

CARLOS EMILIO INSFRÁN ECHAURI

**Domínios dos critérios classificatórios EULAR/ACR-2019 ao
diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico: avaliação dos fatores
preditores de dano a longo prazo**

SÃO PAULO

2024

CARLOS EMILIO INSFRÁN ECHAURI

**Domínios dos critérios classificatórios EULAR/ACR-2019 ao
diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico: avaliação dos fatores
preditores de dano a longo prazo**

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

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientador: Profa. Dra. Eloisa Silva Dutra de
Oliveira Bonfá

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

SÃO PAULO

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Echauri, Carlos Emilio Insfrán

Domínios dos critérios classificatórios EULAR/ACR-2019 ao diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico : avaliação dos fatores preditores de dano a longo prazo / Carlos Emilio Insfrán Echauri; Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá, orientadora. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1. Critério EULAR-ACR 2019 2. Índice de Dano SLICC/ACR 3. Lúpus eritematoso sistêmico I. Bonfá, Eloisa Silva Dutra de Oliveira, orient. II. Título.

USP/FM/DBD-186/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Nome: Carlos Emilio Insfrán Echaury

Título: Domínios dos critérios classificatórios EULAR/ACR-2019 ao diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico: avaliação dos fatores preditores de dano a longo prazo

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

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese aos meus pais, Maria Victoria e Carlos. Devo a eles tudo o que sou e o que consegui até aqui. Sem eles nada seria possível.

AGRADECIMENTOS

À Professora Eloisa Bonfá Dutra de Oliveira, a quem tive a sorte de conhecer e admirar na residência médica de Reumatologia. Serei sempre muito grato por todos os ensinamentos, mas muito mais ainda por ter me acompanhado e apoiado nos momentos mais difíceis da minha vida.

Ao Professor Clóvis Arthur Almeida da Silva, pelo conhecimento compartilhado, pela gentileza no trato e pela paciência no desenvolvimento desta tese.

À Doutora Nádia Emi Aikawa, a quem considero minha professora, colega e amiga. Obrigado pela ajuda, pela disponibilidade e pelo cuidado. Foi e continuará sendo inspirador trabalhar com uma pessoa detentora dessa solidariedade genuína.

Ao Dilson Marreiros Nunes filho, meu colega de residência, amigo e vizinho, por ter me ajudado nas dúvidas diárias e na coleta de dados.

À toda a equipe de pós-graduação do Lúpus Eritematoso Sistêmico, Dr. Eduardo Borba, Dra Sandra Pasoto, Tatiana Pedrosa e equipe de pós-graduandos.

Ao Ulysses Doria-Filho, pela assistência na análise estatística.

À Dra Luciana Parente, Emily Neves Yuki e Dra Michelle Ugolini pelas correções realizadas na qualificação que permitiram aprimorar esta tese.

À minha família no Paraguai e no Brasil, meus irmãos e amigos, porto seguro que me permite desbravar com segurança todos meus horizontes.

À minha amiga e irmã Virginia Fernández, hoje ausente, que sempre acreditou em mim, me motivou e comemorou minhas vitórias como se fossem as dela mesma.

À Camila Cendon Durán, pelo apoio e parceria na reta final deste trabalho.

Por último, e não menos importante, quero agradecer aos pacientes do Ambulatório de Lúpus Eritematoso Sistêmico do Hospital das Clínicas da USP.

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas e Siglas	VIII
Lista de Tabelas	IX
Lista de Figuras	X
Resumo	XI
Abstract	XII
1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	17
3. PACIENTES E MÉTODOS	19
3.1. Desenho do estudo	20
3.2. Análise estatística	22
4. RESULTADOS	23
5. DISCUSSÃO	32
6. CONCLUSÕES	37
7. REFERÊNCIAS	39
8. ANEXOS	43

Lista de Abreviaturas e Siglas

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
EULAR/ACR-2019	European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology-2019
IC	Intervalo de Confiança
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
OR	Odds ratio
ROC	Curva Característica de Operação do Receptor
SDI	Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR-Damage Index
SLEDAI-2K	SLE Disease Activity Index 2000

Lista de Tabelas

- Tabela 1 -** Características demográficas e dano orgânico específico de acordo com o Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR-Damage Index (SDI) em 209 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) 26
- Tabela 2-** Comparação das variáveis dos critérios EULAR/ACR-2019 para lúpus eritematoso sistêmico (LES) no diagnóstico em pacientes com e sem dano ($SDI \geq 1$) na última consulta 27
- Tabela 3 -** Risco de dano orgânico específico de acordo com os domínios clínicos/imunológicos do EULAR/ACR-2019 em 209 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) 29

Lista de Figuras

- Figura 1 -** Curva Característica de Operação do Receptor (ROC) para determinar o melhor ponto de corte do score global dos critérios EULAR/ACR-2019 para predizer dano renal de acordo com o Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR-Damage Index..... 30
- Figura 2 -** Sobrevida livre de dano renal de acordo ao score (≤ 24 vs. > 24) no diagnóstico no 2019 European League Against Rheumatism American College of Rheumatology (EULAR/ACR-2019)..... 31

RESUMO

Echauri CEI. Domínios dos critérios classificatórios EULAR/ACR-2019 ao diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico: avaliação dos fatores preditores de dano a longo prazo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Objetivos: Avaliar os domínios dos critérios de classificação da European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR-2019) no diagnóstico e seu possível papel como preditores de dano a longo prazo no lúpus eritematoso sistêmico (LES). **Métodos:** Foi realizada uma análise retrospectiva de um banco de dados de prontuários eletrônicos padronizados utilizados no cuidado clínico ambulatorial de rotina de pacientes com LES, estabelecido desde o ano de 2000 em um hospital terciário. Pacientes com LES com início da doença com idade ≥ 18 anos e doença de longa duração (≥ 8 anos) foram incluídos. O dano cumulativo na última consulta foi definido utilizando o Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR-Damage Index (SDI). **Resultados:** Duzentos e nove pacientes consecutivos foram incluídos. A mediana de idade no diagnóstico de LES foi de 28 anos (18-63 anos), a duração da doença foi de 14 anos (8-25) e 88% eram mulheres. Dano orgânico foi observado em 116/209 (55%). Pacientes com dano (SDI ≥ 1 , n = 116) e sem dano (SDI = 0, n = 93) foram similares quanto à mediana de duração de doença [14 (8–25) vs. 12.8 (8–25) anos, p=0.090] e idade ao diagnóstico [23 (18–55) vs. 23 (18–56) anos, p=0.998]. Não foi observada correlação entre a pontuação total do EULAR/ACR-2019 no diagnóstico e o SDI na última consulta (r = 0,007, p = 0,913). O domínio renal no diagnóstico foi significativamente associado à presença de dano renal na última consulta (OR=3.6, 95%CI 1.2–10.4, p=0.017) e o domínio de anticorpos antifosfolípidos foi significativamente associado ao dano neuropsiquiátrico (OR=3.0, 95%CI 1.2–7.6, p=0.015). Uma análise de curva ROC identificou que um corte >24 na pontuação global do EULAR/ACR-2019 poderia predizer uma tendência de dano renal (p = 0,077) com uma menor sobrevida renal (Curva de Kaplan-Meier) para pacientes acima deste limite (p = 0,034). Uma análise de regressão logística multivariada revelou que uma pontuação total do critério EULAR/ACR-2019 >24 ao diagnóstico (OR 4,583, IC 95% 1,052–19,962, p = 0,043) foi uma variável independentemente associada a dano renal. **Conclusões:** A presença de domínios específicos dos novos critérios classificatórios EULAR/ACR-2019 no momento do diagnóstico foi associada a lesão órgão-específica em longo prazo, particularmente dano renal e neuropsiquiátrico. Identificamos ainda que uma pontuação total no EULAR/ACR-2019 >24 ao diagnóstico foi preditor de pior sobrevida renal a longo prazo.

Palavras-chave: Critério EULAR-ACR 2019. Índice de Dano SLICC/ACR. Lúpus eritematoso sistêmico.

ABSTRACT

Echauri CEI. 2019-EULAR/ACR classification criteria domains at diagnosis: predictive factors of long-term damage in systemic lupus erythematosus [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2024.

Objectives: To assess the role of the 2019-European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology(2019-EULAR/ACR) classification criteria at diagnosis and its domains in predicting long-term damage in systemic lupus erythematosus(SLE). **Methods:** We performed a retrospective analysis using an electronic chart database utilized in routine clinical care of SLE patients and established in 2000 in a tertiary hospital. SLE patients with disease onset \geq 18 years-old and long disease duration (\geq 8 years) were included. Cumulative damage at the last visit was scored using the SLICC/ACR-Damage Index(SDI). **Results:** Two hundred and nine consecutive SLE patients were included. The median age at SLE diagnosis was 28 years(18-63), disease duration was 14 years(8-25), and 88% were females. Damage(SDI \geq 1) was observed in 116/209(55%). Patients with(SDI \geq 1, n=116) and without damage(SDI=0, n=93) had similar median disease duration [14(8-25) vs. 12(8-25) years,p=0.090] and age at diagnosis [23(18-55) vs. 23(18-56)years,p=0.998]. No correlation was observed between total 2019-EULAR/ACR score at diagnosis and SDI at last visit($r=0.007$, $p=0.913$). Presence of renal domain at diagnosis was associated with renal damage at last visit(OR=3.6, CI95%1.2-10.4,p=0.017) and antiphospholipid antibodies domain predicted neuropsychiatric damage(OR=3.0, CI95%1.2–7.6,p=0.015). A ROC analysis identified that a cut-off >24 in 2019-EULAR/ACR score could predict a trend for renal damage ($p=0.077$) with a lower renal survival (Kaplan-Meier curve) for patients above this limit ($p=0.034$). A multivariate logistic regression analysis revealed that 2019-EULAR/ACR score >24 at diagnosis(OR 4.583, 95%CI 1.052 – 19.962,p=0.043) was independently associated with renal damage. **Conclusions:** Specific domains in the 2019-EULAR/ACR criteria at diagnosis were associated with long-term organ-specific damage, particularly renal and neuropsychiatric harm. A 2019-EULAR/ACR score >24 at diagnosis predicted worse long-term renal survival.

Keywords: 2019-EULAR/ACR criteria. SLICC/ACR-Damage Index · Systemic lupus erythematosus.

1. INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica que cursa com acometimento de vários órgãos. Durante as últimas décadas, o prognóstico dos pacientes com LES tem melhorado. A maior sobrevida pode levar a um aumento do dano orgânico acumulado devido ao curso da doença e como consequência da terapia [1, 2].

Padrões variáveis de dano são observados em pacientes com LES em relação à etiologia e temporalidade. Estudos indicam que o dano precoce em até 5 anos do início da doença está mais associado à atividade do LES, enquanto que o dano tardio é majoritariamente uma consequência do uso crônico de corticoides [1, 3, 4]. Do mesmo modo, sistemas específicos demonstram vários padrões temporais de dano cumulativo. Dano musculoesquelético e ocular geralmente apresentam um aumento contínuo e rapidamente progressivo ao longo dos anos, enquanto que o dano em outros sistemas, como o renal, têm um aumento lento e gradual. Um padrão bimodal, progressivo nos primeiros anos, seguido de um platô associado a um novo aumento numa fase mais tardia, é observado para os danos cardiovascular e neuropsiquiátrico. [1, 3].

A identificação precoce de uma doença mais agressiva é de grande importância para garantir um tratamento imediato, um controle adequado das recaídas e a diminuição da dose dos corticoides, com a finalidade de prevenir danos irreversíveis aos órgãos [1, 3]. Nesse contexto, a obtenção de remissão clínica ou estado de baixa atividade de doença no lúpus dentro de 6 meses do início da doença foi associada a menor acúmulo de dano precoce [4].

Recentemente, os novos critérios classificatórios da European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR-2019) foram validados para o LES. A principal novidade dos novos critérios é que diferentes domínios da

doença são ponderados de acordo com a sensibilidade relativa e a especificidade para o diagnóstico de lúpus [5, 6].

Um estudo retrospectivo realizado em 27 centros reumatológicos brasileiros, que incluiu 670 pacientes com LES pediátrico sugeriu que a presença de domínios específicos dos critérios EULAR/ACR-2019, como o renal e o neuropsiquiátrico, estariam associados à maior dano geral na última consulta, avaliado pelo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR-Damage Index (SDI)*. A presença de domínio renal ou de domínio neuropsiquiátrico no início da doença foi associada a dano renal ou neuropsiquiátrico na última consulta, respectivamente. Notavelmente, uma pontuação > 25 no EULAR-ACR/2019 foi associada com maior dano geral e específico renal. Contudo, a média de duração de doença dos pacientes avaliados foi de 2,8 anos, o que não permite concluir sobre a capacidade dos critérios EULAR/ACR-2019 de predizer dano em longo prazo. [7, 8].

Um estudo recente com 100 pacientes com LES sugeriu que a pontuação total do EULAR/ACR-2019 ao diagnóstico poderia fornecer informação prognóstica sobre o dano renal em até 10 anos [9]. No entanto, a falta de dados sobre a duração da doença no grupo estudado dificulta uma conclusão definitiva sobre esses resultados, devido ao conhecido efeito deste fator no acúmulo de danos. Além disto, a contribuição de cada critério dentro dos diferentes domínios para o dano cumulativo de acordo com o SDI não foi avaliada, assim como também não foi explorada uma pontuação de corte para maior risco de dano a longo prazo [9].

Nesse sentido, *Whittall Garcia et al.* demonstraram que a pontuação total dos critérios EULAR/ACR-2019 ≥ 20 é um indicador de pior desfecho em curto prazo, particularmente em relação à atividade da doença nos primeiros 5 anos após o diagnóstico. No entanto, nenhuma correlação foi observada entre a pontuação total

do critério EULAR/ACR-2019 e dano precoce. É importante ressaltar que o mencionado trabalho não investigou a contribuição de cada domínio para dano orgânico específico nem para dano a longo prazo [10].

Portanto, o presente trabalho foi desenvolvido com o intuito de avaliar o papel dos critérios EULAR/ACR-2019 e seus domínios na predição de danos global e específicos a longo prazo em pacientes com LES.

2. OBJETIVOS

2.1. Primário

- Avaliar o papel da pontuação total dos critérios EULAR/ACR-2019 e seus domínios como preditores de danos cumulativo global e específicos a longo prazo na população de pacientes com LES.

2.2. Secundários

- Identificar um ponto de corte na pontuação total dos critérios EULAR/ACR-2019 capaz de prever dano cumulativo global e específico a longo prazo na população de pacientes com LES.
- Descrever a proporção de pacientes com LES com doença de longa duração que desenvolveram dano orgânico no ambulatório de LES do serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.
- Descrever os tipos mais frequentes de dano orgânico específico em pacientes com LES com doença de longa duração no ambulatório de LES do serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

Os dados foram analisados retrospectivamente, utilizando uma base de dados padronizada de prontuário eletrônico empregada na assistência de rotina ambulatorial de pacientes com diagnóstico de LES pelo critério EULAR/ACR-2019 e implementada no ano de 2000. Os pacientes foram seguidos em intervalos regulares de 1-6 meses no Ambulatório de LES do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, hospital universitário e centro de referência terciário.

A coleta de dados foi realizada desde março de 2019 até agosto de 2020. A extração manual dos dados dos prontuários médicos foi realizada por dois revisores independentes, ambos reumatologistas especialistas em LES. Os dados foram avaliados por um terceiro revisor com a finalidade de validar as informações e qualquer incongruência foi resolvida através de um consenso entre os revisores. Dados faltantes nos prontuários eletrônicos foram definidos como “missing data” e nenhuma adjudicação foi realizada.

Como critérios de inclusão foram utilizados os seguintes: idade ≥ 18 anos no diagnóstico, pontuação mínima para a classificação de LES segundo o critério EULAR/ACR-2019 no diagnóstico [5, 6] e doença de longa data definida como duração ≥ 8 anos desde o diagnóstico baseado em estudos prévios [9, 10, 11]. Pacientes sem dados completos e fidedignos no prontuário que permitissem o cálculo do escore do critério EULAR/ACR-2019 no início da doença e o cálculo de dano orgânico na última consulta, de acordo com o SDI, foram excluídos. Aqueles que passaram em primeira consulta no ambulatório do Hospital das Clínicas após 1 ano do diagnóstico da doença também foram excluídos [8].

Dados demográficos incluíram idade ao diagnóstico, duração de doença, etnia e gênero. Grupos étnicos foram classificados em caucasianos (pacientes com antepassados europeus), afro-latino-americanos (pacientes nascidos na América Latina com pelo menos um ancestral africano), asiáticos (pacientes com ancestrais asiáticos) e outros/desconhecidos [12].

Para cada paciente, a pontuação total dos critérios classificatórios EULAR/ACR-2019 foi calculada com base nas manifestações clínicas e laboratoriais presentes no momento do diagnóstico de LES e até um ano após. A presença de cada domínio e de cada critério isolado dentro dos domínios do EULAR/ACR-2019 na apresentação da doença também foram avaliados.

Foi utilizado o *SLE Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K)* como índice para mensuração de atividade de doença, calculado levando em consideração as manifestações presentes no momento da primeira avaliação e nas avaliações em até um ano após o diagnóstico [13]. A avaliação do dano cumulativo orgânico a longo prazo foi realizada através do SDI na última consulta [8]. Dano foi definido como uma deficiência irreversível que se desenvolve após o diagnóstico de LES e que persiste por pelo menos 6 meses, independentemente de ser relacionada à atividade de doença, tratamento ou doença intercorrente. Danos específicos de acordo com cada item do SDI também foram descritos. Dano renal foi definido como uma pontuação positiva pelo SDI (taxa de filtração glomerular estimada de <50%, proteinúria $\geq 3,5\text{g}/24\text{h}$ ou doença renal terminal, independente da necessidade de diálise ou transplante) [8].

3.2. Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o “*Statistical Package for the Social Sciences, version 13.0, 2008, Chicago*”. Os dados foram apresentados em números (porcentagens) para variáveis categóricas, e comparadas usando o teste de qui-quadrado de Pearson’s ou o teste de Fisher, conforme apropriado. A análise univariada foi realizada para comparar as frequências de dano orgânico geral e específico durante a evolução da doença, de acordo com a presença de domínios específicos do EULAR/ACR-2019 ao diagnóstico. Variáveis contínuas foram avaliadas em medianas (valor mínimo ao máximo) ou média \pm desvio padrão, e outras comparações entre os grupos foram conduzidas usando o teste de Mann-Whitney ou teste t de Student, conforme indicação mais apropriada. Os coeficientes de classificação de Spearman foram utilizados para correlações entre o SDI e a pontuação total do critério EULAR/ACR-2019. A correlação entre o a pontuação de atividade SLEDAI-2K ao diagnóstico e SDI na última visita foi avaliada. Realizamos uma Curva Característica de Operação do Receptor (ROC), selecionamos o ponto na curva mais próximo ao canto superior esquerdo, com o objetivo de obter a melhor pontuação de corte capaz de predizer dano renal e neuropsiquiátrico de acordo com as definições SDI. A estimativa da sobrevida renal livre de dano de nossos pacientes foi estudada utilizando o método de Kaplan-Meier. Análise de regressão multivariada foi realizada utilizando a presença de dano renal como variável dependente e os componentes do critério EULAR/ACR-2019 com um valor de $p < 0,2$ na análise univariada como variáveis independentes. Somente testes bicaudais foram utilizados. Significância estatística foi definida como um valor de p inferior a 0,05.

4. RESULTADOS

Quatrocentos e três pacientes consecutivos com diagnóstico de LES pelo critério EULAR/ACR-2019 foram seguidos regularmente no Ambulatório de LES. Cento e noventa e quatro pacientes foram excluídos: 72 devido à duração de doença menor que 8 anos e 122 devido à ausência de dados relevantes ou fidedignos para o cálculo da pontuação global dos critérios classificatórios ACR/EULAR-2019 na época do diagnóstico.

Duzentos e nove pacientes foram incluídos no estudo e a média de idade ao diagnóstico foi de 23 anos (18-56), com predomínio do sexo feminino (88%). A duração média de doença foi de 14 anos (8-25) e em relação à etnia a amostra foi constituída majoritariamente por caucasianos $n = 138$ (66%), enquanto que 46 (22%) eram afro-latino-americanos e 4 (2%) eram asiáticos (Tabela 1).

Dano orgânico ($SDI \geq 1$) foi observado em 116/209 (55%). Os danos mais frequentes foram o musculoesquelético 46/209 (22%), ocular 25/209 (12%), neuropsiquiátrico 22/209 (10%) e renal 19/209 (9%) (Tabela 1). Ressalta-se que pacientes com ($SDI \geq 1$, $n = 116$) e sem dano ($SDI = 0$, $n = 93$) foram similares quanto à mediana de duração de doença [14 (8–25) vs. 12.8 (8–25) anos, $p=0.090$] e idade ao diagnóstico [23 (18–55) vs. 23 (18–56) anos, $p=0.998$]. As frequências de morte foram semelhantes em ambos grupos (3% vs. 0%, $p = 0,255$).

A mediana da pontuação dos critérios EULAR/ACR-2019 ao diagnóstico da população dos pacientes com LES foi de 26 (10-42) e os domínios mais frequentes foram o musculoesquelético 177/209 (85%), seguido pelo muco-cutâneo 163/209 (78%) e baixos níveis de complemento (C3 e/ou C4) 160/209 (76%). A mediana do SLEDAI-2K no momento do diagnóstico foi 14 (2-34).

Nenhuma correlação foi observada entre as pontuações gerais dos critérios EULAR/ACR-2019 e a pontuação do SDI na última visita ($r = 0,007$, $p = 0,913$), nem

entre a pontuação geral do SLEDAI-2K ao diagnóstico e a pontuação SDI na última consulta ($r = 0,04$, $p = 0,567$). A presença ou ausência de domínios específicos do EULAR/ACR-2019 e de cada critério dentro dos domínios ao diagnóstico não demonstrou associação com a presença de dano geral ($SDI \geq 1$) na última consulta, exceto por uma tendência para uma maior frequência de alopecia não cicatricial em pacientes com LES sem danos (15% vs. 27%, $p = 0,057$) (Tabela 2).

A Tabela 3 mostra o valor preditivo de cada domínio do EULAR/ACR-2019 para dano orgânico específico. O domínio renal no diagnóstico foi significativamente associado à presença de dano renal na última consulta ($OR=3.6$, $95\%CI$ 1.2–10.4, $p=0.017$) e o domínio de anticorpos antifosfolípides foi significativamente associado ao dano neuropsiquiátrico ($OR=3.0$, $95\%CI$ 1.2–7.6, $p=0.015$) (Tabela 3).

A análise da curva ROC identificou que um corte >24 no score global do EULAR/ACR-2019 poderia prever dano renal [sensibilidade (68,4%) e especificidade (51,6%), AUC 0,623 (IC de 95% 0,501–0,7450, $p = 0,077$)] (Figura 1). Dois grupos de pacientes com LES foram avaliados através de uma análise de Kaplan-Meier baseado no score total no EULAR/ACR-2019 ao diagnóstico (≤ 24 e >24), e a sobrevida renal livre de dano foi significativamente menor no último grupo ($p = 0,034$) (Figura 2). Uma análise de regressão logística multivariada revelou que uma pontuação no score total do EULAR/ACR-2019 >24 foi uma variável independentemente associada a risco de dano renal (OR 4,583, IC 95% 1,052–19,962, $p = 0,043$) e raça caucasiana foi um fator de proteção (OR 0,195, IC 95% 0,0521–0,733, $p = 0,016$). C3 e C4 baixos (OR 3,826, IC de 95% 0,995–14,714, $p=0,051$) e a duração da doença (OR 1,063, IC 95% 0,958–1,18, $p = 0,251$) não foram significativamente associados com dano renal no modelo. Nenhuma diferença foi observada entre os dois grupos (score EULAR/ACR-2019 no diagnóstico ≤ 24 e > 24) para danos neuropsiquiátricos ($p > 0,05$).

Tabela 1. Características demográficas e dano orgânico específico de acordo com o *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR-Damage Index (SDI)* em 209 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).

	Pacientes com LES n=209
Sexo Feminino	185 (88)
Duração da doença, anos	14 (8 – 25)
Etnia	
Caucasianos	138 (66)
Afro-Latino-americanos	46 (22)
Asiáticos	4 (2)
Outros/desconhecidos	21 (10)
Idade ao diagnóstico, anos	28 (18-56)
Pacientes com dano global (SDI≥1) última avaliação	116 (55)
Dano orgânico específico	
Musculoesquelético	46 (22)
Ocular	25 (12)
Neuropsiquiátrico	22 (10)
Renal	19 (9)
Diabetes	14 (7)
Cardiovascular	10 (5)
Cutâneo	9 (4)
Falência ovariana prematura	6 (3)
Gastrointestinal	5 (2)
Vascular periférico	5 (2)
Pulmonar	3 (1)
Neoplasia	3 (1)
Danos mais frequentes	
Necrose avascular	23 (11)
Osteoporose com fratura vertebral	18 (9)
Alteração retiniana ou atrofia óptica	16 (8)

Os dados são expressos como n (%) ou mediana (25% - 75%).

Tabela 2. Comparação das variáveis dos critérios EULAR/ACR-2019 para Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) ao diagnóstico em pacientes com e sem dano (SDI \geq 1) na última consulta

Variáveis dos critérios EULAR/ACR-2019 ao diagnóstico	Com dano SDI* \geq1 (n=116)	Sem dano SDI=0 (n=93)	p
<i>Critérios clínicos e imunológicos</i>			
Constitucional	20 (17)	18 (19)	0,721
Febre	20 (17)	18 (19)	0,721
Hematológico	58 (50)	46 (49)	1,000
Leucopenia	33 (28)	30 (32)	0,649
Trombocitopenia	28 (24)	14 (15)	0,119
Hemólise autoimune	15 (13)	14 (15)	0,690
Neuropsiquiátrico	13 (11)	6 (6)	0,333
Delirium	0 (0)	0 (0)	1,000
Psicose	2 (2)	2 (2)	1,000
Convulsão	12 (10)	4 (4)	0,121
Mucocutâneo	89 (77)	74 (80)	0,737
Alopecia não cicatricial	18 (15)	25 (27)	0,057
Úlceras orais	32 (28)	25 (27)	1,000
Lúpus cutâneo subagudo ou discoide	16 (14)	9 (10)	0,398
Lúpus cutâneo agudo	72 (62)	60 (64)	0,773
Seroso	33 (28)	23 (25)	0,637
Derrame pleural ou pericárdico	26 (22)	20 (21)	1,000
Pericardite Aguda	9 (8)	8 (9)	1,000
Musculoesquelético	98 (84)	79 (85)	1,000
Envolvimento articular	98 (84)	79 (85)	1,000
Renal	51 (44)	46 (49)	0,485
Proteinúria $>0,5$ g/24h	50 (43)	46 (49)	0,403
Nefrite lúpica classe II ou V	10 (9)	7 (7)	0,805
Nefrite lúpica classe III ou IV	14 (12)	5 (5)	0,144
<i>Critério imunológico</i>			
Anticorpos específicos do LES^a	83 (71)	70 (75)	0,637
Anticorpo Anti-dsDNA	60 (52)	57 (61)	0,207
Anticorpo Anti-Sm	46 (40)	36 (39)	1,000
Proteínas do complemento reduzidas	87 (75)	73 (78)	0,623
C3 baixo ou C4 baixo n=208	87 (76)	73 (78)	0,741
C3 baixo e C4 baixo n=208	65 (56)	47 (50)	0,404
Anticorpos antifosfolípides^b	28 (24)	22 (24)	1,000
Anticorpos anticardiolipina	19 (16)	15 (16)	1,000
Anticoagulante lúpico	12 (10)	11 (12)	0,825
Anticorpos Anti- β 2GP1 n=80	6 (12)	2 (7)	0,703

Os dados são expressos como n (%) e mediana (valores mínimos e máximos)

EULAR/ACR-2019 – 2019 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology Classification Criteria

SDI - Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR-Damage Index

aAnti-dsDNA ou Anti-Sm

bAnticardiolipina IgG > 40GPL ou Anti- β 2GP1 > 40GPL ou Anticoagulante lúpico

Tabela 3. Risco de dano orgânico específico de acordo com os domínios clínicos/imunológicos do EULAR/ACR-2019 em 209 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)

Dano órgão-específico			
Domínios EULAR/ACR-2019	OR	95% IC	P
Dano renal			
Renal	3,6096	1,2498 – 10,4252	0,017*
Anti-dsDNA ou Anti-Sm	2,0633	0,5776 – 7,3709	0,265
C3 baixo ou C4 baixo	1,6552	0,4613 – 5,9393	0,440
C3 baixo e C4 baixo	2,4863	0,9406 – 6,5722	0,066
Biópsia renal nefrite lúpica classe II ou V	0,6042	0,0756 – 4,8253	0,635
Biópsia renal nefrite lúpica classe III ou IV	2,0391	0,5365 – 7,7501	0,296
Proteinúria	0,7740	0,4475 – 1,3389	0,359
Dano neuropsiquiátrico			
Neuropsiquiátrico	2,5481	0,7636 – 8,5034	0,128
Anticorpos Antifosfolípides	3,0625	1,233 – 7,6014	0,015*
Dano na pele			
Mucocutâneo	5,7184	0,3266 – 100,1229	0,233
Dano pericárdico			
Seroso	0,8997	0,0361 – 22,4099	0,949
Dano musculoesquelético			
Musculoesquelético	1,6279	0,5893 – 4,4972	0,347

OR - odds ratio, IC – intervalo de confiança

EULAR/ACR-2019 – 2019 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology Classification Criteria

*p<0.05

Figura 1. Curva Característica de Operação do Receptor (ROC) para determinar o melhor ponto de corte da pontuação global dos critérios EULAR/ACR-2019 para prever dano renal de acordo com o *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR-Damage Index*

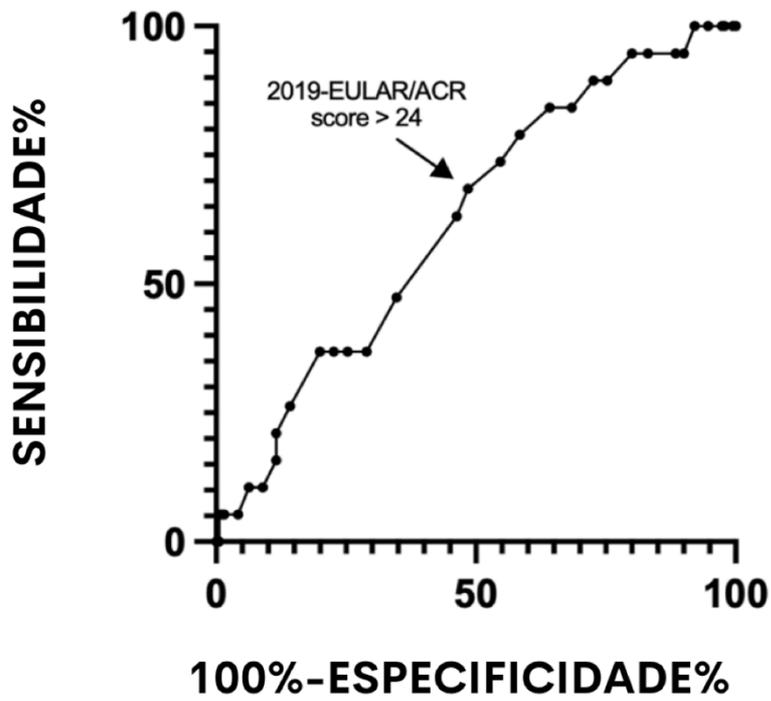
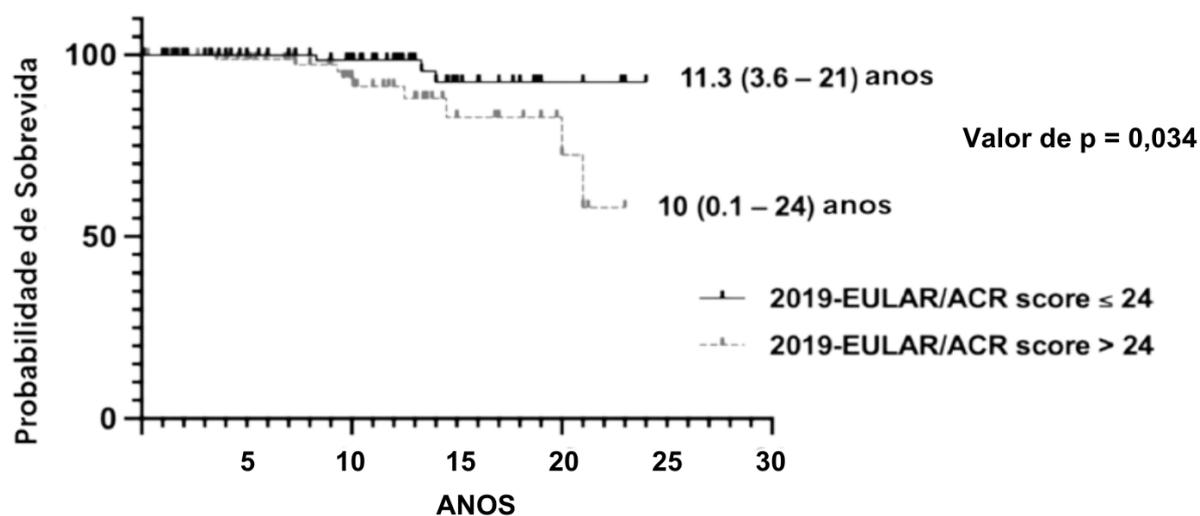


Figura 2. Sobrevida livre de dano renal de acordo à pontuação (≤ 24 vs. >24) ao diagnóstico no 2019 *European League Against Rheumatism American College of Rheumatology* (EULAR/ACR-2019)



Número de pacientes em risco	104	104	98	47	15	2	0	2019-EULAR/ACR score ≤ 24
	105	105	94	40	13	0	0	2019-EULAR/ACR score > 24

5. DISCUSSÃO

Até onde sabemos, este foi o primeiro estudo a demonstrar que domínios específicos dos critérios de classificação EULAR/ACR-2019 no momento do diagnóstico foram preditores de dano a longo prazo, particularmente dano renal e neuropsiquiátrico. Os resultados indicam que uma pontuação EULAR/ACR-2019 >24 ao diagnóstico pode ajudar a discriminar pacientes com LES com pior sobrevida renal.

Uma das principais vantagens do presente estudo foi o uso de prontuários eletrônicos padronizados em um centro único, resultando em dados mais homogêneos. Além disso, o acompanhamento de longo prazo com uma mediana de duração de doença de 14 anos foi um parâmetro essencial para avaliar o dano, uma vez que há uma associação bem conhecida entre duração de doença e dano orgânico [14].

É importante ressaltar que a duração da doença foi comparável entre os grupos com e sem dano, uma característica essencial para minimizar o efeito desta importante variável de confusão. Além disso, o equilíbrio deste parâmetro foi confirmado na análise multivariada que revelou que a duração da doença não teve uma influência relevante nos resultados observados no presente trabalho. No entanto, uma limitação do nosso estudo foi o desenho retrospectivo, o que resultou na exclusão de 122 pacientes devido à falta de dados, o que pode prejudicar a generalização de nossos resultados. Outro fator limitante foi a ausência de dados sobre o histórico de tratamento destes pacientes, principalmente no que se refere à dose cumulativa de corticoides.

Optamos por incluir pacientes com LES com pelo menos 8 anos de doença com base em dados anteriores do Euro-Lupus Nephritis Trial [11], que estabeleceu um corte de acompanhamento de 7 anos para analisar marcadores de desfecho renal a longo prazo em pacientes com lúpus e nefrite. Ressalta-se que um estudo recente

[10] projetado para avaliar a capacidade da pontuação total dos critérios classificatórios EULAR/ACR-2019 em prever a gravidade da doença não encontrou correlação entre a pontuação total no diagnóstico e a presença de dano 5 anos após o início da doença, sugerindo que este período é muito curto para avaliar o acúmulo de danos.

Confirmamos e ampliamos os resultados de um trabalho prévio no qual a pontuação total no EULAR/ACR-2019 ao diagnóstico foi um preditor de dano renal a longo prazo [9] e demonstramos que o envolvimento renal ao diagnóstico é um forte preditor de dano futuro deste órgão. Da mesma forma, em uma coorte multiétnica, multinacional latino-americana de pacientes com nefrite lúpica, uma pontuação mais elevada no domínio renal do SLEDAI foi preditor de dano renal (HR 2.0) [15], embora nós não tenhamos observado uma correlação entre a pontuação geral do SLEDAI2K ao diagnóstico e o SDI na última consulta no presente trabalho. Além disso, a presença do domínio de anticorpos antifosfolípides no EULAR/ACR-2019 foi preditor de dano neuropsiquiátrico. De fato, os anticorpos antifosfolípides já foram previamente apontados como fatores preditores independentes de dano neuropsiquiátrico e de acidente vascular encefálico em outras coortes de pacientes com LES [16, 17].

Também fornecemos evidências de que a presença de uma pontuação >24 no EULAR/ACR-2019 poderia ser preditor de uma pior sobrevida renal a longo prazo em pacientes com LES. É provável que este elevado ponto de corte esteja influenciado principalmente, mas não isoladamente, pelo maior peso do domínio renal no score do EULAR/ACR-2019 no momento do diagnóstico. Reforçando nosso achado, um estudo de curto prazo em pacientes com diagnóstico recente de LES indicou que uma pontuação geral de ≥ 20 foi associada com maior atividade lúpica, menor probabilidade de remissão e maior necessidade de terapia imunossupressora [10]. Alternativamente,

o dano renal pode estar altamente associado à presença de critério renal no momento do diagnóstico. Em uma coorte de pacientes classificados como LES segundo os critérios classificatórios da American College of Rheumatology-1982/1997 (ACR-1982/1997), pacientes que não satisfizeram a pontuação mínima para classificação de LES segundo os novos critérios classificatórios EULAR/ACR-2019 acumularam menos dano, reforçando que pontuações mais elevadas permitem a identificação de um subgrupo mais grave de pacientes com lúpus [18].

O sistema musculoesquelético foi o dano mais comum em nossa coorte, seguido pelo dano ocular e neuropsiquiátrico. Essas frequências foram semelhantes aos achados de *Gladman et al.* em pacientes com LES com doença de longa data [1]. Curiosamente, uma maior prevalência de dano renal (9%) foi observada em nossa coorte em comparação com a de Gladman et al. (5%). Isso pode ser explicado por diferenças étnicas, uma vez que 22% de nossa coorte era composta por afro-latino-americanos, enquanto apenas 7% dos pacientes com LES eram negros no estudo mencionado. Reforçando esta hipótese, a raça caucasiana foi um fator de proteção para dano renal no presente estudo.

Semelhante ao reportado por *Whittall Garcia et al.*, não observamos nenhuma correlação entre a pontuação total no EULAR/ACR-2019 ao diagnóstico e a pontuação geral de dano tardio (~14 anos) na nossa população. Isto pode estar relacionado à influência de outros fatores importantes no acúmulo de dano tardio, incluindo terapia com glicocorticoides, idade, fatores de risco cardiovascular e menopausa [10].

Mais recentemente, um estudo chinês com 542 pacientes com diagnóstico de LES avaliou a correlação entre a pontuação cumulativa do critério classificatório EULAR/ACR-2019 na última consulta com o dano orgânico pelo SDI na última avaliação. Nesse estudo, aqueles pacientes com pontuação cumulativa ≥ 20 no

EULAR/ACR-2019 na última consulta tiveram uma pontuação de dano total pelo SDI significativamente superior quando comparado com o grupo de pacientes com pontuação cumulativa <20. O grupo de pacientes com pontuação cumulativa do EULAR/ACR-2019 ≥ 20 também apresentou maior dano renal, cardiovascular, dermatológico e gonadal [19]. Embora este estudo sugira que a pontuação cumulativa no critério classificatório EULAR/ACR-2019 na última consulta possa ter uma melhor correlação ao dano orgânico total e específico dos pacientes lúpicos do que a pontuação EULAR/ACR-2019 nas primeiras consultas, é importante notar que a utilização do critério classificatório cumulativo perde valor prático como possível ferramenta para a identificação precoce de pacientes com maior risco de dano orgânico no futuro, antes do estabelecimento de lesão irreversível. O estudo de *Mok et al.* analisou também a correlação entre a pontuação no EULAR/ACR-2019 nas primeiras duas consultas dos 251 pacientes com seguimento maior do que 10 anos e o dano pelo SDI na última consulta. De forma similar ao nosso estudo, houve uma tendência de maior dano renal na última consulta em aqueles com pontuação total ≥ 20 nos critérios classificatórios EULAR/ACR-2019 ao diagnóstico.

6. CONCLUSÕES

Em conclusão, o equilíbrio na duração da doença nos grupos de pacientes com e sem dano forneceram uma oportunidade única para demonstrarmos que domínios específicos dos novos critérios classificatórios EULAR/ACR-2019 no momento do diagnóstico são preditores de lesão tardia órgão-específica, particularmente dano renal e neuropsiquiátrico. Identificamos ainda que uma pontuação total no EULAR/ACR-2019 >24 ao diagnóstico previu pior sobrevida renal a longo prazo.

7. REFERÊNCIAS

1. Gladman DD *et al.* (2003) Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 30(9):1955-1959. <https://doi.org/10.1191/0961203306lu2302oa>
2. Tselios K *et al.* (2019) All-cause, cause-specific and age-specific standardised mortality ratios of patients with systemic lupus erythematosus in Ontario, Canada over 43 years (1971-2013). *Ann Rheum Dis* 78(6):802-806. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214802>
3. Prasad R *et al.* (2006) Anti-dsDNA and anti-Sm antibodies do not predict damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 15(5):285-91. <https://doi.org/10.1191/0961203306lu2302oa>
4. Floris, A *et al.* (2020) Treatment Target in Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus: The Association of Lupus Low Disease Activity State and Remission With Lower Accrual of Early Damage. *Arthritis care & research* 72(12), 1794-1799. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/acr.24086>
5. Aringer M *et al.* (2019) 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 78: 1151-1159. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214819>
6. Aringer M (2019) EULAR/ACR classification criteria for SLE. *Semin Arthritis Rheum* 49(3S):S14-S17. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.09.009>
7. Pitta A *et al* (2021) The new 2019-EULAR/ACR classification criteria specific domains at diagnosis can predict damage accrual in 670 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 30(14):2286-2291. <https://doi.org/10.1177/09612033211054397>

8. Gladman D *et al.* (1996) The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 39: 363-369. <https://doi.org/10.1002/art.1780390303>
9. Carneiro AC *et al.* (2020) Comparison of Three Classification Criteria Sets for Systemic Lupus Erythematosus: A Study Looking at Links to Outcome and Mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 72(11):1611-1614. <https://doi.org/10.1002/acr.24061>
10. Whittall Garcia LP *et al.* (2021) New EULAR/ACR 2019 SLE Classification Criteria: defining ominousness in SLE. *Ann Rheum Dis Epub ahead of print.* <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218670>
11. Dall'Era M *et al.* (2015) Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol* 67(5):1305-13. <https://doi.org/10.1002/art.39026>
12. Gomes RC *et al.* (2016) Features of 847 Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients in Three Age Groups at Diagnosis: A Brazilian Multicenter Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68(11):1736-1741. <https://doi.org/10.1002/acr.22881>.
13. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB (2002) Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 29(2):288-291.
14. Liu W *et al.* (2015) A retrospective analysis of kidney function and risk factors by Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation in elderly Chinese patients. *Ren Fail* 37(8):1323-1328. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1068513>

15. Reátegui-Sokolova C *et al.* (2020) Predictors of renal damage in systemic lupus erythematosus patients: data from a multiethnic, multinational Latin American lupus cohort (GLADEL). *RMD Open* 6(3):e001299. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001299>
16. Mikdashi J, Handwerker B (2004) Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)* 43(12):1555-1560. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh384>
17. Taraborelli M *et al.* (2017) Organ damage accrual and distribution in systemic lupus erythematosus patients followed-up for more than 10 years. *Lupus* 26(11):1197-1204. <https://doi.org/10.1177/0961203317693096>
18. Ugarte-Gil *et al.* (2020). Patients Who Do Not Fulfill the 2019 EULAR/ACR Criteria for Systemic Lupus Erythematosus Accrue Less Damage. *Arthritis Care & Research*. 73. <https://doi.org/10.1002/acr.24213>
19. Mok CC *et al.* (2023). Relationship between the EULAR/ACR classification criteria and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 32(3):424-430. <https://doi.org/10.1177/09612033231153791>

8. ANEXOS

SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*)¹³

Escore	Item
8	Convulsão – início recente Excluir outras causas, tais como distúrbios metabólicos, infecções ou medicamentos.
8	Psicose – distúrbio na percepção da realidade, incluindo alucinações, delírios, incoerências, perda de associações, pensamento não lógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluir outras causas, tais como uremia ou medicações
8	Síndrome cerebral orgânica – alteração da função mental, com prejuízo na orientação, memória ou outras funções intelectuais, com rápido surgimento e flutuações, incapacidade de sustentar a atenção, somado a pelo menos dois dos seguintes achados: distúrbio da percepção, diálogo incoerente, insônia, sonolência e aumento ou diminuição da atividade psicomotora. Excluir outras causas, tais como distúrbios metabólicos, infecções ou medicamentos
8	Visual – alterações no fundo do olho, como corpos citoides, hemorragias retinianas, exsudatos ou hemorragias na coróide ou nervo óptico. Excluir outras causas, tais como hipertensão, infecções ou medicamentos.
8	Nervos cranianos – surgimento de neuropatia sensitiva ou motora dos nervos cranianos.
8	Cefaleia lúpica – persistente e grave, enxaquecosa, com pouca resposta a analgésicos opioides.
8	AVC – evento de início recente e não relacionado com aterosclerose ou hipertensão.
8	Vasculite – ulceração, gangrena, nódulo, infarto periungueal, hemorragias puntiformes, biópsia ou arteriografia compatíveis com vasculite.
4	Artrite – duas articulações ou mais com sinais flogísticos.
4	Miosite – fraqueza ou dor muscular proximal com elevação de creatinofosfoquinase ou aldolase, ou eletroneuromiografia compatível com miosite ou biópsia com infiltrado inflamatório em fibra muscular.
4	Cilindros – hemáticos ou granulosos.
4	Hematuria – mais de 5 hemácias/campo de grande aumento. Excluir cálculos, infecções ou outras causas.
4	Proteinúria – acima de 0,5 g/24h.
4	Piúria – mais de 5 leucócitos/campo de grande aumento. Excluir infecção.
2	Rash malar novo.
2	Alopecia – perda de cabelo anormal, difusa ou localizada.
2	Membranas mucosas – ulcerações nasais ou orais.
2	Pleurite – dor pleurítica com atrito pleural, ou derrame pleural ou espessamento pleural.
2	Pericardite – dor compatível com pericardite somada a pelo um dos seguintes achados: atrito pericárdico, derrame pericárdico, eletrocardiograma ou ecocardiograma compatíveis com pericardite.
2	Baixos complementos – diminuição do CH50, C3 ou C4 abaixo do limite da normalidade, de acordo com os valores de referência do exame.
2	Anti-DNA nativo – aumento acima do valor considerado normal para este exame.
1	Febre (temperatura axilar acima de 38° C). Excluir infecções.
1	Trombocitopenia (menos de 100.000 plaquetas/mm ³). Excluir outras causa, tais como medicamentos.
1	Leucopenia (menos de 3.000 leucócitos/mm ³). Excluir outras causas, tais como medicamentos.
TOTAL	

Observação: O resultado dos exames laboratoriais deve ter sido obtido em cerca de 10 dias da avaliação clínica do paciente. As definições de atividade da doença são classificadas da seguinte forma: LES inativo: 0; Atividade leve: 1-5; Atividade moderada: 6-10; Atividade alta: 11-19; e Atividade muito alta: 20 ou mais.

SLICC/ACR-DI (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus*)⁸

Item	Descrição	Pontuação
Ocular (qualquer olho, por avaliação clínica)	Qualquer catarata já ocorrida	1
	Alteração retiniana ou atrofia óptica	1
Neuropsiquiátrico	Comprometimento cognitivo (e.g., déficit de memória, dificuldade com cálculo, pouca concentração, dificuldade na linguagem falada ou escrita, nível de desempenho comprometido) ou psicose maior	1
	Convulsões que requerem terapia por 6 meses	1
	Acidente vascular cerebral já ocorrido (pontue 2 se >1)	1 (2)
	Neuropatia craniana ou periférica (excluindo óptica)	1
	Mielite transversa	1
Renal	Taxa de filtração glomerular estimada ou medida <50%	1
	Proteinúria \geq 3,5 g/24 horas	1
	Doença renal terminal (independentemente de diálise ou transplante)	3
Pulmonar	Hipertensão pulmonar (ventrículo direito proeminente ou hiperfonese de P2)	1
	Fibrose pulmonar (física e radiográfica)	1
	Pulmão encolhido (radiografia)	1
	Fibrose pleural (radiografia)	1
	Infarto pulmonar (radiografia)	1
Cardiovascular	Angina ou cirurgia de ponte de safena	1
	Infarto do miocárdio já ocorrido (pontue 2 se >1)	1 (2)
	Cardiomiopatia (disfunção ventricular)	1
	Doença valvar (sopro sistólico ou diastólico >3/6)	1
	Pericardite por 6 meses, ou pericardiectomia	1

Item	Descrição	Pontuação
Vascular Periférico	Claudicação por 6 meses	1
	Perda de tecido menor (espaço pulpar)	1
	Perda significativa de tecido já ocorrida (e.g., perda de dedo ou membro) (pontue 2 se >1 local)	1 (2)
	Trombose venosa com inchaço, ulceração, ou estase venosa	1
Gastrointestinal	Infarto ou ressecção de intestino abaixo do duodeno, baço, fígado, ou vesícula biliar já ocorridos, por qualquer causa (pontue 2 se >1 local)	1 (2)
	Insuficiência mesentérica	1
	Peritonite crônica	1
	Estenose ou cirurgia do trato gastrointestinal superior já ocorrida	1
Musculoesquelético	Atrofia ou fraqueza muscular	1
	Artrite deformante ou erosiva (incluindo deformidades redutíveis, excluindo necrose avascular)	1
	Osteoporose com fratura ou colapso vertebral (excluindo necrose avascular)	1
	Necrose avascular (pontue 2 se >1)	1 (2)
	Osteomielite	1
Pele	Alopecia crônica cicatrizante	1
	Cicatrização extensa ou panniculum além do couro cabeludo e espaço pulpar	1
	Úlcera de pele (excluindo trombose) por >6 meses	1
	Insuficiência gonadal prematura	1
	Diabetes (independentemente do tratamento)	1
	Malignidade (exclui displasia) (pontue 2 se > 1 local)	1 (2)

Nota: Dano (mudança irreversível, não relacionada à inflamação ativa) ocorrido desde o início do lúpus, constatado por avaliação clínica e presente por pelo menos 6 meses, a menos que indicado de outra forma. Episódios repetidos devem ocorrer pelo menos 6 meses após o último para pontuar 2. A mesma lesão não pode ser pontuada duas vezes.

**Critérios Classificatórios EULAR/ACR-2019 para Lúpus Eritematoso Sistêmico
(European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology
Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus)^{5,6}**

Condição necessária: FAN \geq 1:80.

Não pontuar o critério caso de existir uma explicação mais provável do que LES

A ocorrência de um critério em pelo menos uma ocasião é suficiente

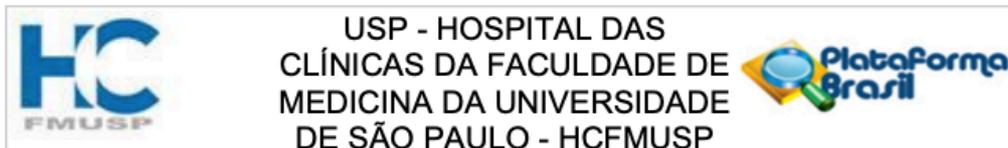
A classificação para LES requer pelo menos um critério clínico e pontuação \geq 10

Os critérios não precisam ocorrer simultaneamente

Dentro de cada domínio, apenas o critério com maior pontuação deve ser considerado

Domínios e Critérios Clínicos	Peso	Domínios e Critérios Imunológicos	Peso
Constitucional		Anticorpos antifosfolípidos	
Febre	2	Anticorpos anticardiolipina OU	
		Anticorpos anti-beta2GPI OU	
Hematológico		Anticoagulante lúpico	2
Leucopenia	3	Proteínas do complemento	
Trombocitopenia	4	C3 baixo OU C4 baixo	3
Hemólise autoimune	4	C3 baixo E C4 baixo	4
Neuropsiquiátrico		Anticorpos específicos do LES	
Delirium	2	Anticorpo anti-DNA OU	
Psicose	3	Anticorpo anti-Smith	6
Convulsão	5		
Mucocutâneo			
Alopécia não cicatricial	2		
Úlceras orais	2		
Lupus cutâneo subagudo OU discoide	4		
Lupus cutâneo agudo	6		
Seroso			
Derrame pleural ou pericárdico	5		
Pericardite aguda	6		
Musculoesquelético			
Envolvimento articular	6		
Renal			
Proteinúria maior que 0,5g/24h	4		
Biópsia renal com nefrite Classe II ou V	8		
Biópsia renal com nefrite Classe III ou IV	10		

aCL: Anticorpos anticardiolipina; antiB2GPI: Anticorpos anti-beta2 glicoproteína 1; LAC: Anticoagulante lúpico



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA RELEVÂNCIA DOS NÍVEIS SANGUÍNEOS DE DROGAS UTILIZADAS EM DOENÇAS AUTOIMUNES REUMATOLÓGICAS NO ACOMPANHAMENTO DA SEGURANÇA/EFICÁCIA DA TERAPIA, ATIVIDADE DE DOENÇA E ADERÊNCIA À TERAPÊUTICA

Pesquisador: ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA

Área Temática:

Versão: 9

CAAE: 39705014.6.0000.0068

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

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.950.700

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda ao Protocolo "AVALIAÇÃO DA RELEVÂNCIA DOS NÍVEIS SANGUÍNEOS DE DROGAS UTILIZADAS EM DOENÇAS AUTOIMUNES REUMATOLÓGICAS NO ACOMPANHAMENTO DA SEGURANÇA/EFICÁCIA DA TERAPIA, ATIVIDADE DE DOENÇA E ADERÊNCIA À TERAPÊUTICA". Os pesquisadores solicitaram a inclusão de dois subprojetos retrospectivos dentro da linha do projeto principal. Não haverá mudanças no TCLE e não apresentam riscos para o sujeito da pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos do estudo não serão alterados com esta emenda.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os subprojetos não geram riscos para o sujeito da pesquisa.

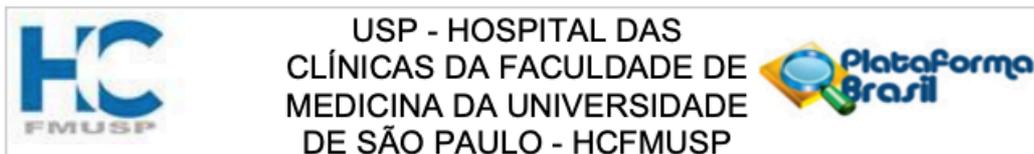
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda adequada ao projeto principal.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não houve alteração de TCLE

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



Continuação do Parecer: 3.950.700

Recomendações:

Recomendamos sua aprovação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

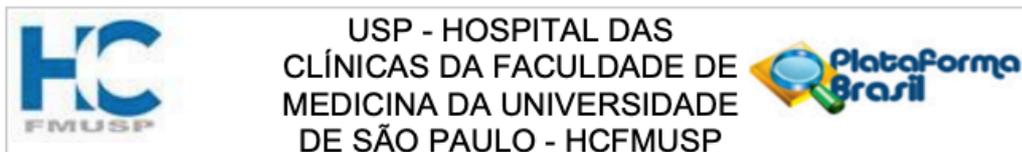
Aprovados. Sub-projeto "Comparações de dois critérios de classificação para lupus eritematoso sistêmico em adultos" - Aluno - Carlos Emilio Insfrán Echauri e Sub-projeto "Comparações de dois critérios de classificação para lupus eritematoso sistêmico em adultos" - Aluna - Ana Claudia Grunspun Pitta Ramalho.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_152310_1_E8.pdf	17/03/2020 16:56:22		Aceito
Outros	PROJETO_LES_JUVENIL.doc	17/03/2020 16:48:16	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	PROJETO_LES_adulto.doc	17/03/2020 16:47:49	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	CARTA_ADENDO_CRITERIOS_LES_21_02_2020.pdf	09/03/2020 12:30:26	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	FORMULARIO_EMENDA_21_02_2020.pdf	09/03/2020 12:25:53	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Saudavel_saliva.pdf	12/06/2019 15:34:20	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	Carta_adendo_Saliva_Saudavel_05_06_2019.pdf	12/06/2019 15:09:38	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CONSENTIMENTO_INFORMADO_CYCLONES.pdf	17/04/2019 10:34:56	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	CARTA_CYCLONES.pdf	17/04/2019 10:33:58	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	FORMULARIO_DE_EMENDA_6.pdf	17/04/2019	ELOISA SILVA	Aceito

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



Continuação do Parecer: 3.950.700

Outros	FORMULARIO_DE_EMENDA_6.pdf	10:33:27	DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	Carta_Justificativa_02_05_18.pdf	07/05/2018 16:37:30	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Outros	Formulario_Emenda_02_05_18.pdf	07/05/2018 16:36:45	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_anti_DNAseI_na_SSp_saliva_02_05_18.docx	07/05/2018 16:35:43	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Saliva_02_05_18.docx	07/05/2018 16:34:43	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRostoAssinada_2a_emenda.pdf	27/01/2017 17:30:13	ELOISA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 02 de Abril de 2020

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

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