apenas três prontuários a conduta tópica foi isolada.

A terapia oral foi encontrada em 16 prontuários sendo três homens e 13 mulheres onde os medicamentos prescritos foram da classe dos antimaláricos para 13 pacientes (81,3%), sendo a hidroxicloroquina na dose de 400 mg ao dia para dez pacientes e cloroquina na dose de 150 mg ao dia para dois pacientes e em dias alternados para um. Da classe dos corticoides, a prednisona foi usada para oito pacientes (50%) em doses diárias que variaram de 5 a 60 mg a depender do desmame. A dapsona foi observada em dois pacientes na dose diária de 50 e 100 mg. A talidomida foi observada em dois pacientes na dose diária de 100 mg. O metotrexato, associado ao ácido fólico de 5 mg, foi identificado em dois pacientes na dose semanal que variou de 7,5 a 15 mg a depender do manejo. Em apenas dois prontuários a conduta oral foi isolada.

Em relação aos pacientes que tiveram a evolução confirmada, nota-se que todos os três fizeram uso contínuo de prednisona. Além disso, dois pacientes faziam tratamento tópico, sendo um com dexametasona e hidrocortisona 1% e o outro com betametasona 0,05%. Apenas um dos pacientes fazia uso dos antimaláricos cloroquina e hidroxicloroquina com dose diária de 150 e 400 mg respectivamente, e metotrexato na dose semanal de 12,5 e 15 mg associado ao ácido fólico de 5 mg. E apenas um fazia uso de terapia oral isolada, enquanto os outros dois fizeram uso da tópica e oral combinada.

4.3. Critérios de Classificação

Todos os três pacientes, sendo duas mulheres e um homem, evoluíram para LES e foram confirmados com base nos critérios da SLICC 2012, onde apresentaram de quatro a cinco alterações pontuadas sendo pelo menos uma delas imunológica.

Em relação a manifestação clínica, todos receberam o diagnóstico prévio de lúpus eritematoso cutâneo discoide, dois apresentavam artralgia e um foi identificado leucopenia em hemograma.

Quanto às alterações imunológicas, todos os três apresentaram C3 e C4 consumidos e dois o FAN positivo com diluição de 1:160 e 1:640. E um paciente possuía a presença anti-SM positivo.

4.4. Tempo de evolução

Em relação ao acompanhamento dos pacientes, desde a primeira até a última consulta, a mediana do tempo foi de 18 meses (IIQ 6-38 meses). Já o período desde o diagnóstico de LEC até a última consulta do paciente teve como mediana 16 meses (IIQ 5-37 meses). Em média, para os pacientes atendidos pela FUHAM desde a primeira consulta, o tempo entre o atendimento e o diagnóstico de LEC com emissão do laudo histopatológico foi de 1,8 meses. A Figura 4 ilustra o tempo total de cada paciente durante o período analisado.

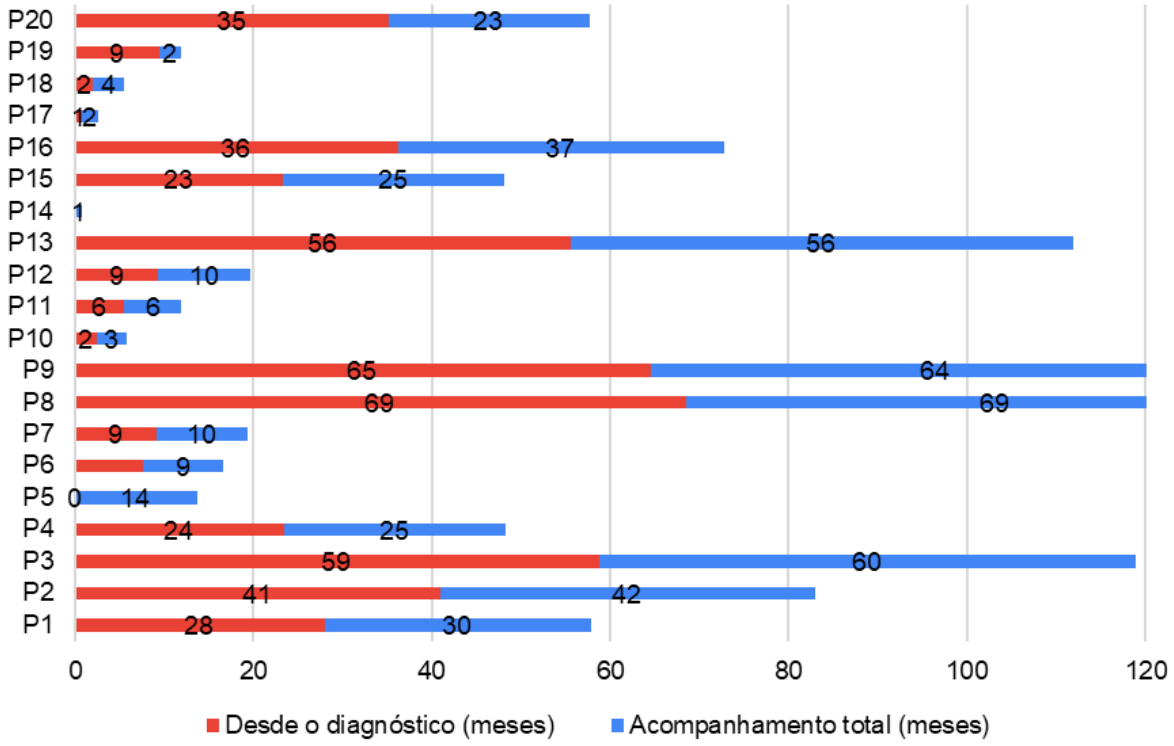

Figura 4. Período total de acompanhamento dos pacientes diagnosticados com LEC, em meses, ao longo do período de 2008 a 2018.
Fonte: Plataforma Alfresco (Dados obtidos em novembro 2024)

Já em relação aos três pacientes que evoluíram para LES, em média o tempo entre a primeira consulta e o diagnóstico de LEC foi de 1,3 meses. Além de uma média de 2,5 meses desde o diagnóstico de LEC até a confirmação da forma sistêmica do lúpus a partir do critério de classificação SLICC 2012. O gráfico com o tempo de evolução de cada paciente é apresentado na Figura 5.

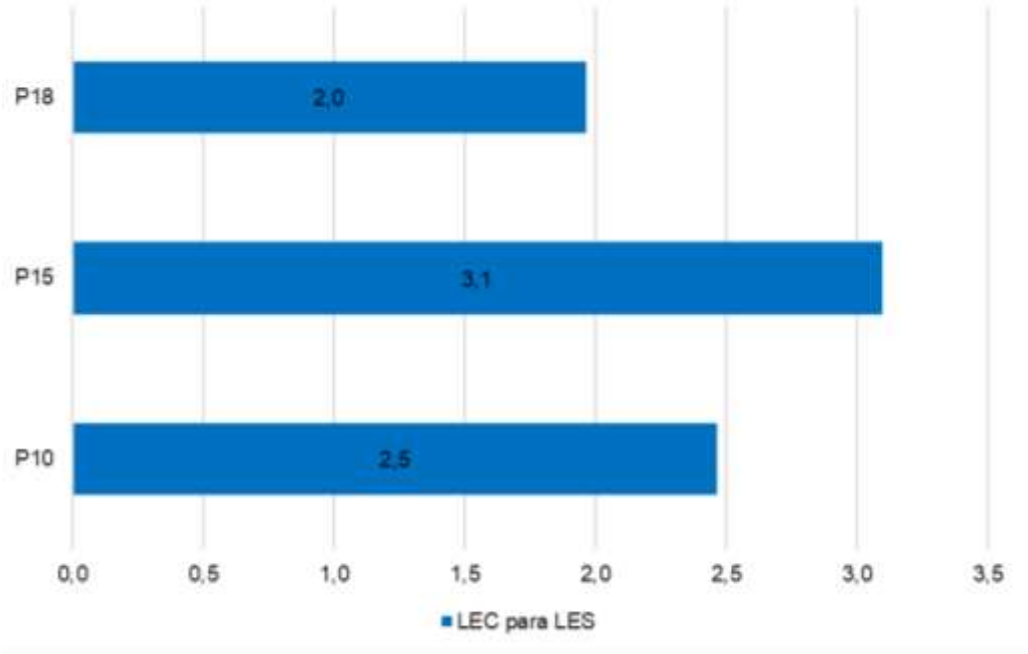

Figura 5. Período de evolução de LEC para LES, em meses, ao longo do período de 2008 a 2018.
Fonte: Plataforma Alfresco (Dados obtidos em novembro 2024)

5. DISCUSSÃO

Ao iniciar a avaliação dos prontuários, o principal motivo de exclusão que influenciou o baixo quantitativo de pacientes incluídos na pesquisa, foram as consultas únicas de hipóteses diagnósticas de LEC que não tiveram os registros de atendimentos de retorno para uma confirmação diagnóstica, resultando assim na perda de seguimento dos casos. Esse evento pode ser justificado, pois segundo

estudos sobre o processo de regionalização em saúde no Amazonas, a centralização dos serviços especializados em Manaus, aliada às vastas distâncias geográficas e limitações de infraestrutura, representam um desafio significativo para o acesso equitativo aos cuidados de média e alta complexidade, afetando diretamente o seguimento do atendimento aos pacientes, onde dessa maneira alguns não tem o diagnóstico confirmado.[54,55]

Foi observado uma grande quantidade de registros com informações ilegíveis ou incompletas, não sendo possível identificar algumas variáveis que colaboram na evolução para o LES.

Dentre elas, cor da pele, dados de triagem como altura e peso para o cálculo do IMC, etilismo, tabagismo, comorbidades, medicações de uso contínuo e história familiar de LES que estavam descritas em pouquíssimos ou em nenhum prontuário. O conhecimento dessas informações faz-se importante para um bom manejo do LEC na medida que a presença ou ausência dessas variáveis pode ser crucial no prognóstico da doença.[7, 42, 46]

Foram identificados 20 prontuários de pacientes diagnosticados com LEC ao longo do período de dez anos estabelecidos no estudo, sendo uma média de 2 casos ao ano. Houve uma predominância do sexo feminino em relação ao masculino (5,6:1) o que está de acordo com dados de um estudo realizado em um centro de referência em dermatologia de São Paulo, onde foi identificado uma proporção de 3,4:1.[56] Além disso, foi encontrada uma mediana de idade de 43 anos (IIQ 36-51 anos), o que colabora com a literatura que apresenta uma média de início de 43 anos, variando de acordo com o subtipo.[19] Embora os estudos usem diferentes medidas para analisar a idade dos pacientes no diagnóstico de LEC, ambos indicam uma tendência temporal semelhante.

Quanto à cor da pele, embora 55% dos pacientes não tenham essa informação, dos prontuários onde foram identificados, 30% eram da cor parda, 10% da cor branca e 5% para da cor preta, o que discorda de um estudo realizado em um centro de referência em dermatologia de São Paulo, onde o maior quantitativo foi em pacientes de cor de pele branca.[56] Devido à ausência de informação sobre a cor da pele não foi possível a comparação com os outros estudos.

Em relação a comorbidades, 10% apresentavam hipertensão arterial sistêmica e 5% o diagnóstico de depressão e transtorno afetivo bipolar, e quanto às medicações, dois pacientes faziam uso de benzodiazepínicos e o antidepressivo cloridrato de fluoxetina. Sobre tabagismo e etilismo, em apenas dois estava registrado que não tinham histórico de ingestão de álcool ou dependência à nicotina. Por ser uma doença multifatorial, é importante o conhecimento da interação entre fatores genéticos e ambientais, como uso de fármacos e hábitos de vida. Porém os estudos etiopatogênicos sobre o LEC ainda são incipientes quando comparados aos do LES.[19]

Em relação ao tipo de lúpus eritematoso cutâneo crônico demonstrado nos laudos histopatológicos, 84,2% eram do subtipo discoide e 15,8% do subtipo túmido, valores os quais são condizentes com os encontrados em um estudo realizado dentro de um centro dermatológico terciário em Fortaleza, onde os dois subtipos mais identificados foram o discoide com 57,8% seguido do túmido com 7,5%.[57] Assim como a proporção entre mulheres e homens com LED onde o diagnóstico foi identificado em 81,2% dos pacientes do sexo feminino e 18,8% do sexo masculino. Uma relação próxima foi encontrada nesse mesmo estudo, onde 85,4% eram do sexo feminino e 14,6% do masculino.[57]

Os exames laboratoriais recomendados na avaliação rotineira ao suspeitar de LEC devem ser realizados com intuito de identificar possíveis alterações antes de iniciar o tratamento proposto e monitorar possíveis efeitos adversos.[19] Levando em consideração a importância dessa investigação complementar a partir dos exames citados, foram identificados nos 20 prontuários os resultados do hemograma em 13 prontuários sendo o hematócrito encontrado em 13, a hemoglobina em dez, e os leucócitos e plaquetas em 12, além do VHS em cinco, PCR em nenhum prontuário, o FAN em 15, o TGO e TGP em 11, a FA em oito, a GGT em dez, a ureia em 12 e a creatinina em 11.

Todos os três resultados de FAN positivo eram de pacientes com diagnóstico de LECC do subtipo LED (18,8%). Embora esse autoanticorpo antinuclear não seja específico de LEC, pois pode ser detectado em outras condições patológicas e até em indivíduos saudáveis, ele é encontrado em 5 a 17% dos pacientes com LED.[19]

Em relação ao tratamento, foi observado em 50% dos prontuários a orientação quanto a fotoproteção com FPS que variou de 30 a 70, porém não foram identificadas as recomendações quanto horários e modo de aplicação. Essa conduta realizada de forma correta é essencial para prevenir a exacerbação das lesões cutâneas, quando os protetores solares são aplicados de maneira eficaz seguindo instruções da Academia Americana de Dermatologia. A instituição recomenda a aplicação 20 minutos antes da exposição ao sol, reaplicação a cada duas horas ao ar livre e em quantidade adequada de pelo menos 30 mL para cobrir a pele e até atingir a concentração de 2 mg/cm² de superfície corporal.[58]

O tratamento do LEC na FUHAM envolveu uma abordagem personalizada, considerando a gravidade e a extensão das lesões. Na terapia tópica, encontrada nos 17 prontuários, foi evidente o uso de medicamentos da classe dos corticoides, sendo a mais utilizada a dexametasona seguida do propionato de clobetasol 0,05%, betametasona 0,05%, hidrocortisona 1%, desonida 0,05% e da classe dos inibidores da calcineurina sendo o único identificado o tacrolimo 0,1%. Segundo a literatura, ambos medicamentos são considerados a primeira linha de tratamento tópico devido ao seu efeito anti-inflamatório.[21]

Dos 16 prontuários identificados com a terapia oral, em 13 foi observado o uso de medicamentos da classe dos antimaláricos, como a hidroxicloroquina e cloroquina. Segundo a literatura, pacientes com lesões localizadas refratárias ao tratamento tópico ou com lesões disseminadas, geralmente necessitam do tratamento sistêmico, onde os antimaláricos são úteis em mais da metade dos casos de LEC, tendo a hidroxicloroquina nível de evidência 1 e grau de recomendação A.[19,21]

Os corticosteroides foram a segunda classe mais prescrita nos prontuários, identificado em 50% dos pacientes, sendo a prednisona em uma dose diária que variou de 5 a 60 mg. Segundo a literatura, a dose usual é de 0,5 a 1 mg/kg/dia e deve ser reduzida o mais rápido possível, até atingir doses diárias inferiores a 7,5 mg. Devido à falta de informações quanto a variável peso nos prontuários, não foi possível realizar a comparação.[19]

Também foi prescrito dapsona nas doses de 50 e 100 mg ao dia, o que está no intervalo recomendado na literatura, onde a dose inicial é de 50 mg/dia e pode

ser aumentada até 200 mg/dia.[19] Os pacientes devem ser avaliados quanto à deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase antes de iniciar o tratamento, devido ao risco dos efeitos colaterais, porém não foi identificado nos prontuários a solicitação nem o resultado deste exame.[19]

A dose de talidomida encontrada nos prontuários foi de 100 mg, a mesma recomendada na literatura. Assim como o metotrexato com dose semanal que variou de 7,5 a 15 mg e estava dentro do intervalo recomendado de 7,5 a 25 mg por semana.[19]

Dos 20 pacientes diagnosticados com LEC, 15% evoluíram para o LES, o que está dentro da faixa esperada, levando em consideração a taxa de progressão que varia de 0 a 30%. Um intervalo também similar de acordo com uma revisão sistemática onde 5 a 25% dos pacientes com LEC podem progredir para LES, embora não haja uma diretriz preditiva concisa sobre a progressão da forma cutânea para a sistêmica.[7]

Foi identificado na FUHAM que dos três pacientes que evoluíram para a forma sistêmica, duas eram mulheres. Evento esse colaborado por informações da literatura, a qual indica uma maior probabilidade de progressão entre os pacientes do sexo feminino quando comparado com os do sexo masculino.[7] Pois, o estrogênio atua como um fator impulsionador na progressão da doença, o que explica a incidência significativamente maior de LES em mulheres do que em homens, sugerindo um possível papel protetor dos andrógenos no seu desenvolvimento.[48]

Quanto aos critérios de classificação, todos os três casos de LES foram confirmados com base nos critérios da SLICC 2012, onde apresentaram de quatro a cinco alterações pontuadas sendo pelo menos uma delas imunológica. Segundo uma revisão sistemática, os critérios diagnósticos de classificação do LES não são uniformes e universalmente aceitos, portanto não há um consenso quanto a indicação de um ou outro, porém foi identificado um padrão do uso do SLICC 2012 na FUHAM.[19]

Todos os pacientes com LEC que progrediram para o LES eram do subtipo LED. Essa é uma informação encontrada que diverge da literatura, onde o subtipo mais frequentemente associado à progressão para o LES é o LECS, especialmente em suas apresentações mais graves.[19] Porém, segundo um estudo prospectivo, no

caso do LED, a evolução para o LES ocorre em cerca de 5 a 10% dos pacientes, com maior risco naqueles que apresentam presença de FAN positivos em altos títulos, C3 e C4 consumidos e sinais precoces de envolvimento sistêmico como a artralgia. Alterações igualmente pontuadas no SLICC 2012 aplicado nos pacientes da FUHAM.[59] Além de 15% dos pacientes com LEC desenvolverem a forma sistêmica, um valor que aproxima-se do encontrado em um estudo de revisão sistemática, onde 17% preencheram os critérios de LES durante o período de acompanhamento.[60]

Em relação aos três pacientes que evoluíram para LES, dois tiveram FAN reagente em titulações de 1:160 e 1:640, além de dois terem apresentação clínica de artralgia e um de leucopenia em hemograma. Esses dados conversam com os encontrados em revisões sistemáticas, em que geralmente progridem para a doença sistêmica, aqueles pacientes com títulos elevados de FAN, manifestações musculoesqueléticas como artralgia, além de alterações laboratoriais como leucopenia.[25,26,7]

Os dados laboratoriais, C3 e C4, foram identificados em sete prontuários onde três apresentaram consumo desses complementos, porém não foram encontrados dados sobre essa alteração imunológica em outros estudos realizados em pacientes com LEC, revelando uma incipiência na literatura sobre o assunto e dificultando a discussão.

Em relação ao tempo de evolução, foi identificada uma média de 2,5 meses desde o diagnóstico da forma cutânea do lúpus a partir do laudo histopatológico até a confirmação da forma sistêmica a partir do critério de classificação SLICC 2012. Informações que divergem de um estudo de coorte de base populacional realizado na Suécia onde mostrou que a probabilidade de desenvolver LES nos primeiros 1 e 3 anos após o diagnóstico de LEC foi de 12,1% e 20,0%, respectivamente.[61] Já em outro estudo de revisão sistemática, o tempo médio entre o diagnóstico de LEC e o LES foi de 8,03 anos.[60]

A escassez de dados contidos nos prontuários é uma dificuldade observada em demais estudos retrospectivos, tendo em vista a limitação das informações registradas manualmente pelos profissionais durante as consultas. Essa forma de preenchimento com dados insuficientes ou ilegíveis, representa uma inadequada

responsabilidade médico-profissional, compromete a qualidade do atendimento, viola direitos do paciente e falha em preservar sua história clínica de forma precisa e documentada. Isso reflete uma prática médica superficial que deixa lacunas e interfere na busca e leitura de prontuários em futuras pesquisas.[62]

Pois o prontuário médico registra informações importantes usando diferentes tipos de linguagem e conhecimentos. Isso ajuda a tornar os procedimentos mais precisos e melhora a qualidade e a eficiência no cuidado com os pacientes.[63]

6. PRODUTO

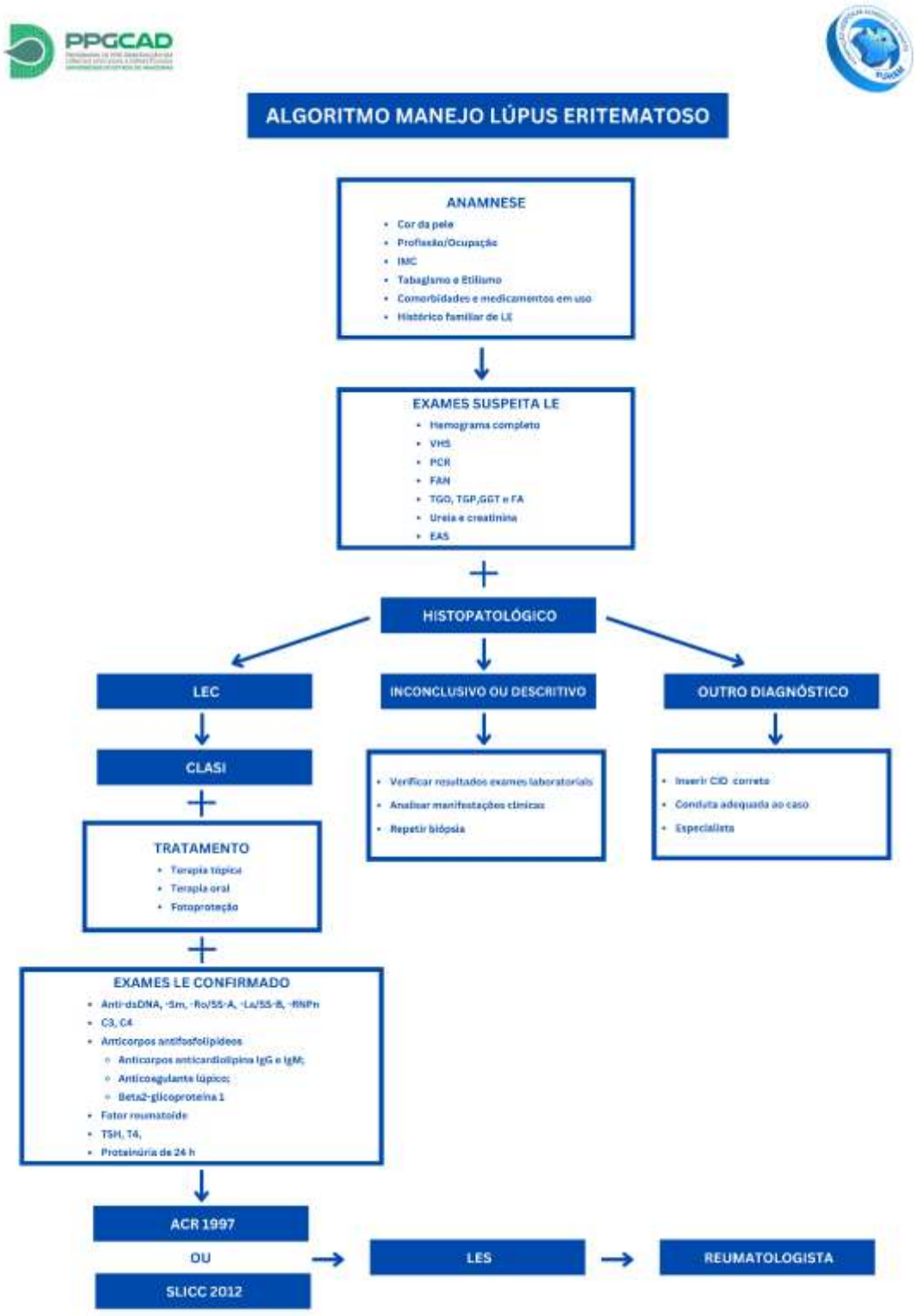

Figura 6. Algoritmo Manejo Lúpus Eritematoso.
Fonte: Dados adaptados de Vale e Garcia [19], com elaboração própria.

Após a realização da pesquisa e conhecimento do perfil dos pacientes com LE atendidos na FUHAM foi elaborado um algoritmo de manejo do lúpus eritematoso (Figura 6). Essa ferramenta tem o objetivo de ser um guia prático durante a consulta de pacientes que tenham essa suspeita diagnóstica, contendo um passo a passo das condutas a serem tomadas desde o atendimento inicial até a confirmação da forma sistêmica.

O primeiro passo é na anamnese, registrar as variáveis que podem interferir no curso da doença. Informações essas que foram escassas nos prontuários da FUHAM, durante a coleta de dados dessa pesquisa. São elas, cor da pele, profissão/ocupação, IMC, tabagismo, etilismo, comorbidades, medicamentos em uso e história familiar de LE.

Identificada a suspeita de LE, devem ser solicitados exames laboratoriais de rotina para auxiliar na investigação. Entre eles, o hemograma completo, VHS, PCR, FAN, TGO, TGP, GGT, FA, ureia, creatinina e EAS.[19] Além da biópsia de pele para análise histopatológica da lesão sugestiva.

Se após a emissão do laudo da biópsia o resultado for inconclusivo ou descritivo, é recomendado a análise dos exames laboratoriais e as manifestações clínicas, e caso necessário também, a realização de uma biópsia confirmativa. Se o resultado for outro diagnóstico, deve-se iniciar a conduta adequada para o quadro e avaliar a possibilidade de encaminhamento para um especialista, além de inserir junto ao sistema, o CID correto da doença em questão.

Se a confirmação histopatológica for LEC, é recomendado a aplicação do Índice de Gravidade da Área do Lúpus Cutâneo (CLASI). Esse índice tem como objetivo contribuir como uma medida mais abrangente e objetiva da melhoria da atividade do LEC.[21]

Além de realizar a orientação quanto a fotoproteção recomendando a aplicação 20 minutos antes da exposição ao sol e reaplicação a cada duas horas ao ar livre em quantidade adequada de pelo menos 30 mL para cobrir a pele e até atingir a concentração de 2 mg/cm² de superfície corporal.[60]

Também deve-se iniciar o tratamento de escolha, aplicando uma conduta individualizada a depender do caso e da progressão da lesão cutânea. Pode ser de

forma tópica com os corticosteroides ou inibidores da calcineurina, ou de forma oral com os antimaláricos. Uma decisão do profissional responsável pelo atendimento.

Como medidas complementares a fim de rastrear um possível desenvolvimento para a forma sistêmica, deve-se solicitar exames laboratoriais, dentre eles o Anti-dsDNA, -Sm, -Ro/SS-A, -La/SS-B, -RNPn, C3, C4, Anticorpos antifosfolipídeos (Anticorpos anticardiolipina IgG e IgM; Anticoagulante lúpico; Beta2-glicoproteína 1), Fator reumatoide, TSH, T4 e Proteinúria de 24 h.[19]

Após a consulta de retorno, com os resultados dos exames anteriormente solicitados e as manifestações clínicas presentes no paciente, deve-se realizar a aplicação dos critérios de progressão para o LES. Tendo como referências os dois principais, ACR 1997[52] e SLICC 2012[53].

Caso haja confirmação, encaminhar ao reumatologista para avaliação. Se não houver confirmação da evolução para a forma sistêmica a partir da aplicação do critério escolhido, deve-se prosseguir com o seguimento do paciente em consultas de retorno.

7. CONCLUSÕES

A partir desta pesquisa foi possível conhecer o perfil demográfico, clínico e laboratorial dos pacientes diagnosticados com lúpus eritematoso cutâneo na Fundação Alfredo da Matta. As variáveis encontradas revelam-se importantes para construção de uma base científica sobre o panorama dessa doença na FUHAM, levando em conta a escassez de dados disponíveis relativos à epidemiologia da região.

Quanto à evolução do lúpus eritematoso cutâneo para a forma sistêmica, devido ao baixo quantitativo de prontuários elegíveis após a aplicação dos critérios, não houve poder estatístico suficiente para fazer qualquer análise associativa. Contudo, com intuito de preencher essas lacunas e possibilitar a realização de inferências quanto a evolução do LEC para LES, foi produzido um algoritmo de manejo do lúpus eritematoso. Essa é uma importante contribuição para a fundação visando futuras pesquisas nesse tema.

8. REFERÊNCIAS

1. Costa, A. L. P., Silva-Júnior, A. C. S., & Pinheiro, A. L. (2019). FATORES ASSOCIADOS A ETIOLOGIA E PATOGÊNESE DAS DOENÇAS AUTOIMUNES. *Arquivos Catarinenses De Medicina*, *48*(2), 92–106. Recuperado de https://revista.acm.org.br/index.php/arquivos/article/view/347

2. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Doenças autoimunes humanas: uma atualização abrangente. J Intern Med. 2015 Out;278(4):369-95. doi: 10.1111/joim.12395. Epub 2015 Jul 25. PMID: 26212387.

3. Wenzel J. Cutaneous lupus erythematosus: new insights into pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15:519–532. doi: 10.1038/s41584-019-0272-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

4. Patel J, Borucki R, Werth VP. An update on the pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus and its role in clinical practice. Curr Rheumatol Rep. 2020;22:69. doi: 10.1007/s11926-020-00946-z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar],

5. Kuhn A, Wenzel J, Bijl M. Lupus erythematosus revisited. Semin Immunopathol. 2016;38:97–112. doi: 10.1007/s00281-015-0550-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

6. Udompanich S, Chanprapaph K, Suchonwanit P. Hair and scalp changes in cutaneous and systemic lupus erythematosus. Am J Clin Dermatol. 2018;19:679–694. doi: 10.1007/s40257-018-0363-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

7. Zhou W, Wu H, Zhao M, Lu Q. New insights into the progression from cutaneous lupus to systemic lupus erythematosus. Expert Rev Clin Immunol. 2020;16:829–837. doi: 10.1080/1744666X.2020.1805316. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

8. Grönhagen CM, Fored CM, Granath F, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort of 1088 patients in Sweden. Br J Dermatol. 2011;164:1335–1341. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10272.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

9. Fal NAZARÉ, K. et al. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO E ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: DIAGNOSTIC METHODS AND TREATMENT STRATEGIES. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research -BJSCR BJSCR, v. 34, n. 3, p. 2317–4404, 2021.

10. Walker AM, Lu G, Clifton SC, Ogunsanya ME, Chong BF. Influence of socio-demographic factors in patients with cutaneous lupus erythematosus. Front Med (Lausanne). 2022;9:916134. doi: 10.3389/fmed.2022.916134. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

11. SANTOS, F. C. C. dos .; SOUSA, F. C. L. de .; CASTRO JUNIOR, J. B. C. .; COSTA, S. de S. . Mortality from systemic lúpus erythematosus in Brazil: analysis of the sociodemographic profile. Research, Society and Development, *[S. l.]*, v. 11, n. 13, p. e281111325968, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i13.25968. Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/25968. Acesso em: 16 aug. 2023.

12. ANDRADE, E. et al. ARTIGO DE REVISãO Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. Rev Bras Reumatol, v. 51, n. 1, p. 70–80, 2011.

13. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2021 Jan;80(1):14-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33051219.

14. CONDE, S. R. S. DA S. et al. Estudo clínico-epidemiológico de pacientes com lupus eritematoso sistêmico, em uma população da Amazônia Oriental. Rev. para. med, 2009.

15. Stull C, Sprow G, Werth VP. Cutaneous Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: A Review for the Rheumatologist. J Rheumatol. 2023 Jan;50(1):27-35. doi: 10.3899/jrheum.220089. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36109075; PMCID: PMC10152495.

16. NAKASHIMA, C. A. K. et al. Incidência e aspectos clínico-laboratoriais do Lúpus eritematoso sistêmico em cidade do Sul do Brasil. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 51, p. 235–239, 1 jun. 2011.

17. Samotij D, Reich A. Biologics in the Treatment of Lupus Erythematosus: A Critical Literature Review. Biomed Res Int. 2019 Jul 18;2019:8142368. doi: 10.1155/2019/8142368. PMID: 31396534; PMCID: PMC6668536.

18. Nandakumar KS, Nündel K. Editorial: Systemic lupus erythematosus - predisposition factors, pathogenesis, diagnosis, treatment and disease models. Front Immunol. 2022 Dec 16;13:1118180. doi: 10.3389/fimmu.2022.1118180. PMID: 36591294; PMCID: PMC9802400.

19. Vale ECSD, Garcia LC. Cutaneous lupus erythematosus: a review of etiopathogenic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. An Bras Dermatol. 2023 May-Jun;98(3):355-372. doi: 10.1016/j.abd.2022.09.005. Epub 2023 Mar 1. PMID: 36868923; PMCID: PMC10173173.

20. Chanprapaph K, Tankunakorn J, Suchonwanit P, Rutnin S. Dermatologic Manifestations, Histologic Features and Disease Progression among Cutaneous Lupus Erythematosus Subtypes: A Prospective Observational Study in Asians. Dermatol Ther (Heidelb). 2021 Feb;11(1):131-147. doi: 10.1007/s13555-020-00471-y. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33280074; PMCID: PMC7859020.

21. Elmgren J, Nyberg F. Clinical aspects of cutaneous lupus erythematosus. Front Cutaneous Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: A Review for the RheumatologisMed (Lausanne). 2023 Jan 9;9:984229. doi: 10.3389/fmed.2022.984229. PMID: 36698816; PMCID: PMC9868707.

22. Żychowska M, Reich A. Dermoscopic Features of Acute, Subacute, Chronic and Intermittent Subtypes of Cutaneous Lupus Erythematosus in Caucasians. J Clin Med. 2022 Jul 14;11(14):4088. doi: 10.3390/jcm11144088. PMID: 35887849; PMCID: PMC9321208.

23. Jatwani S, Hearth Holmes MP. Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus. [Updated 2023 Feb 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554554/

24. Grönhagen CM, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus: An update. Indian Dermatol Online J. 2014 Jan;5(1):7-13. doi: 10.4103/2229-5178.126020. PMID: 24616847; PMCID: PMC3937495.

25. Lenormand C, Lipsker D. Lupus erythematosus: Significance of dermatologic findings. Ann Dermatol Venereol. 2021 Mar;148(1):6-15. doi: 10.1016/j.annder.2020.08.052. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33483145.

26. Okon LG, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and treatment. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2013 Jun;27(3):391-404. doi: 10.1016/j.berh.2013.07.008. PMID: 24238695; PMCID: PMC3927537.

27. McDaniel B, Sukumaran S, Koritala T, et al. Discoid Lupus Erythematosus. [Updated 2022 Oct 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493145/

28. Saleh D, Grubbs H, Koritala T, et al. Tumid Lupus Erythematosus. [Updated 2022 Sep 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482515/

29. Moraes, VT, Lindolfo, B., Vianna, CFB, Oliveira, HR, & Villar, JC (2022). A influência da dieta no tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico: uma revisão de literatura atualizada *Brazilian Journal of Development* , *8* (7), 50156–50163. https://doi.org/10.34117/bjdv8n7-095

30. Saccucci M, Di Carlo G, Bossù M, Giovarruscio F, Salucci A, Polimeni A. Autoimmune Diseases and Their Manifestations on Oral Cavity: Diagnosis and Clinical Management. J Immunol Res. 2018 May 27;2018:6061825. doi: 10.1155/2018/6061825. PMID: 29977929; PMCID: PMC5994274.

31. Aringer M, Petri M. New classification criteria for systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol. 2020 Nov;32(6):590-596. doi: 10.1097/BOR.0000000000000740. PMID: 32925250; PMCID: PMC8020886.

32. Lazar S, Kahlenberg JM. Systemic Lupus Erythematosus: New Diagnostic and Therapeutic Approaches. Annu Rev Med. 2023 Jan 27;74:339-352. doi: 10.1146/annurev-med-043021-032611. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35804480.

33. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. Ann Intern Med. 2020 Jun 2;172(11):ITC81-ITC96. doi: 10.7326/AITC202006020. PMID: 32479157.

34. Aringer M, Johnson SR. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. Rheumatology (Oxford). 2020 Dec 5;59(Suppl5):v4-v11. doi: 10.1093/rheumatology/keaa379. PMID: 33280013; PMCID: PMC7719035.

35. Shi H, Gudjonsson JE, Kahlenberg JM. Treatment of cutaneous lupus erythematosus: current approaches and future strategies. Curr Opin Rheumatol. 2020 May;32(3):208-214. doi: 10.1097/BOR.0000000000000704. PMID: 32141953; PMCID: PMC7357847.

36. 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. [PubMed: 30926722].

37. KLACK, K.; BONFA, E.; BORBA NETO, E. F. Dieta e aspectos nutricionais no lúpus eritematoso sistêmico. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 52, p. 395–408, 1 jun. 2012.

38. Meza-Meza MR, Vizmanos-Lamotte B, Muñoz-Valle JF, Parra-Rojas I, Garaulet M, Campos-López B, Montoya-Buelna M, Cerpa-Cruz S, Martínez-López E, Oregon-Romero E, De la Cruz-Mosso U. Relationship of Excess Weight with Clinical Activity and Dietary Intake Deficiencies in Systemic Lupus Erythematosus Patients. Nutrients. 2019 Nov 6;11(11):2683. doi: 10.3390/nu11112683. PMID: 31698711; PMCID: PMC6893805.

39. Santos F de M, Borges MC, Correia MI, Telles RW, Lanna CC. Assessment of nutritional status and physical activity in systemic lupus erythematosus patients. Rev Bras Reumatol 2010; 50(6):631–8.

40. Wang Y, Yu H, He J. Role of dyslipidemia in accelerating inflammation, autoimmunity, and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. Discov Med. 2020 Jul-Aug;30(159):49-56. PMID: 33357362.

41. Callen JP. Systemic lupus erythematosus in patients with chronic cutaneous (discoid) lupus erythematosus. Clinical and laboratory findings in seventeen patients. Journal of the American Academy of Dermatology. 1985;12(2 Pt 1):278-288.

42. KM D-B. Subacute cutaneous lupus erythematosus. The Journal of investigative dermatology. 1993;100(1):2S-8S.

43. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019 Sep;78(9):1151-1159.

44. Callen JP. Chronic cutaneous lupus erythematosus. Clinical, laboratory, therapeutic, and prognostic examination of 62 patients. Arch Dermatol. 1982;118(6):412-416.

45. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2003;349(16):1526-1533.

46. Freemer MM, King TE, Jr., Criswell LA. Association of smoking with dsDNA autoantibody production in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2006;65(5):581-584.

47. Baumann I, Kolowos W, Voll RE, et al. Impaired uptake of apoptotic cells into tingible body macrophages in germinal centers of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2002 Jan;46(1):191-201.

48. Baek YS, Park SH, Baek J, et al. Cutaneous lupus erythematosus and its association with systemic lupus erythematosus: A nationwide population-based cohort study in Korea. J Dermatol. 2019.

49. JA J, XR K-H, BF B, et al. Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus. Lupus. 2007;16(6):401-9.

50. MOTTA, Daniela Lopes et al. Associação de imunodeficiência primária com lúpus eritematoso sistêmico: revisão da literatura e as lições aprendidas pela Divisão de Reumatologia de um hospital universitário terciário em São Paulo. *Revista Brasileira de Reumatologia*, [s.l.], v. 64, n. 6, p. e0005, 2024. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbr/a/cjbkXS9CyZtFf7cDHwCptPQ/

51. Curtiss P, Walker AM, Chong BF. A Systematic Review of the Progression of Cutaneous Lupus to Systemic Lupus Erythematosus. Front Immunol. 2022 Mar 11;13:866319. doi: 10.3389/fimmu.2022.866319. PMID: 35359921; PMCID: PMC8963103.

52. Critérios do Colégio Americano de Reumatologia para classificação do lúpus eritematoso sistêmico revisados em 1997, disponível em: https://assets.contentstack.io/v3/assets/bltee37abb6b278ab2c/bltf92eb727fa57db8f/systemic-lupus-erythematosus-classification-criteria-revised-update-1997.pdf

53. Critérios do SLICC para classificação do lúpus eritematoso sistêmico (2012), disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3409311/pdf/nihms-365115.pdf

54. Almeida AS, Soares MM, Guimarães LDL, Castro LAA, Soares FR. Dificuldades no acesso de serviços de média e alta complexidade nos sistemas de saúde. Faculdade Alfredo Nasser; 2018.

55. Garnelo L, Sousa ABL, Silva CO. Regionalização em saúde no Amazonas: avanços e desafios. Ciênc Saúde Coletiva. 2017;22(4):1225-1234. DOI: 10.1590/1413-81232017224.27082016.

56. Adriano Cavalcante Sampaio, Rejane M. Prontuários médicos: reflexo das relações médico-paciente. Revista Bioética [Internet]. 2024 [citado em 23 de setembro
de 2024];18(2). Disponível em: https://revistabioetica.cfm.org.br/revista_bioetica/article/view/576

57. MESQUITA, A. M. O.; DESLANDES, S. F. A construção dos prontuários como expressão da prática dos profissionais de saúde. Saúde e Sociedade, v. 19, n. 3, p. 664–673, set. 2010.

58. Freitas THP de, Proença NG. Lúpus eritematoso cutâneo crônico: estudo de 290 pacientes. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2003 Dec;78(6):703–12.

59. Santos M, Silva L, Oliveira R, et al. Prevalência do lúpus eritematoso cutâneo em centro dermatológico terciário do Brasil. Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba. 2019;21(3):123-130. Disponível em: https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/43941/pdf.

60. Ahluwalia J, Marsch A. Photosensitivity and photoprotection in patients with lupus erythematosus. Lupus. 2019 May;28(6):697-702. doi: 10.1177/0961203319839486. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31023132.

61. Berbert, A. L. C. V., & Mantese, S. A. de O. (2005). Lúpus eritematoso cutâneo: aspectos clínicos e laboratoriais. Anais Brasileiros de Dermatologia, 80(2), 119–131. doi:10.1590/s0365-05962005000200002

62. Wieczorek, I. T., Propert, K. J., Okawa, J., & Werth, V. P. (2014). *Systemic Symptoms in the Progression of Cutaneous to Systemic Lupus Erythematosus. JAMA Dermatology, 150(3), 291.* doi:10.1001/jamadermatol.2013.9026

63. Grönhagen CM, Fored CM, Granath F, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort of 1088 patients in Sweden. Br J Dermatol. 2011;164(6):1335-1341.

9. APÊNDICES E ANEXOS

9.1. APÊNDICE A – FORMULÁRIO COLETA DE DADOS

SOCIODEMOGRÁFICOS

Data de nascimento:___/___/___ Cor da pele:_____

Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino Naturalidade:_____

Bairro/município residente:_____

Estado Civil: ( ) Solteiro ( ) Casado ( ) Divorciado ( ) Viúvo ( ) União estável

Profissão/Ocupação:_____

CLÍNICOS

Triagem inicial

Data: ___/___/___

Altura:_____ Peso_____kg

Tabagismo: ( ) Não ( ) Sim _____anos/maço

Etilismo: ( ) Não ( ) Sim _____

Outra doença autoimune ou autoinflamatória: ( ) Não ( ) Sim _____

Comorbidades:_____

Medicamentos de uso contínuo:_____

História familiar de LES: ( ) Não ( ) Sim

Tipo de lúpus eritematoso cutâneo: _____

Data de diagnóstico:_____

Critério de classificação: ( ) ACR 1997 ( ) SLICC 2012

Alterações pontuadas:_____

Tratamentos: _____

Fotoproteção: ( ) Não ( ) Sim – Frequência: _____

LABORATORIAIS

EXAME	**TRIAGEM**	**CONSULTA N.º ___**	**CONSULTA N.º ___**
	___/___/_____	**___/___/_____**	**___/___/_____**
TG			
CT			
HDL			
LDL			
VLDL			

FAN			
Anti-dsDNA			
C3			
C4			
TGO			
TGP			
GGT			
FA			
UREIA			
CREATININA			
HEMOGRAMA			