

Beatriz Garcia de Carvalho

Análise do comprimento dos telômeros em participantes com lúpus eritematoso sistêmico
considerando o estado nutricional: abordagem genética e clínica

(Versão corrigida. Resolução CoPGr nº6018, de 08 de outubro de 2025. A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP).

São Paulo

2025

Beatriz Garcia de Carvalho

Análise do comprimento dos telômeros em participantes com lúpus eritematoso sistêmico
considerando o estado nutricional: abordagem genética e clínica

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

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético.

Orientadora: Profa. Dra. Carolina Nicoletti Ferreira Fino

(Versão corrigida. Resolução CoPGr nº6018, de 08 de outubro de 2025. A versão
original está disponível na Biblioteca FMUSP).

São Paulo
2025

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Carvalho, Beatriz Garcia de

Análise do comprimento dos telômeros em participantes com lúpus eritematoso sistêmico considerando o estado nutricional : abordagem genética e clínica / Beatriz Garcia de Carvalho; Carolina Nicoletti Ferreira Fino, orientador. -- São Paulo, 2025.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2025.

1.Lúpus eritematoso sistêmico 2.Inflamação 3.Doença autoimune 4.Telômeros 5.Senescência celular 6.Instabilidade genômica 7.Doença cardiovascular 8.Metabolismo I.Fino, Carolina Nicoletti Ferreira, orient. II.Título

USP/FM/DBD-375/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Beatriz Garcia de Carvalho

Análise do comprimento dos telômeros em participantes com lúpus eritematoso sistêmico considerando o estado nutricional: abordagem genética e clínica

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

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Prof. Dr.

Instituição:

Julgamento:

Dedico este trabalho aos meus pais, Kerley e Carolina, que com sua fé silenciosa, me deram forças para voar e sonhar. Ao meu amor, Samuel, meu companheiro, meu abrigo e luz, que transforma cada dia em esperança e paz.

AGRADECIMENTOS

Realizar pesquisa no Brasil é uma arte feita por mãos firmes e corações perseverantes, que jamais caminham sozinhos. Nestes dois anos de trajetória, tive a sorte de contar com o amor, o incentivo e o apoio de pessoas que deixaram marcas profundas e eternas na minha vida.

Antes de tudo, agradeço a Deus, fonte de toda sabedoria e força, por ter me sustentado em cada passo desta jornada. Foi Ele quem iluminou meus caminhos nos momentos de incerteza, renovou minhas forças quando elas pareciam se esgotar e colocou as pessoas certas ao meu lado no tempo exato. Sem Sua presença constante e Seu cuidado amoroso, nada disso teria sido possível.

Agradeço profundamente aos meus pais, por terem me possibilitado chegar até aqui, por terem me proporcionado todas as condições para ser quem sempre desejei ser, e mesmo sem compreender todas as complexidades do meu trabalho, nunca deixaram de me apoiar incondicionalmente. Foram eles que me deram a base sólida para enfrentar as tempestades e o porto seguro nos momentos de dúvida e cansaço. Com seu amor e incentivo constante, me ensinaram a sonhar alto e me deram asas para voar. Foram, ao mesmo tempo, minha base firme e o vento que impulsionou minhas asas. A cada desafio, por mais difícil que fosse, encontrei neles forças silenciosas que me fizeram seguir em frente. Sem o apoio constante deles, esta jornada não teria sido possível.

Ao meu companheiro de vida, Samuel, um agradecimento repleto de gratidão e emoção. Sou eternamente grata pelo seu amor, sua força e por todo o apoio incondicional, por acolher minhas imperfeições com um sorriso, por estar sempre na primeira fila aplaudindo minhas conquistas, pela compreensão nas minhas ausências e pelo seu exemplo de amor, fé, trabalho e sabedoria. Você suportou comigo os momentos de fragilidade, as angústias e os dias mais difíceis. Com paciência e carinho, me levantou quando eu fraquejava, me encorajou a continuar mesmo quando eu duvidava de mim mesma. Secou minhas lágrimas, estendeu a mão nas quedas e foi o alicerce que me manteve firme quando pensei em desistir. Você foi luz nos meus dias escuros, tornou os momentos pesados suportáveis e acreditou em mim até quando eu mesma duvidava.

A meu irmão Pedro, deixo meu agradecimento especial. Mesmo nos momentos em que a distância ou a rotina nos afastaram, sua presença sempre foi um porto de apoio e carinho. Obrigada por ser uma companhia constante, por acreditar em mim e por celebrar cada pequena

vitória ao meu lado. Seu jeito único e seu amor fraterno foram luz e conforto em muitos dias desta jornada.

A minha orientadora Carol, que foi muito mais do que uma guia acadêmica, foi uma verdadeira mãe nesta caminhada. Com sabedoria, dedicação e sensibilidade, ofereceu apoio constante e direcionamento claro, confiando em mim mesmo nos momentos em que eu duvidava. Sem ela, este trabalho jamais teria ganhado forma. É uma honra e um privilégio trabalhar e aprender todos os dias com uma mulher tão brilhante, generosa e inspiradora, que vibrou com cada vitória e me acalmou nas tempestades.

Aos colegas de laboratório Amanda, Jhulia, Letícia e Lucas, agradeço pelo acolhimento e pela parceria. Mesmo com nossas diferenças e desafios, formamos um time unido que superou obstáculos e conquistou resultados importantes. A amizade que construímos é um dos maiores presentes que levo desta jornada.

Às minhas pacientes e voluntárias, deixo minha profunda gratidão. Sem a generosidade delas, o compromisso e a esperança que oferecem em cada gesto, esta pesquisa não teria sentido nem existência. Elas nos tornam, como pesquisadores, responsáveis eternos pelo cuidado e respeito que despertamos em suas vidas.

Ao Laboratório de Medicina e Estilo de Vida, agradeço pelo suporte indispensável, pelo ambiente acolhedor e pela infraestrutura que permitiram o desenvolvimento deste estudo.

Às agências de fomento CAPES e FAPESP (processo nº 2024/04983-3), agradeço o financiamento essencial que tornou este trabalho possível, investindo no conhecimento e no futuro.

Por fim, a todos os professores que fizeram parte da minha trajetória acadêmica, deixo minha sincera gratidão. Cada um contribuiu para minha formação, me tornando uma pessoa mais preparada e inspirada a aprender sempre mais.

Com esta experiência, compreendi que nossas histórias não começam em calendários, mas em decisões silenciosas. É quando aceitamos o desafio de escrever nossa própria trajetória, com coragem e esperança, que o ordinário se transforma em extraordinário.

Eis a minha dissertação.

RESUMO

CARVALHO BG Análise do comprimento dos telômeros em participantes com lúpus eritematoso sistêmico considerando o estado nutricional: abordagem genética e clínica. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

Introdução: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica de ampla heterogeneidade clínica. Evidências sugerem que o encurtamento dos telômeros, marcadores de envelhecimento biológico, pode estar associado à inflamação crônica e ao risco cardiometabólico em doenças autoimunes. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo avaliar o comprimento dos telômeros (CTx) em mulheres com e sem o diagnóstico da doença e, dentre aquelas acometidas pelo LES, investigar possíveis associações do CTx com características clínicas, metabólicas e nutricionais. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal com 105 mulheres, sendo 69 com diagnóstico de LES (Grupo LES) e 36 mulheres sem o diagnóstico da doença (Grupo Controle). Em ambos os grupos, foram selecionadas participantes com idade entre 18 e 45 anos, no pré-menopausa e com índice de massa corporal (IMC) $>18,5 \text{ kg/m}^2$. Particularmente no Grupo LES, as participantes atendiam aos critérios de classificação *European League Against Rheumatism* (EULAR) (2019), apresentavam doença em remissão e estavam sob tratamento com glicocorticoide com doses diárias menores que $<10 \text{ mg}$ e uso de cloroquina em dose estável. Em ambos os grupos, avaliou-se, em um único momento, medidas antropométricas e de composição corporal, parâmetros metabólicos [glicemia, colesterol total e frações, triglicerídeos e proteína C-reativa (PCR) e ingestão alimentar. O comprimento relativo dos telômeros foi determinado por Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real e expresso como razão entre as amplificações do telômero e do gene de referência (T/S). Análises estatísticas incluíram testes de comparação de médias, correlações de Spearman/Pearson, modelos de regressão linear múltipla ajustados por idade e IMC, e análise de cluster para identificação de perfis metabólicos. **Resultados:** Os resultados mostraram que o CTx foi significativamente menor no Grupo LES em comparação aos controles (média $\pm$ DP: $1,126 \pm 0,080$ vs. $1,170 \pm 0,076$; $p = 0,001$), diferença que se manteve após ajuste para idade e IMC ($\beta = -0,120$; $p = 0,001$). No grupo LES, o HDL mostrou associação positiva moderada com o CTx ($p = 0,005$), enquanto o IMC apresentou associação negativa ($p = 0,001$) e a PCR associação positiva ($p = 0,010$). Não foram observadas associações significativas entre CTx e raça, glicemia, LDL, triglicerídeos ou parâmetros dietéticos. A análise de cluster revelou dois perfis metabólicos distintos com diferença no CTx: um perfil metabólico desfavorável representado por glicemia elevada e HDL reduzido apresentou telômeros significativamente mais curtos (média $\pm$ DP: $1,119 \pm 0,079$ vs. $1,137 \pm 0,080$; $p = 0,038$) quando comparado a um perfil mais favorável (menores níveis de triglicerídeos, glicose e colesterol total, e maiores valores de HDL). **Conclusão:** Conclui-se que mulheres com LES apresentam encurtamento telomérico mesmo após controle por idade e IMC, e que fatores metabólicos podem atuar como cofatores nesse processo. A investigação contínua desses fatores contribui para a compreensão do impacto da doença sobre o envelhecimento celular e reforça a importância da avaliação clínica integrada em pacientes com LES.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico; Inflamação; Doença autoimune; Telômeros; Senescência celular; Instabilidade genômica; Doença cardiovascular; Metabolismo

ABSTRACT

CARVALHO BG. Analysis of telomere length in participants with systemic lupus erythematosus considering nutritional status: genetic and clinical approach [dissertation]. São Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo; 2025.

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease with wide clinical heterogeneity. Evidence suggests that telomere shortening, a marker of biological aging, may be associated with chronic inflammation and cardiometabolic risk in autoimmune diseases. **Objective:** This study aimed to evaluate telomere length (TL) in women with and without SLE and, among those affected by the disease, to investigate possible associations of TL with clinical, metabolic, and nutritional characteristics. **Methods:** This was a cross-sectional study including 105 women, 69 diagnosed with SLE (SLE group) and 36 without the disease (Control group). Participants in both groups were aged 18–45 years, premenopausal, and had a body mass index (BMI) >18.5 kg/m². In the SLE group, participants met the European League Against Rheumatism (EULAR, 2019) classification criteria, were in disease remission, and were receiving glucocorticoid treatment at daily doses <10 mg, along with stable-dose chloroquine. Anthropometric and body composition measurements, metabolic parameters [glucose, total cholesterol and fractions, triglycerides, and C-reactive protein (CRP)], and dietary intake were assessed at a single time point in both groups. Relative telomere length was determined by real-time polymerase chain reaction (qPCR) and expressed as the ratio between telomere amplification and a reference gene (T/S). Statistical analyses included mean comparison tests, Spearman/Pearson correlations, multiple linear regression models adjusted for age and BMI, and cluster analysis to identify metabolic profiles. **Results:** TL was significantly shorter in the SLE group compared to controls (mean $\pm$ SD: 1.126 ± 0.080 vs. 1.170 ± 0.076 ; $p = 0.001$), and this difference remained after adjustment for age and BMI ($\beta = -0.120$; $p = 0.001$). In the SLE group, HDL showed a moderate positive association with TL ($p = 0.005$), while BMI was negatively associated ($p = 0.001$) and CRP positively associated ($p = 0.010$). No significant associations were observed between TL and race, glucose, LDL, triglycerides, or dietary parameters. Cluster analysis revealed two distinct metabolic profiles differing in TL: an unfavorable profile characterized by elevated glucose and reduced HDL had significantly shorter telomeres (mean $\pm$ SD: 1.119 ± 0.079 vs. 1.137 ± 0.080 ; $p = 0.038$) compared to a more favorable profile (lower levels of triglycerides, glucose, and total cholesterol, and higher HDL values). **Conclusion:** Women with SLE exhibit telomere shortening even after adjusting for age and BMI, and metabolic factors may act as co-factors in this process. Ongoing investigation of these factors contributes to understanding the disease's impact on cellular aging and underscores the importance of integrated clinical assessment in patients with SLE.

Keywords: Systemic lupus erythematosus; Inflammation; Autoimmune disease; Telomeres; Cellular senescence; Genomic instability; Cardiovascular disease; Metabolism

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fisiopatologia do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).	23
Figura 2 - Imunopatologia do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).	30
Figura 3 - Distribuição dos níveis máximos e mínimos de citocinas inflamatórias em participantes com LES.	33
Figura 4 - Estrutura funcional da telomerase e seus componentes acessórios.	35
Figura 5 - Encurtamento progressivo dos telômeros durante o processo de divisão celular.	37
Figura 6 - Relação da qualidade da dieta e comprimento telômero.	40
Figura 7 - Efeitos do excesso de tecido adiposo na inflamação e encurtamento telomérico.	43
Figura 8 - Representação do desenho experimental.	48
Figura 9 - Fluxograma de seleção e inclusão de participantes com diagnóstico de LES no estudo.	61
Figura 10 - Variação do comprimento dos telômeros com a idade em participantes com LES e controles.	66
Figura 11 - Variação do comprimento dos telômeros com o IMC em participantes com LES e controles.	67
Figura 12 - Comparação do perfil metabólico entre os clusters identificados em pacientes com LES.	68
Figura 13 - Comparação do CTx entre os clusters metabólicos identificados entre participantes com LES.	72
Figura 14 - Comparação do perfil metabólico entre os clusters identificados em pacientes com LES.	73

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Critérios de classificação do American College of Rheumatology (ACR) para diagnóstico do LES.	25
Quadro 2 - Critérios de classificação European League Against Rheumatism (EULAR) para diagnóstico do LES.	26
Quadro 3 - Critérios de classificação do Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) para diagnóstico do LES.	27
Quadro 4 - Índices de atividade da doença e marcadores laboratoriais relacionados.	28
Quadro 5 - Parâmetros inflamatórios e autoimunes em participantes com LES.	28
Quadro 6 - Relação entre autoanticorpos e suas associações com manifestações clínicas específicas do LES.	31
Quadro 7 - Esquema de pontuação dos componentes do Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQD-R).	54
Quadro 8 - Esquema de pontuação dos grupos de alimentos do Padrão Empírico de Inflamação da Dieta (Empirical Dietary Inflammatory Pattern, EDIP).	55
Quadro 9 - Métodos de quantificação e valores de referência das dosagens séricas.	57
Quadro 10 - Sequência dos primers utilizados na reação de PCR em tempo real.	58
Tabela 1 - Características sociodemográficas e clínicas das participantes incluídas no presente estudo.	62
Tabela 2 - Características antropométricas e composição corporal dos indivíduos incluídos no presente estudo.	63
Tabela 3 - Características do consumo alimentar das participantes incluídas no presente estudo.	64
Tabela 4 - Características perfil metabólico, hematológico e imunológico das participantes incluídas no presente estudo.	65
Tabela 5 - Modelo regressão linear entre comprimento telomérico, LES, idade e IMC.	69

Tabela 6 - Correlação entre comprimento dos telômeros e características da doença.	69
Tabela 7 - Correlação entre comprimento dos telômeros e antropométricas.	70
Tabela 8 - Correlação entre comprimento dos telômeros e análises exames laboratoriais.	70
Tabela 9 - Correlação entre comprimento dos telômeros e dieta.	71
Tabela 10 - Modelo multivariado ajustado para participantes do grupo LES, com as variáveis preditoras massa gorda, HDL e PCR, ajustado por idade e IMC.	71

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACR	American College of Rheumatology
ANAs	Anticorpos Antinucleares
Anti-B2GPI IgG	Anticorpo Anti-Beta2 Glicoproteína I IgG
Anti-B2GPI IgM	Anticorpo Anti-Beta2 Glicoproteína I IgM
Anti-dsDNA	Anticorpo Anti-DNA de Dupla Hélice
Anti-La/SSB	Anticorpo Anti-La
Anti-RNP	Anticorpo Anti-Ribonucleoproteína
Anti-Ro/SSA	Anticorpo Anti-Ro
Anti-Sm	Anticorpo Anti-Sm
ATG5	Proteína 5 Relacionada à Autofagia
BAFF	B-Cell Activating Factor
BILAG	British Isles Lupus Activity Group
C3	Complemento C3
C4	Complemento C4
CCL2	Ligante de Quimiocina 2
cDNA	DNA Complementar
CH50	Complemento Total
CHCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
DANT	Complexos Deleção de Antígenos Nucleares
DAs	Doenças Autoimunes
DC	Dobras cutâneas
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNASE1	Desoxirribonuclease I
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measure
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetraacético
EP	Excesso de peso
EROS	Espécies reativas de oxigênio
ESR	Velocidade de Sedimentação de Eritrócitos
EULAR	European League Against Rheumatism
EUT	Eutrófico
FAN	Fator Antinuclear

Fc	Receptores Fc
HCM	Hemoglobina Corpuscular Média
HCQ	Hidroxicloroquina
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HLA-DR2	Antígeno Leucocitário Humano DR2
HLA-DR3	Antígeno Leucocitário Humano DR3
IFN	Interferon tipo I
IFN- γ	Interferon Gama
IID	Índice Inflamatório da Dieta
IL-1	Interleucina 1
IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina 6
IL-17A	Interleucina 17A
IMC	Índice de Massa Corporal
IN/MP	<i>In Natura</i> / Minimamente Processado
ING	Ingrediente
IRAK1	Quinase 1 Ativada por Interleucina-1
IRF5	Fator de Interferon Regulado 5
IRS-1	Substrato do Receptor de Insulina 1
JNK	Quinase Jun N-terminal
JNK-1	Quinase Jun N-terminal-1
LACRE	Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MCP-1	Proteína Quimiotática de Monócitos-1
MHC	Major Histocompatibility Complex
MP	Minimamente Processado
NK	Células Natural Killers
OMS	Organização Mundial da Saúde
pcR	Proteína C Reativa
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PR	Processado

PREDS	Prednisona
R24h	Recordatório Alimentar de 24 horas
RDW	Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos
SASP	Fenótipo Secretor Associado à Senescência
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
STAT4	Transdutor e Ativador de Sinal de 4
T/S	Razão entre Telômero e Gene de Cópia Única
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCR	Receptor de Células T
TERRAs	RNAs Associados a Telômeros
TERT	Transcriptase Reversa da Telomerase
TLR4	Receptor Toll-Like 4
TLR7	Receptor Toll-Like 7
TNFAIP3	Proteína Indutora de Fator de Necrose Tumoral 3
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral-Alfa
Treg	Células T Reguladoras
TREX1	Endonuclease 1 Associada à Atividade de Exonuclease
ULT	Ultraprocessado
UV	Ultravioleta
VCM	Volume Corpuscular Médio
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
VLDL	Lipoproteína de Muito Baixa Densidade
VPM	Volume Plaquetário Médio

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
2. REVISÃO DA LITERATURA	22
2.1 Lúpus eritematoso sistêmico: características gerais da doença	22
2.2 Mecanismos inflamatórios e imunológicos no LES	29
2.3 Telômeros e sua função biológica	33
2.4 Telômeros e LES	37
2.5 Mecanismos potenciais de encurtamento telomérico no LES	39
2.5.1 Padrão alimentar	39
2.5.2 Fármacos	41
2.5.3 Distúrbios metabólicos	42
3. OBJETIVOS	45
3.1 Objetivo primário	45
3.2 Objetivos secundários	45
4. PARTICIPANTES E MÉTODOS	47
4.1 Local do estudo e considerações éticas	47
4.2 Desenho experimental	47
4.3 Seleção e Recrutamento	48
4.4 Parâmetros clínicos	50
4.5 Avaliações antropométricas e composição corporal	50
4.6 Análise da ingestão alimentar	51
4.6.1 Análise quantitativa	51
4.6.2 Análise pelo nível de processamento dos alimentos	51
4.6.3 Análise dos padrões alimentares	52
4.6.4 Estimativa do percentual de super- e sub - relato da ingestão energética	55
4.7 Coleta de sangue	56
4.8 Perfil metabólico, hematológico e imunológico	56

4.9 Análise do comprimento dos telômeros	57
4.9.1 Extração do DNA no sangue periférico	57
4.9.2 Análise do comprimento dos telômeros	57
4.10 Análises estatísticas	58
5. RESULTADOS	61
5.1 Características da amostra	61
5.2 Características antropométricas	63
5.3 Características do consumo alimentar	63
5.4 Perfil metabólico, hematológico e imunológico	65
5.5 Comprimento telômero: diferenças entre os grupos	66
5.6 Fatores associados ao comprimento dos telômeros no Grupo LES	69
5.7 Comprimento dos telômeros e perfil metabólico	71
6. DISCUSSÃO	75
7. CONCLUSÃO	84
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86
ANEXO A	120

Introdução

1. INTRODUÇÃO

O termo “lúpus”, derivado do latim para “lobo”, tem sido utilizado desde a Idade Média para descrever diversas condições médicas que envolvem lesões cutâneas, principalmente nas pernas (1). Durante o século XVIII, o dermatologista francês Cazenave propôs o termo “lúpus eritematoso”, enquanto Kaposi identificou o lúpus discóide como uma condição distinta (2). No entanto, foi apenas no início do século XIX que se iniciou a distinção entre lúpus vulgar e o lúpus cutâneo moderno (1).

A compreensão do lúpus como uma doença sistêmica foi ampliada por Kaposi, Sequeira, Ballea e Osler, que destacaram o envolvimento de anticorpos antinucleares (ANAs) e a importância dos interferons na patogênese da doença (3,4). Nesse contexto, o lúpus eritematoso sistêmico (LES) foi definido como uma condição autoimune complexa, caracterizada por atividade imunológica anormal e manifestações clínicas multissistêmicas, afetando rins, pele, sistema nervoso e sistema cardiovascular (5,6).

O diagnóstico e a classificação do LES baseiam-se em uma combinação de manifestações clínicas, sinais físicos e exames laboratoriais, que indicam respostas imunológicas e inflamação em diferentes órgãos (4). Os critérios de classificação mais amplamente aceitos foram elaborados pelo Colégio Americano de Reumatologia e revisados em 2019 pela *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology* (EULAR/ACR) (7). As diretrizes atuais exigem um fator antinuclear (FAN) positivo como critério inicial obrigatório e utilizam um sistema de pontuação ponderada, no qual diferentes manifestações clínicas e laboratoriais recebem valores específicos (8). Essa abordagem visa maior precisão diagnóstica, reconhecendo a variabilidade fenotípica da doença (9,10).

A crescente compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos no LES tem impulsionado investigações sobre seus efeitos no processo de senescência celular (11), particularmente no contexto do encurtamento telomérico (12,13). O estresse celular decorrente do aumento de espécies reativas de oxigênio (EROS), danos ao DNA e processo inflamatório é uma característica importante do LES e pode contribuir para a senescência celular acelerada (14). Por sua vez, a imunossenescência pode tornar os pacientes acometidos pelo LES mais vulneráveis a infecções, malignidades, doenças cardiovasculares e outros danos aos órgãos causados pelo comprometimento do sistema imunológico (15).

Nesse contexto, os telômeros, constituídos por sequências repetitivas de DNA localizadas nas extremidades dos cromossomos e essenciais para a manutenção da integridade genômica, têm sido amplamente associados ao processo de envelhecimento celular (16,17). O comprimento dos telômeros é considerado um marcador de senescência imunológica e está sujeito à influência de fatores como estresse oxidativo, inflamação crônica e condições metabólicas adversas (17). Nessa linha, o comprimento dos telômeros vem sendo relacionado a vários processos celulares, biológicos e patológicos (18).

Estudos recentes apontam associações entre telômeros mais curtos e doenças crônicas como obesidade (17,19), diabetes (20), câncer (21), doenças cardiovasculares (22) e doenças neurodegenerativas (23). Ainda, diversos estudos têm demonstrado que indivíduos com doenças reumáticas apresentam telômeros mais curtos em comparação com pessoas saudáveis, sugerindo que o encurtamento telomérico pode contribuir para o desenvolvimento dessas enfermidades (24). Evidências indicam que a combinação entre o encurtamento dos telômeros e a redução da atividade das células imunes nessas doenças está associada a danos em órgãos e à progressão para condições como síndrome de Sjögren primária, LES e artrite reumatoide (25,26).

Apesar dessas evidências, ainda são escassas as investigações que avaliam diretamente o comprimento dos telômeros em indivíduos com diagnóstico de LES. Estudos recentes sugerem que a inflamação exacerbada típica da doença pode estar relacionada à redução do comprimento telomérico (26,27), embora essa associação ainda necessite de maior aprofundamento. Nesse cenário, o presente estudo parte da hipótese de que indivíduos com LES apresentam telômeros mais curtos em comparação àqueles sem a doença, e que fatores como excesso de peso, inflamação sistêmica, uso corticosteroides e imunossupressores e manifestações clínicas específicas podem influenciar significativamente o encurtamento telomérico nessa população.

Revisão da literatura

2. REVISÃO DA LITERATURA

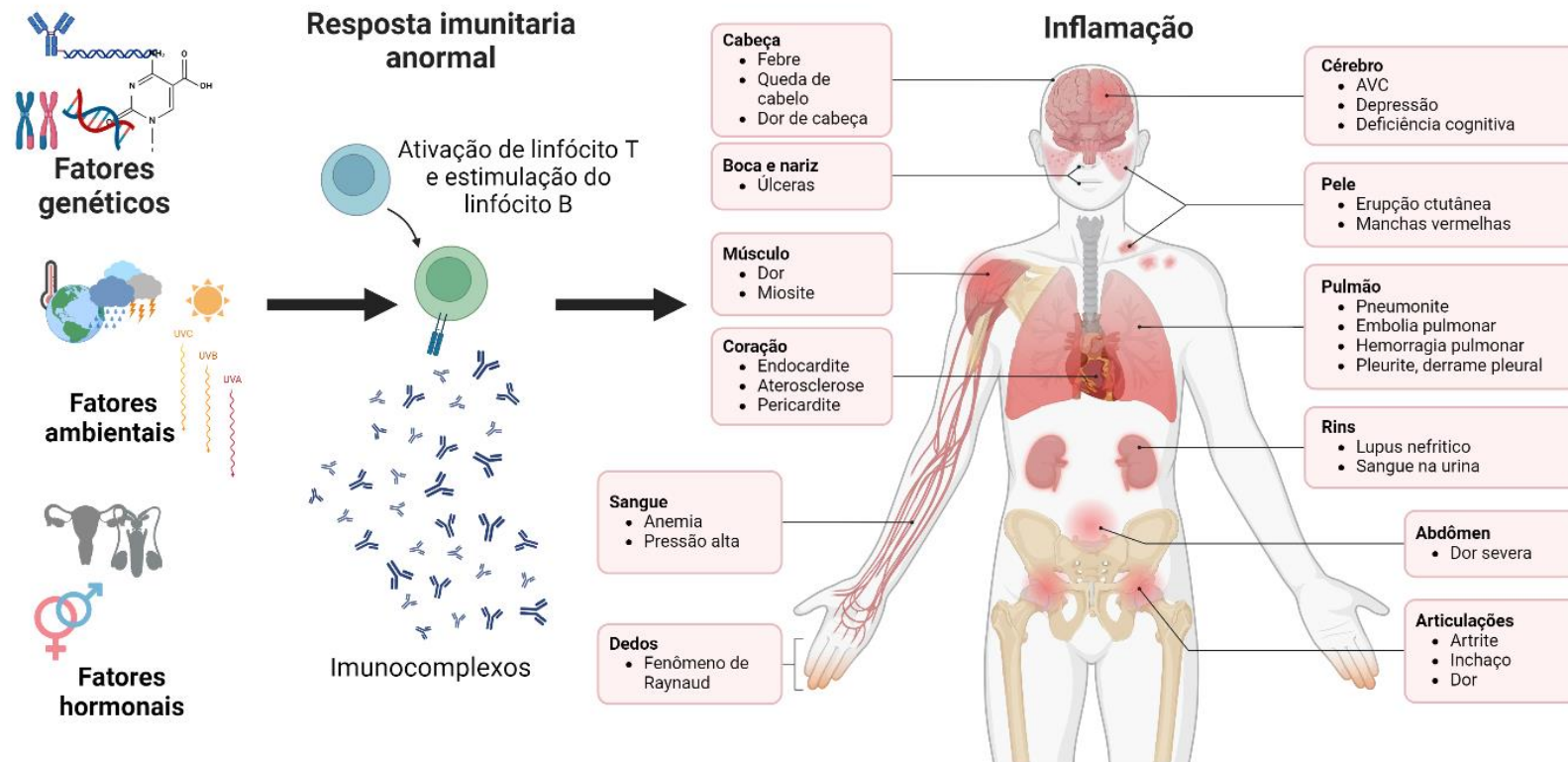
2.1 Lúpus eritematoso sistêmico: características gerais da doença

As O LES é uma doença autoimune crônica caracterizada por inflamação exacerbada que afeta múltiplos sistemas do corpo, apresentando uma ampla gama de sintomas e uma origem complexa (28,29). A persistência do LES é uma preocupação evidente, afetando indivíduos de todos os gêneros e etnias, sendo mais prevalente em mulheres durante os anos férteis em comparação aos homens, e com uma tendência maior em indivíduos de origem africana em relação às de ascendência caucasiana (11,30–32). As mulheres são mais susceptíveis que os homens, com uma proporção variando de 7:1 a 15:1 entre a menarca e a menopausa, e a maioria dos diagnósticos (65%) é feita entre os 16 e 55 anos (33,34). Nos Estados Unidos, a incidência do LES varia entre aproximadamente 20 e 150 casos por cada 100 mil habitantes, enquanto no Brasil, a taxa anual estimada varia de 4,8 a 8,7 casos por cada 100 mil habitantes (33,35,36).

Além de sua natureza crônica e multissistêmica, o LES apresenta uma sintomatologia complexa e heterogênea, que pode incluir erupções cutâneas, febre, artrite, glomerulonefrite, entre outras manifestações (32). Sua apresentação clínica é variável e, por vezes, inespecífica, o que pode dificultar o diagnóstico, especialmente devido à semelhança com outras doenças (37,38). Pacientes com LES podem apresentar períodos de atividade aumentada da doença intercalados com fases de remissão, o que contribui para um prognóstico altamente variável (38). Enquanto alguns indivíduos desenvolvem formas mais brandas da doença, outros enfrentam complicações em órgãos vitais, resultando em maior morbidade e mortalidade quando comparados à população geral (12,39).

Diante da variabilidade clínica e do curso oscilante da doença, compreender sua origem é fundamental para avanços no diagnóstico e no manejo terapêutico. A etiologia do LES é multifacetada e ainda não completamente compreendida, indicando um campo de pesquisa em constante desenvolvimento (40,41). Sugere-se que uma interação entre fatores hormonais e ambientais (e.g. radiação ultravioleta, exposição a vírus) ocorra em indivíduos geneticamente predispostos, resultando na quebra da tolerância imunológica (Figura 1) (6,38).

Figura 1 – Fisiopatologia do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).



Fonte: Adaptado Weiss JE, 2012. A imagem apresenta a fisiopatologia do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), uma doença autoimune complexa que envolve a interação de fatores ambientais (como radiação ultravioleta), hormonais e genéticos. Esses fatores contribuem para uma resposta imunológica anormal, caracterizada pela ativação excessiva dos linfócitos T e pela estimulação dos linfócitos B, que produzem anticorpos em excesso. Esse processo leva à formação de imunocomplexos que se depositam em diversos tecidos, resultando em inflamação crônica e afetando múltiplos órgãos e sistemas, incluindo articulações, pele, rins, pulmão, cérebro, coração e sangue, e ocasionando sintomas como artrite, erupções cutâneas, nefrites e manifestações neurológicas, entre outros.

Dado o papel interconectado desses fatores na patogênese do LES, sua identificação é essencial no processo diagnóstico. A relação entre fatores genéticos, hormonais, ambientais e epigenéticos é intrincada e interdependente (42). A influência genética é evidenciada pela alta concordância entre gêmeos idênticos e pelo aumento do risco para familiares de primeiro grau de indivíduos com a doença (43). Pesquisas identificaram mais de 50 loci com variações associadas ao LES, sendo o *major histocompatibility complex (MHC)*, especialmente os genes antígeno leucocitário humano *DR2 (HLA-DR2)* e antígeno leucocitário humano *DR3 (HLA DR3)*, os mais frequentemente relacionados (44,45). Além disso, genes como fator regulador da interferona 5 (*IRF5*), transdutor e ativador de sinal de 4 (*STAT4*), quinase 1 ativada por interleucina-1 (*IRAK1*), proteína indutora de fator de necrose tumoral 3 (*TNFAIP3*) e receptor *toll-like 7 (TLR7)* também contribuem para o risco de LES (46). Ainda, deficiências nos componentes do sistema complementar e variações genéticas em genes que regulam a expressão do DNA, como endonuclease 1 associada à atividade de exonuclease (*TREX1*), desoxirribonuclease I (*DNASE1*) e proteína 5 relacionada à autofagia (*ATG5*) também apresentam contribuição importante (47,48).

Por sua vez, hormônios como estrógeno e progesterona desempenham funções essenciais na modulação do sistema imunológico, influenciando a expressão de moléculas-chave como o *HLA* (49). Esses efeitos hormonais podem ser mediados por processos epigenéticos, alterando a acessibilidade do DNA e, consequentemente, a atividade gênica (10,50). Além disso, os elementos ambientais, como exposição à luz ultravioleta e infecções virais, podem desencadear modificações epigenéticas que amplificam a resposta imunológica no LES (51).

Assim, o diagnóstico do LES é estabelecido a partir das apresentações clínicas e análises laboratoriais, envolvendo a identificação de autoanticorpos, testes funcionais e exames de imagem (52,53). Devido à ampla variação das apresentações clínicas, várias estruturas de critérios de categorização, utilizadas para estudos epidemiológicos e de investigação, foram desenvolvidas (47). No entanto, alguns se destacam no diagnóstico, como os critérios de categorização atualizados do ACR e da *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)*, que demonstram maior sensibilidade (Quadro 1) (54). Dentre elas, destacam-se os critérios atualizados pela EULAR em 2019, que introduziram uma abordagem mais integrada e dinâmica (8). Esses critérios enfatizam a importância de um teste positivo para o FAN como um critério inicial, além de adotarem um sistema

de pontuação que considera as manifestações clínicas e laboratoriais, permitindo uma maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico do LES (Quadro 2) (8).

Quadro 1 - Critérios de classificação do American College of Rheumatology (ACR) para diagnóstico do LES.

Critério	Descrição
Rash malar	Erupção fixa sobre as regiões malares (bochechas), poupando o sulco nasolabial
Lesão discóide	Lesões eritematosas elevadas com queratose aderente e cicatrização
Fotossensibilidade	Reação cutânea incomum à luz solar, resultando em erupções
Úlceras da mucosa oral	Úlceras indolores na mucosa oral ou nasal
Artrite não deformante	Artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas
Serosite	Pleurite (dor pleurítica ou derrame pleural) ou pericardite
Doença renal	Proteinúria persistente ($> 0,5$ g/dia) ou cilindros celulares no sedimento urinário
Envolvimento neurológico	Convulsões ou psicose, sem outra explicação médica
Alterações hematológicas	Anemia hemolítica, leucopenia ($< 4.000/\text{mm}^3$), linfopenia, ou trombocitopenia
Alterações imunológicas	Teste positivo para anti-DNA, anti-Sm ou anticorpos antifosfolípidos
Fator antinuclear positivo (ANA/FAN)	FAN positivo em qualquer titulação na ausência de drogas que o induzam

Fonte: American College of Rheumatology, 1997.

Os critérios estabelecidos pelo ACR, originalmente publicados em 1982 e revisados em 1997, têm sido amplamente utilizados por mais de três décadas (54). Para que um diagnóstico de LES seja feito, é necessário que quatro dos onze critérios sejam atendidos (conforme mostrado no Quadro 1) (31). É importante observar que apenas quatro desses critérios abordam lesões mucocutâneas (erupção malar, fotossensibilidade, lúpus discoide e úlceras orais) (28,39). Portanto, os critérios de classificação do ACR não abarcam todas as manifestações associadas ao LES, focando mais nas manifestações mais comuns (34). Em contrapartida, os critérios da EULAR visam incorporar uma gama mais ampla de manifestações, abordando melhor a diversidade clínica da doença e melhorando a precisão diagnóstica (8).

Na tentativa de superar algumas limitações dos critérios de categorização do ACR, os critérios do SLICC para LES foram introduzidos em 2012 (54,55). Esses

critérios foram elaborados com base em evidências e determinaram que pelo menos um critério clínico e um critério imunológico devem ser satisfeitos, totalizando quatro critérios mínimos (Quadro 3), ou a manifestação de nefrite lúpica confirmada por biópsia, juntamente com a detecção de ANAs ou autoanticorpos anti-dsDNA (anticorpos contra DNA de dupla hélice) (12,28,33,56). Atualmente, tanto os critérios do ACR quanto os do SLICC são comumente empregados simultaneamente (52,57).

Quadro 2 - Critérios de classificação do *European League Against Rheumatism* (EULAR) para diagnóstico do LES.

Categoria	Critérios	Pontuação
Critério de entrada		
	FAN positivo ($\geq 1:80$)	Obrigatório
Critérios clínicos		
Manifestações cutâneas	Erupção cutânea aguda ou subaguda, lúpus discóide	6
Sistema neurológico	Convulsões, psicose, delírio	6
Sistema musculoesquelético	Artrite	6
Serosite	Pleurite ou pericardite	5
Renal	Proteinúria > 0,5 g/24 h, nefrite lúpica (confirmada por biópsia)	10
Critérios laboratoriais		
Anticorpos antifosfolípidos	Presença de anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, anti- β 2-glicoproteína I	2
Complemento	Baixos níveis de C3/C4	4
Anticorpos específicos	Anti-dsDNA, Anti-Smith	6

Fonte: *European League Against Rheumatism* (EULAR), 2019, para confirmar o diagnóstico é necessário que o paciente tenha FAN positivo (critério de entrada obrigatório) e acumule uma pontuação mínima de 10 pontos somando as categorias clínica e laboratorial.

Quadro 3 – Critérios de classificação do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) para diagnóstico do LES.

Critérios clínicos	Critérios imunológicos
1. Lúpus cutâneo agudo	1. Anticorpo Antinuclear (FAN)
2. Lúpus cutâneo crônico	2. Anticorpo Anti-dsDNA
3. Alopecia não cicatricial	3. Anticorpo Anti-Sm
4. Úlceras orais ou nasais	4. Anticorpos Antifosfolipídeos
5. Doença articular • Artralgia • Artrite • Sinovite	5. Teste de Coombs Direto Positivo
6. Serosite • Pleurite • Pleurite	6. Complemento diminuído (C3, C4 ou CH5O) 6. Complemento diminuído (C3, C4 ou CH5O)
7. Renal (proteinúria maior que 0,5 g/dia OU cilindros hemáticos);	
8. Neurológico • Convulsão • Psicose • Mononeurite multiplex • Mielite • Neuropatia • Estado confusional agudo	
9. Anemia hemolítica	
10. Leucopenia (< 4000) ou Linfopenia (< 1000)	
10. Leucopenia (< 4000) ou Linfopenia (< 1000)	

Fonte: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*, 2012.

A gravidade e atividade são monitoradas por diversos índices clínicos (58). Entre os mais utilizados estão o *British Isles Lupus Activity Group* (BILAG), o *European Consensus Lupus Activity Measure* (ECLAM) e o *SLE Disease Activity Index* (SLEDAI), que avaliam a atividade da doença com base em manifestações clínicas e marcadores laboratoriais de inflamação (59). Estes índices consideram manifestações clínicas e marcadores laboratoriais de inflamação, como a velocidade de hemossedimentação (VHS) e as concentrações séricas de proteína C-reativa (pcR) (Quadro 4) (60). A VHS, frequentemente elevada no LES ativo, é um indicador geral de inflamação no corpo (61). Já a pcR é um marcador mais específico de inflamação, mas sua utilidade pode ser limitada para refletir com precisão a atividade da doença no LES (62). Por outro lado, a interleucina-6 (IL-6), que estimula a produção de pcR, também está frequentemente elevada durante os períodos de atividade da doença. Além disso, altos níveis de IL-6

podem estar associados a manifestações neuropsiquiátricas do LES, como alterações no comportamento, humor e função cognitiva (Quadro 5) (63,64).

Quadro 4 - Índices de atividade da doença e marcadores laboratoriais relacionados.

Índice de atividade	Descrição	Marcadores Laboratoriais relacionados
SLEDAI	Avalia a atividade clínica geral do LES	VHS, pcR, autoanticorpos, avaliação de sintomas clínicos
BILAG	Avalia atividade em múltiplos órgãos e sistemas	VHS, pcR, exame físico, sintomas específicos de órgão
ECLAM	Mede a atividade da doença de forma abrangente	VHS, pcR, marcadores de inflamação, avaliação clínica geral

Fonte: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*, 2012. SLEDAI (*SLE Disease Activity Index*); BILAG (*British Isles Lupus Activity Group*); ECLAM (*European Consensus Lupus Activity Measure*); Velocidade de hemossedimentação (VHS); Proteína C-reativa (pcR).

Quadro 5 - Parâmetros inflamatórios e autoimunes em participantes com LES.

Parâmetro	Infecção	Inflamação do lúpus	Autoimunidade lúpica
VHS	Alto	Alto	Elevado IgG
pcR	Alto	Pode ser elevado	-
Procalcitonina	Alto	Levemente elevado	-
Complemento C3 e C4	Aumentado	Relativamente aumentado	Diminuído e complementar com demais dados da literatura

Fonte: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*, 2012. Velocidade de hemossedimentação (VHS); Proteína C-reativa (pcR); Imunoglobulina G (IgG).

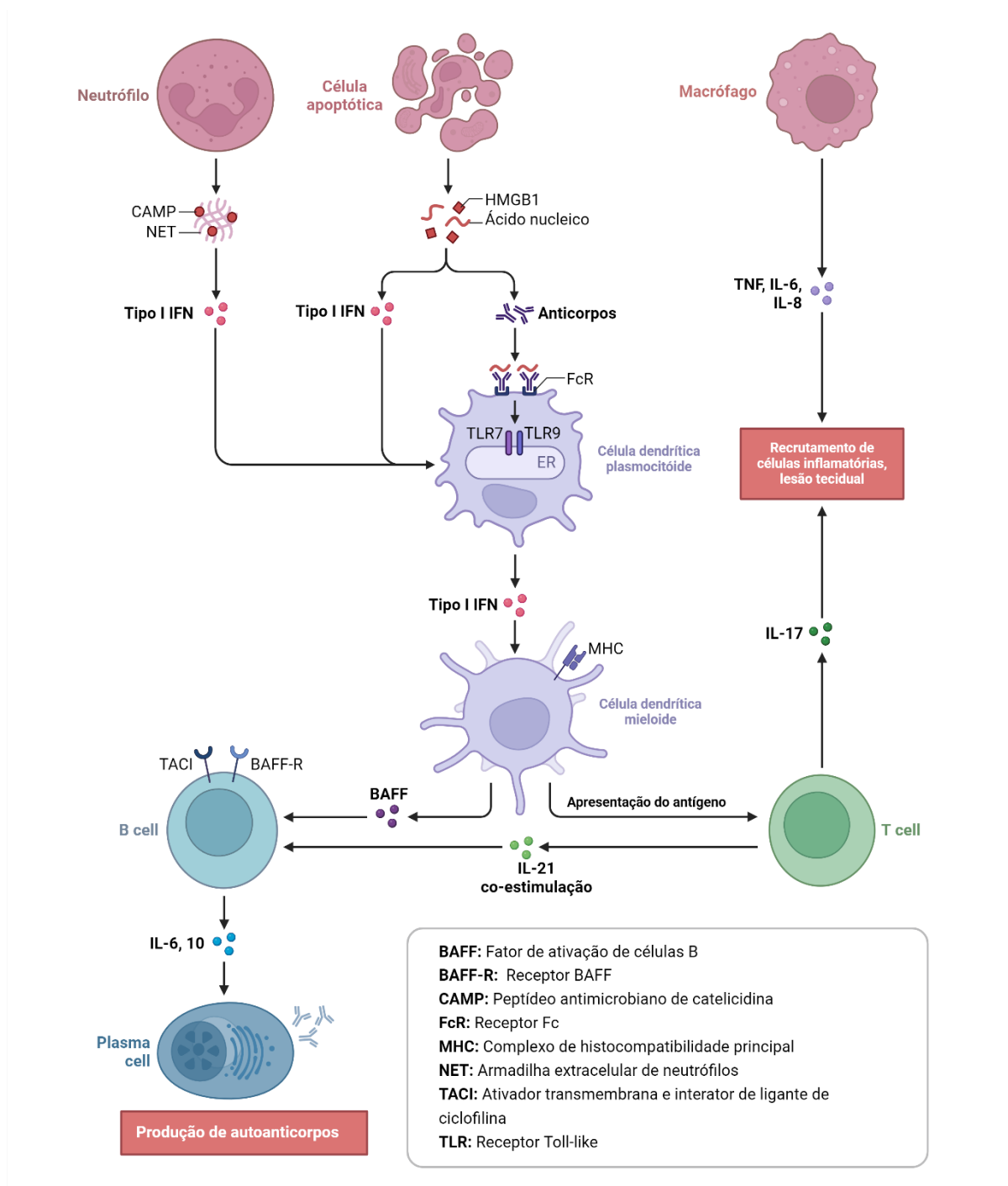
As diretrizes terapêuticas para o LES visam garantir uma maior sobrevida, prevenir danos nos órgãos e melhorar a qualidade de vida ao controlar a atividade da doença e minimizar os efeitos colaterais dos medicamentos (65,66). O objetivo do tratamento é alcançar a remissão da doença e prevenir a ocorrência de danos e crises (67). O tratamento é adaptado de acordo com as condições médicas adicionais e as prioridades individuais do paciente, além das manifestações clínicas e da gravidade e atividade da doença (68,69).

Em relação às abordagens terapêuticas para o LES, essas se dividem em duas categorias: intervenções não medicamentosas, que desempenham um papel significativo no controle da doença e devem ser implementadas de forma consistente; e intervenções medicamentosas, que incluem uma variedade de medicamentos como anti-inflamatórios não esteroidais, fármacos antimaláricos, corticosteroides e imunossupressores, entre

outros (52,70,71). Terapias não medicamentosas têm sido reconhecidas como potencialmente benéficas para participantes com LES, incluindo intervenções como exercícios físicos e terapias psicológicas (70,72). A prática regular de exercícios reduz o risco cardiovascular, melhora a capacidade aeróbica, contribui para uma melhor qualidade de vida e pode ajudar a reduzir os sintomas de depressão e fadiga (73,74). O tratamento medicamentoso deve ser adaptado individualmente, considerando os sintomas apresentados, os órgãos ou sistemas afetados e a gravidade da doença (75–77). Além disso, corticosteroides e agentes imunossupressores citotóxicos são utilizados no tratamento de formas mais graves da doença, especialmente quando há comprometimento significativo de órgão (78–80).

2.2 Mecanismos inflamatórios e imunológicos no LES

A patogênese do LES envolve a quebra da tolerância imunológica, a ativação e expansão de linfócitos B e T específicos para autoantígenos, e a subsequente produção de autoanticorpos (81). Além disso, defeitos na eliminação de células apoptóticas e na depuração do material derivado da apoptose contribuem para a inflamação crônica e lesão tecidual (82). Essas disfunções na regulação imunológica são determinantes na manutenção da cronicidade da doença (Figura 2) (83,84).

Figura 2 - Imunopatologia do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).

Fonte: Adaptado, Zhang Z, et. al, 2002. A apresentação de autoantígenos por células dendríticas ativa os receptores *toll-like*, induzindo a produção de interferon tipo I, que estimula linfócitos B e T e promove a produção de autoanticorpos. Neutrófilos liberam NETs, enquanto citocinas inflamatórias (TNF, IL-6, IL-8, IL-17) e fatores como BAFF e IL-21 perpetuam a inflamação e o dano tecidual multissistêmico.

A resposta autoimune inicia-se pela apresentação de antígenos, principalmente ácidos nucleicos provenientes de células apoptóticas, por células dendríticas plasmocitoides e mieloides, reconhecidos através dos receptores *toll-like* 7 (TLR7) e *toll-*

like 9 (TLR9) (85,86). Essa ativação promove a produção de interferons do tipo I (IFN-I), com destaque para o interferon-alfa (IFN- α), que amplificam a resposta inflamatória e induzem a ativação e diferenciação das células B, estimuladas por fatores como o *B-cell activating factor* (BAFF) e a interleucina 21 (IL-21) (87,88). Neutrófilos participam da patogênese por meio da liberação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), que potencializam a lesão tecidual (89). Ainda, a ativação das vias inflamatórias inclui citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-6, interleucina-8 (IL-8) e interleucina-17 (IL-17), que, em conjunto com os IFN-I, promovem a ativação sustentada dos linfócitos T e B, culminando em inflamação persistente e danos multissistêmicos (30,90). Os NETs e o BAFF exercem papel fundamental na perpetuação da resposta autoimune e no dano tecidual (64,91,92).

A tolerância imunológica consiste na capacidade do sistema imunológico em distinguir moléculas próprias das estranhas, prevenindo ataques contra o próprio organismo e permitindo respostas contra agentes externos (84,93). Essa tolerância é mantida por dois mecanismos principais: a tolerância central e a periférica (94). Na tolerância central, linfócitos B e T autorreativos são eliminados por seleção negativa, que induz morte celular antes da ativação funcional (95). A tolerância periférica atua por meio da anergia, deleção e supressão mediada por células T reguladoras (96). No LES, ocorre uma falha na autotolerância imunológica, resultando na ativação desregulada dos linfócitos B e T, com produção exacerbada de autoanticorpos, como anti-dsDNA, anti-SSA (Ro), anti-SSB (La), anti-Smith (anti-Sm) e anticorpos contra ribonucleoproteínas (anti-RNPs) (97). Estes autoanticorpos são biomarcadores essenciais da doença, detectados em mais de 95% dos pacientes com LES (Quadro 6) (98,99).

Quadro 6 - Relação entre autoanticorpos e manifestações clínicas específicas do LES.

Anticorpo	Manifestação clínica associada
Anti – dsDNA	Nefrite lúpica proliferativa, glomerulonefrite
Anti – SSA (Ro)	Lúpus cutâneo subagudo, eritema facial
Anti – SSB (La)	Lúpus cutâneo subagudo, complicações cutâneas
Anti – Sm	Manifestações neuropsiquiátricas, erupções cutâneas
Anti - RNPs	Lúpus com envolvimento articular, síndrome de mixed connective tissue

Fonte: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*, 2012.

Os linfócitos T são essenciais na patogênese do LES pois promovem a autorreatividade dos linfócitos B e auxiliam na produção de autoanticorpos contra

autoantígenos (99). A formação de imunocomplexos entre autoanticorpos e autoantígenos leva à deposição em tecidos, induzindo infiltração de células imunes e dano tecidual (100). Este processo cria um ciclo vicioso de inflamação e apoptose, agravando a evolução da doença (101,102). A regulação imunológica também está prejudicada, com redução da função supressora dos linfócitos T CD8⁺ e das células *natural killers* (NK), que normalmente limitam a ativação dos linfócitos B (103). Estudos indicam que linfócitos T CD8⁺ apresentam desempenho reduzido em pacientes com LES ativo, contribuindo para a persistência e agravamento da doença (104,105).

Além disso, complexos imunes constituídos por autoanticorpos que reconhecem e se ligam a antígenos do próprio organismo, como fragmentos de DNA, histonas e outros componentes nucleares liberados durante a apoptose celular não são eficientemente eliminados, depositando-se em tecidos como rins, pele, articulações e sistema nervoso central (106,107). Essa deposição leva à ativação de células do sistema imunológico e do sistema complemento, desencadeando uma resposta inflamatória local que contribui diretamente para o dano tecidual e a progressão da doença (30,108).

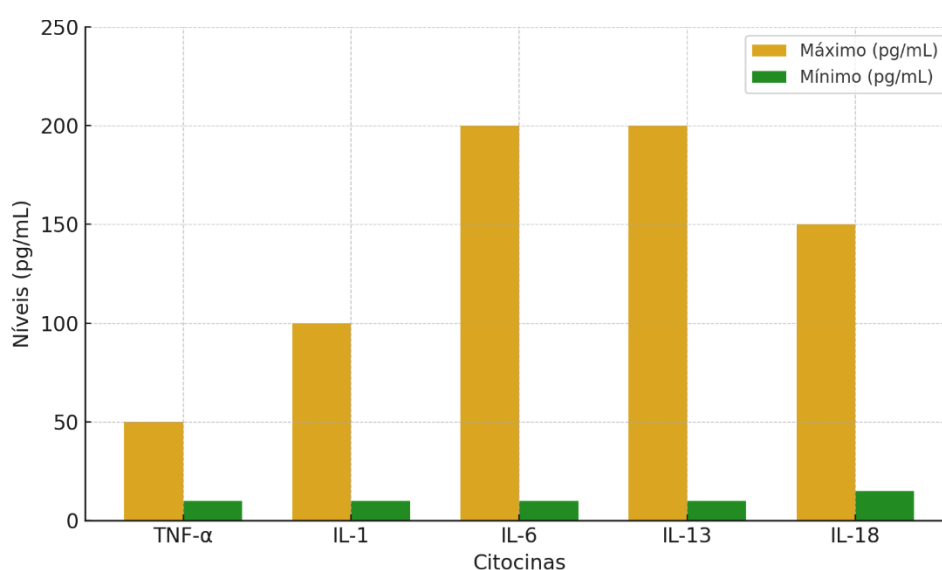
A ativação do sistema complemento, que compreende um conjunto de proteínas plasmáticas com função essencial na defesa contra patógenos, ocorre de forma exacerbada no LES (109,110). Em vez de proteger o organismo, essa ativação contínua e desregulada passa a contribuir para o dano autoimune, intensificando a inflamação e a lesão dos tecidos-alvo (109,110). Esses imunocomplexos também interagem com receptores receptor Fc gama (FcγR), localizados em células do sistema imune inato, como macrófagos e células dendríticas (111), estimulando essas células a produzirem quantidades excessivas de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF-α e diversas interleucinas, incluindo IL-1, IL-6, IL-15 e IL-18 (112,113).

Essas citocinas desempenham papéis centrais na amplificação e manutenção da resposta inflamatória sistêmica, favorecendo o recrutamento contínuo de células imunológicas e a perpetuação do estado inflamatório crônico (59,114). Estudos mostraram que, em controles saudáveis, as médias de concentrações séricas de TNF-α giram em torno de 17 pg/mL, enquanto pacientes com LES apresentam média de 40 pg/mL, chegando a valores máximos superiores a 70 pg/mL (contraste de 2 a 4 vezes) (92,115,116).

Analogamente, as concentrações séricas de IL-6 em controles saudáveis apresentaram médias próximas a 14 pg/mL, frente a pacientes com LES que exibiram

média de 63 pg/mL e valores máximos superiores a 500 pg/mL (117). Em relação a IL-1, as concentrações séricas também se mostraram elevadas no LES (11 pg/mL, com máximos em torno de 20 pg/mL) comparadas a indivíduos saudáveis (7 a 8 pg/mL) (118). O mesmo padrão foi observado com as concentrações séricas de IL-18, controles saudáveis exibiram medianas ao redor de 3,6 pg/mL, enquanto indivíduos com LES apresentaram medianas acima de 100 pg/mL (até ≥ 900 pg/mL em determinados subgrupos) (119,120) (Figura 3).

Figura 3 - Distribuição dos níveis máximos e mínimos de citocinas inflamatórias em participantes com LES.



Fonte: Adaptado de Salim, 2014. Variação nos níveis séricos das principais citocinas pró-inflamatórias em participantes com LES. Os níveis máximos e mínimos das citocinas foram medidos em picogramas por mililitro (pg/mL). TNF- α : Fator de Necrose Tumoral alfa; IL-1: Interleucina 1; IL-6: Interleucina 6; IL-13: Interleucina 13; IL-18: Interleucina 18; pg/mL: picogramas por mililitro.

2.3 Telômeros e sua função biológica

Os telômeros são estruturas nucleoproteicas localizadas nas extremidades dos cromossomos eucarióticos, compostas por repetições de DNA ricas em guanina (TTAGGG), altamente conservadas entre as espécies (121,122). Sua função principal é preservar a integridade genômica, evitando quebras, fusões e degradação das extremidades cromossômicas (123,124). A compreensão desse mecanismo começou a se consolidar em 1978, quando Elizabeth Blackburn, no laboratório de Joseph Gall em Yale,

identificou essas sequências repetitivas. Poucos anos depois, em 1984, a mesma pesquisadora descreveu a telomerase, enzima responsável por adicionar novas repetições teloméricas, compensando a replicação incompleta realizada pelas DNA polimerases e contribuindo para a estabilidade genômica (125–128).

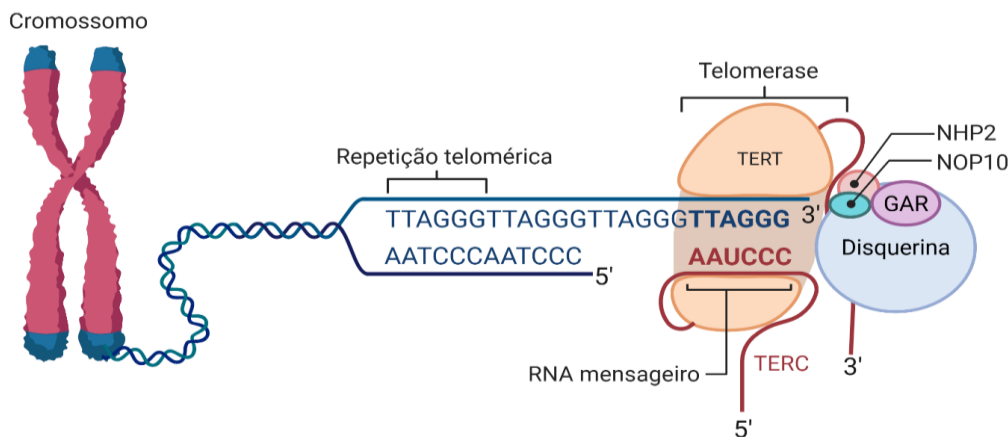
A compreensão desses processos contou com estudos em organismos modelo, como os protozoários *Euplotes* e *Tetrahymena* (129–131). Em *Euplotes*, durante o desenvolvimento do macronúcleo, telômeros inicialmente longos são adicionados a cromossomos fragmentados e, posteriormente, ajustados para cerca de 28 pares de bases por um processo de trimagem, que remove nucleotídeos das extremidades independentemente da replicação do DNA, provavelmente mediado por endo- e exonucleases específicas (132–134). Já em *Tetrahymena*, observou-se que telômeros longos sofrem redução acentuada ao entrarem em fase estacionária, evidenciando que o encurtamento não depende apenas da perda replicativa, mas também de mecanismos ativos de processamento (99,135).

Em eucariotos superiores, o comprimento telomérico é mantido principalmente pelo complexo protéico *shelterin* (136). Esse complexo, formado por seis proteínas específicas - fator de ligação de repetição telomérica 1 (TRF1), fator de ligação de repetição telomérica 2 (TRF2), proteção dos telômeros 1 (POT1), fator nuclear 2 de interação com TRF1 (TIN2), tripeptidil peptidase 1 (TPP1) e proteína repressora/ativadora 1 (RAP1) - associa-se a sequência TTAGGG, protegendo as extremidades dos cromossomos (137,138). Cada componente exerce funções complementares: TRF1 regula o comprimento telomérico ao se ligar à fita dupla de DNA; TRF2 protege as extremidades contra fusões cromossômicas; POT1 interage com a fita simples e modula o acesso da telomerase; TIN2 conecta TRF1, TRF2 e demais proteínas; TPP1 auxilia a ligação de POT1 e regula a telomerase; e RAP1 atua em conjunto com TRF2 na prevenção de fusões (139–145).

A telomerase é uma ribonucleoproteína composta pela Transcriptase Reversa da Telomerase (TERT) e por um RNA molde (TER) (139,140). O TER fornece a sequência para sintetizar novas repetições durante a replicação, enquanto o RNA apresenta o motivo H/ACA, essencial para recrutar proteínas como disquerina, NOP10, NHP2 e GAR1, que conferem maturação e estabilidade ao complexo telomerásico (141–143). Apesar da ação da telomerase, o comprimento final dos telômeros in vivo é rigidamente controlado,

envolvendo restrição do acesso da enzima e processos complementares de trimagem (144–146) (Figura 4).

Figura 4 – Estrutura funcional da telomerase e seus componentes acessórios.



Fonte: Adaptado, (147) Representação esquemática da estrutura e funcionamento da telomerase. A extremidade do cromossomo apresenta repetições teloméricas (TTAGGG/AATCCCA), que são alvos da ação da enzima telomerase. Essa ribonucleoproteína é composta pela transcriptase reversa da telomerase (TERT) e por um componente de RNA (TERC), que serve como molde para a síntese das sequências teloméricas. A montagem e estabilidade da telomerase envolvem ainda proteínas acessórias, como dyskerina, NOP10, NHP2 e GAR1, que formam o complexo H/ACA. Esses componentes garantem a adequada manutenção do comprimento dos telômeros, essencial para a integridade genômica e replicação celular.

Além das proteínas clássicas, longos transcritos não codificantes denominados TERRAs (*Telomeric Repeat-containing RNAs*) também participam da regulação telomérica. Produzidos a partir de regiões subteloméricas e contendo repetições teloméricas em sua extremidade 3', esses RNAs podem recrutar a telomerase para alongar telômeros curtos (148–150). Essa interação adiciona uma camada extra de complexidade à homeostase telomérica, evidenciando a cooperação entre múltiplos elementos moleculares para preservar a integridade cromossômica (151–153).

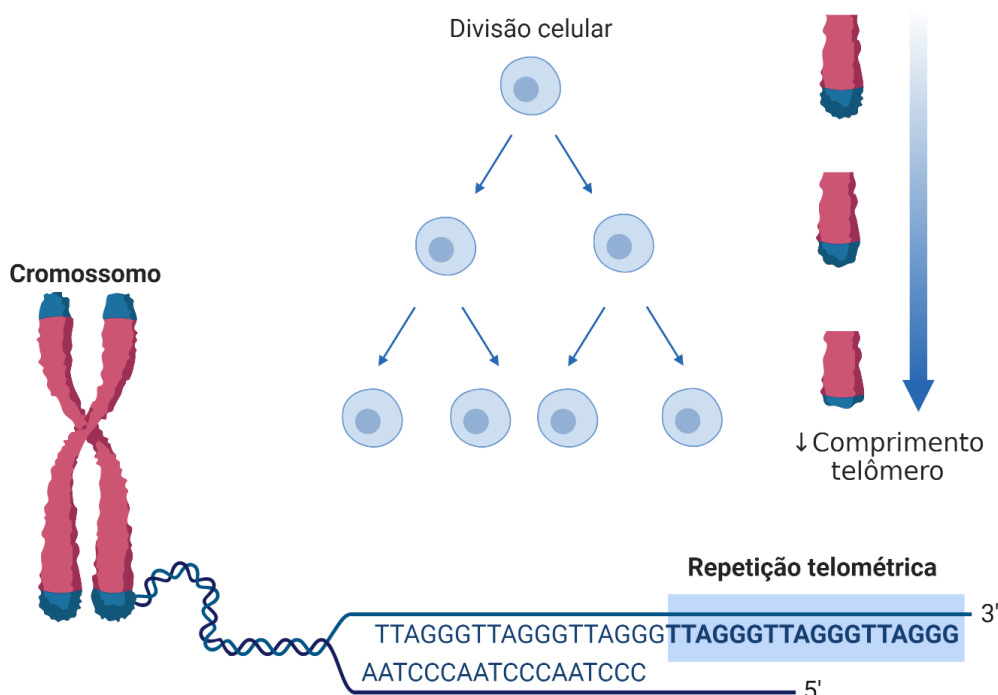
Com o avanço do número de divisões celular, os telômeros sofrem encurtamento progressivo devido à incapacidade da DNA polimerase de replicar totalmente as extremidades 3' dos cromossomos lineares, fenômeno conhecido como encurtamento telomérico (154). Esse processo atua como um marcador mitótico, refletindo o número de divisões realizadas por uma célula e limitando seu potencial replicativo (131–134) (Figura 5). Embora o encurtamento dos telômeros seja um processo fisiológico, ele pode ser acelerado por fatores extrínsecos e intrínsecos, como inflamação crônica e estresse oxidativo (155). Quando os telômeros perdem sua proteção, desencadeiam respostas de

dano ao DNA que levam à senescência, apoptose e instabilidade genômica (153,156). Frequentemente, esse fenômeno está associado à ausência ou disfunção da telomerase e dos componentes da cromatina telomérica (157–159), afetando a longevidade celular e contribuindo para o envelhecimento do organismo (160,161). Evidências indicam que telômeros curtos ativam vias de checkpoint, como a mediada pela proteína supressora tumoral (p53), embora a relação direta entre comprimento telomérico e envelhecimento sistêmico ainda esteja em investigação (162–164).

Considerando tais características, está bem estabelecido na literatura associação negativa entre o comprimento telomérico e idade cronológica (165). Evidências sugerem que, em humanos, o comprimento médio dos telômeros em leucócitos ao nascimento é de aproximadamente 11 kilobases (kb), reduzindo-se progressivamente para menos de 4 kb em indivíduos idosos (166). Dessa maneira, o comprimento dos telômeros também está relacionado à incidência, progressão e mortalidade específica por doenças associadas ao envelhecimento, como doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, câncer e doença de Alzheimer (167–171).

Além dessas condições, evidências crescentes apontam que telômeros encurtados também estão envolvidos na fisiopatologia de doenças autoimunes e reumáticas, como o LES, a artrite reumatoide e a esclerose sistêmica (172). Nesses contextos, o encurtamento telomérico pode refletir estados de ativação imunológica crônica, estresse oxidativo e inflamação persistente, contribuindo para a disfunção celular e a senescência imunológica observadas nesses pacientes (173–175).

Figura 5 - Encurtamento progressivo dos telômeros durante o processo de divisão celular.



Fonte: Adaptado, Davis JA, 2023, na parte telomérica do cromossomo, observam-se repetições da sequência telomérica composta pelas bases TTAGGTTAA, com a extremidade 3' complementando a extremidade 5'. Ao lado, o processo de divisão celular é representado, evidenciando o desgaste gradual dos telômeros a cada ciclo celular. Este encurtamento ocorre devido à incapacidade da DNA polimerase de replicar completamente as extremidades dos cromossomos, um fenômeno conhecido como 'problema do final da replicação'. A redução contínua no comprimento dos telômeros está diretamente associada ao envelhecimento celular e à senescência, destacando o papel crítico dos telômeros na manutenção da estabilidade genética e na regulação da longevidade celular.

2.4 Telômeros e LES

A relação entre o encurtamento dos telômeros e o LES é complexa e bidirecional. A ativação imune crônica e sustentada, característica da doença, promove intensa proliferação de linfócitos T e B e aumento do estresse oxidativo sistêmico (176,177). Esse cenário acelera o desgaste telomérico, uma vez que a maioria das células somáticas expressa níveis limitados de telomerase (178,179). O estresse oxidativo danifica diretamente as sequências teloméricas, tornando-as mais suscetíveis ao encurtamento (176,177), enquanto a exposição contínua a citocinas inflamatórias compromete mecanismos de reparo do DNA (180). Como resultado, pacientes com LES frequentemente apresentam telômeros mais curtos em diversos tipos celulares quando comparados a indivíduos saudáveis (181). Meta-análises demonstraram que essa redução

é consistente em diferentes populações — caucasiana, asiática e mista — e ocorre em amostras de sangue total ou células mononucleares, independentemente do método de ensaio utilizado (181). Em pacientes com LES de início pediátrico, o encurtamento é ainda mais acentuado em relação aos casos de início adulto, sugerindo que o tempo de exposição à inflamação crônica é determinante na aceleração da senescência celular (182). Além disso, estudos mostraram que a atividade da telomerase se correlaciona com o índice de atividade da doença, particularmente nos linfócitos B (172).

Por outro lado, telômeros criticamente curtos também podem contribuir para a progressão do LES (181,183). O encurtamento extremo é reconhecido como dano ao DNA e ativa vias de sinalização que culminam em senescência ou apoptose, principalmente em células imunológicas (184,185). As células senescentes passam a secretar citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, compondo o fenótipo secretor associado à senescência (SASP) (186), que intensifica a inflamação sistêmica e pode quebrar a tolerância imunológica (187). De fato, indivíduos com LES apresentam aumento na população de linfócitos T senescentes (CD4+CD28⁻), acompanhado de elevação na razão IL-6/TGF- β , o que favorece maior síntese de IL-22 e polariza a resposta imunológica para o perfil Th17, perpetuando o processo inflamatório (184,188,189). Assim, a senescência induzida por disfunção telomérica cria um ciclo de inflamação persistente que contribui para dano tecidual e progressão da doença (190,191).

Dessa maneira, a inflamação crônica, marcada pela produção contínua de citocinas como TNF- α , IL-6 e IFN- γ , exerce impacto direto sobre a estabilidade genômica e o encurtamento telomérico (192). Essas citocinas promovem estresse oxidativo com aumento da produção de EROS, que lesam o DNA telomérico (193) e reduzem a expressão e a atividade da telomerase, acelerando o encurtamento dos telômeros (194). O estresse oxidativo resultante estabelece um ciclo vicioso de dano e senescência (195). Células com telômeros encurtados adquirem o SASP, aumentando a secreção de mediadores inflamatórios e amplificando a inflamação local e sistêmica (196,197), o que compromete a regeneração tecidual e favorece a progressão da doença (170).

No LES, a ativação persistente de receptores do sistema imune inato, como os *toll-like* (TLRs), potencializa a produção dessas citocinas e o dano ao DNA, agravando a disfunção celular (198). Essa disfunção impacta a resposta imune adaptativa, promovendo ativação descontrolada de linfócitos e perpetuando o ciclo inflamatório (199). Como consequência, ocorre encurtamento prematuro dos telômeros em células

imunológicas e somáticas, caracterizando envelhecimento imunológico precoce e maior vulnerabilidade clínica (200).

2.5 Mecanismos potenciais de encurtamento telomérico no LES

Como dito acima, o encurtamento dos telômeros está geralmente associado ao envelhecimento cronológico; no entanto, observa-se uma variação significativa entre os indivíduos, mesmo entre aqueles com idades cronológicas semelhantes (185). Essa variabilidade é influenciada por fatores genéticos, escolhas de estilo de vida, exposições ambientais (como poluição do ar, condição socioeconômica, tabagismo e consumo de álcool) e determinantes sociais (169,171,201,202). Considera-se clinicamente relevante a perda de mais de 100 pares de bases por ano durante a meia-idade, enquanto a perda acelerada — superior a 250 pares de bases ao ano — tem sido associada a condições como estresse crônico e distúrbios metabólicos (13). Neste tópico, serão descritos os principais fatores que podem estar associados ao encurtamento telomérico no LES.

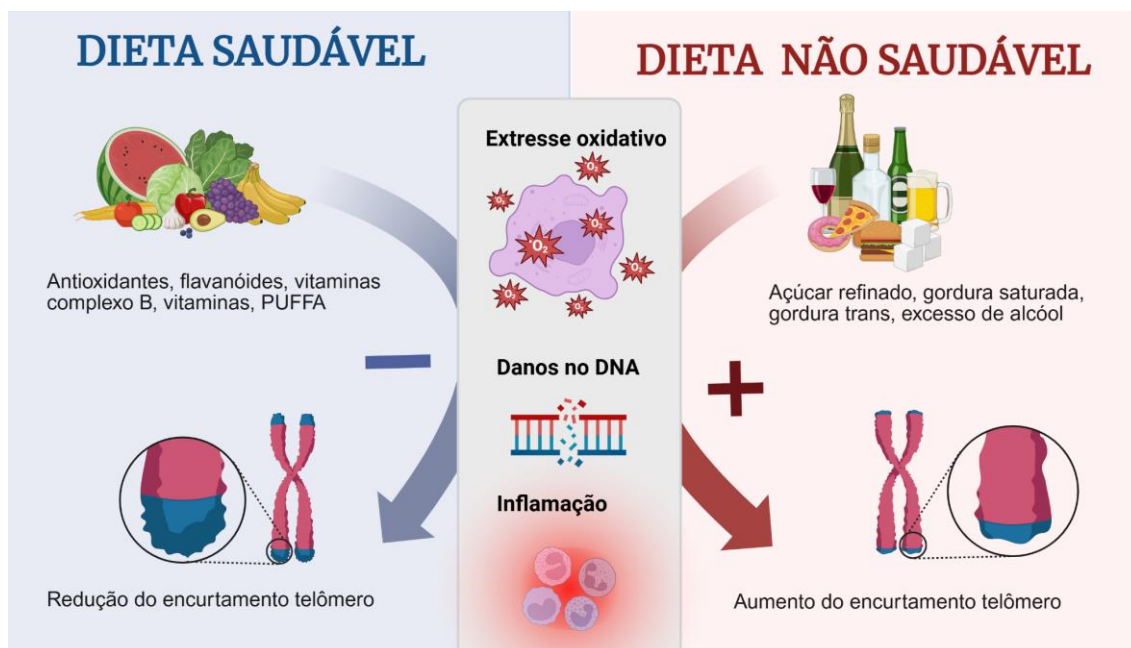
2.5.1 Padrão alimentar

O efeito da dieta sobre o comprimento dos telômeros tem sido alvo de crescente atenção em estudos científicos, dado o aumento constante na diversidade de alimentos consumidos (203,204). A literatura sugere uma possível ligação entre alimentação inadequada, estresse oxidativo elevado e inflamação, afetando a manutenção dos telômeros (205,206). Essas associações são evidentes tanto nos padrões alimentares quanto na composição específica das dietas em termos de macro e micronutrientes (207) (Figura 6).

De forma geral, padrões alimentares caracterizados por uma alta ingestão de frutas frescas, hortaliças, grãos integrais e gorduras de perfil lipídico favorável, como as poli-insaturadas são considerados fundamentais na atenuação dos efeitos do encurtamento telomérico, por modular positivamente a inflamação, apoiarem os mecanismos de reparo celular e conferirem proteção contra o estresse oxidativo (208–211). Estudos prévios mostraram que dietas ricas em antioxidantes específicos e compostos anti-inflamatórios, como vitamina E, vitamina C, polifenóis, curcumina, estão associadas a telômeros mais longos (212–217). Em contrapartida, dietas ricas em alimentos ultraprocessados, açúcares adicionados e com maior proporção de ácidos graxos poli-insaturados e consumo elevado

de lipídios saturados e trans podem acelerar o envelhecimento biológico, contribuindo para disfunções metabólicas e desregulação das respostas inflamatórias (218–220). Nesse cenário, estudos transversais e longitudinais evidenciaram que o consumo de lipídios de perfil desfavorável, frequentemente presentes em alimentos ultraprocessados (UPS) estava relacionado a telômeros mais curtos (221–223).

Figura 6 - Relação da qualidade da dieta e comprimento telômero.



Fonte: Autoria própria (207). A imagem ilustra como diferentes padrões alimentares podem influenciar o encurtamento telomérico. Dietas saudáveis, compostas por alimentos ricos em antioxidantes, flavonoides, vitaminas do complexo B e ácidos graxos poli-insaturados (PUFA), estão associadas à redução do estresse oxidativo e da inflamação, contribuindo para a preservação do comprimento dos telômeros. Por outro lado, dietas não saudáveis, com alto teor de açúcar refinado, gorduras saturadas e trans, além de consumo excessivo de álcool, favorecem danos ao DNA, maior resposta inflamatória e aceleração do encurtamento telomérico. LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; PUFA: *Polyunsaturated Fatty Acids*.

Mulheres com LES apresentam um padrão alimentar marcado por consumo adequado de macronutrientes, porém com ingestão insuficiente de fibras e cálcio, além de consumo elevado de sódio (224). Embora a maior parte da dieta seja composta por alimentos minimamente processados, o consumo de alimentos ultraprocessados é consideravelmente elevado, representando cerca de 20% da energia total ingerida, valor superior ao observado na população brasileira geral (225). Esse elevado consumo de ultraprocessados está associado a uma pior qualidade nutricional e pode agravar o risco cardiovascular e a inflamação crônica presentes no LES (224). Ademais, pacientes com

excesso de peso apresentam maior predisposição a atitudes alimentares desordenadas, o que pode dificultar o manejo alimentar e a adesão a uma dieta mais saudável (226,227).

2.5.2 Fármacos

A integridade telomérica pode ser influenciada por diversos fatores externos, incluindo a exposição prolongada a fármacos imunossupressores utilizados no manejo de doenças autoimunes como o LES (228). A HCQ, uma droga antimalárica com ação imunomoduladora, tem sido amplamente empregada em pacientes com LES por sua capacidade de inibir a ativação de células dendríticas, modular a produção de citocinas inflamatórias e reduzir o risco de exacerbações clínicas (229). Apesar de seus benefícios clínicos, estudos sugerem que a HCQ pode impactar indiretamente os telômeros por meio da redução do estresse oxidativo e da inflamação sistêmica, promovendo um ambiente mais favorável à preservação do comprimento telomérico (230). Contudo, os mecanismos moleculares exatos dessa possível proteção ainda permanecem pouco elucidados (230).

Por outro lado, corticosteróides como a prednisona, amplamente utilizados para controle da atividade inflamatória em doenças autoimunes, podem exercer efeitos controversos sobre os telômeros (185). Embora sejam eficazes na supressão de respostas imunes exacerbadas, o uso crônico de corticosteróides está associado ao aumento do estresse oxidativo e da produção de espécies reativas de oxigênio (231). Além disso, a exposição prolongada à prednisona pode induzir alterações na dinâmica mitocondrial e na função celular, promovendo o envelhecimento celular precoce, o que se reflete na aceleração do desgaste telomérico (232).

Outros imunossupressores comumente prescritos em pacientes com LES, como azatioprina, micofenolato de mofetila e ciclofosfamida, também podem interferir na biologia telomérica (233). Esses agentes atuam inibindo a proliferação celular, seja por bloqueio da síntese de nucleotídeos ou por dano direto ao DNA, podendo impactar negativamente o processo de replicação telomérica (234). A inibição contínua da divisão de células imunocompetentes pode não apenas afetar a renovação celular, mas também comprometer os mecanismos de manutenção telomérica mediados pela telomerase, especialmente em tecidos de alta renovação (235,236).

Embora os imunossupressores desempenhem papel central no controle da inflamação e da atividade autoimune, seus efeitos a longo prazo sobre a integridade telomérica devem ser considerados, principalmente em pacientes expostos cronicamente

a essas medicações (237). A investigação sobre o impacto cumulativo desses fármacos no envelhecimento celular e na homeostase genômica pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais seguras e personalizadas para indivíduos com doenças autoimunes (174,238).

2.5.3 Distúrbios metabólicos

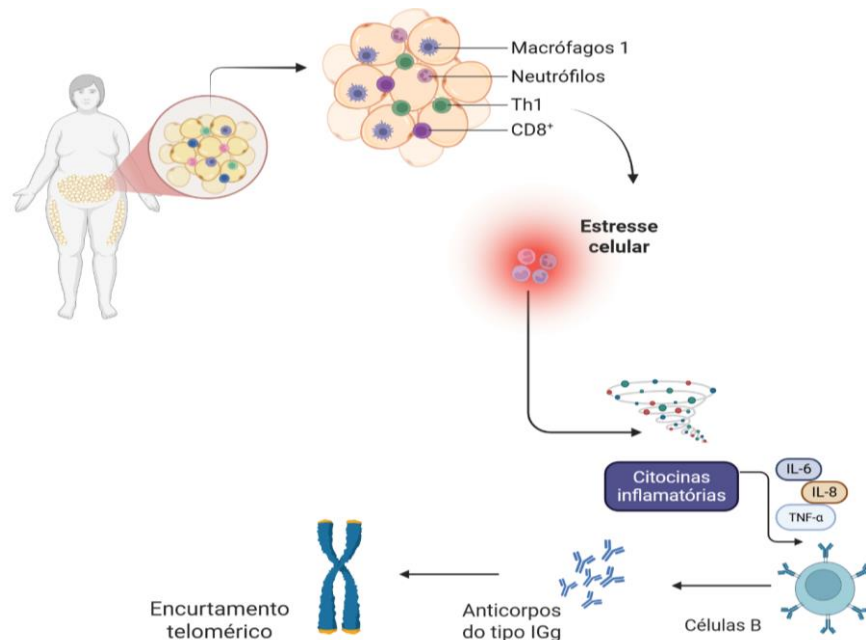
Condições metabólicas como obesidade, resistência à insulina, dislipidemias e síndrome metabólica têm sido reconhecidas como importantes co-fatores no encurtamento telomérico, especialmente em indivíduos com doenças inflamatórias crônicas como o LES (239). O excesso de tecido adiposo, em especial na região visceral, atua como um órgão endócrino ativo que secreta diversas adipocinas e citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e leptina, contribuindo para um estado inflamatório subclínico persistente (240,241). Esse ambiente inflamatório crônico, por sua vez, eleva o estresse oxidativo sistêmico, um dos principais responsáveis pelo dano ao DNA, incluindo o DNA telomérico, cuja região rica em guanina é altamente suscetível à oxidação (242,243).

Além da inflamação, o desequilíbrio metabólico também promove alterações na atividade mitocondrial e no metabolismo energético celular, o que acarreta uma produção exacerbada de EROS (244,245). Essas EROS exercem um papel central na indução de quebras na fita de DNA e inibição da telomerase, acelerando a perda progressiva dos telômeros (246,247). A resistência à insulina e a hiperglicemia, frequentemente presentes em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, intensificam esse processo ao potencializar os danos oxidativos e a disfunção endotelial. Dessa forma, o ambiente metabólico desfavorável age de forma sinérgica com a inflamação para comprometer a integridade telomérica (248,249).

Estudos populacionais demonstram que indivíduos com maior índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal elevada e perfil lipídico alterado apresentam telômeros significativamente mais curtos em leucócitos, o que tem sido interpretado como um marcador de envelhecimento biológico precoce (250–252). No LES, esse efeito pode ser ainda mais pronunciado, uma vez que a presença concomitante de distúrbios metabólicos agrava a ativação imune e a exposição a medicamentos imunossupressores, compondo um quadro multifatorial de risco para desgaste telomérico acelerado (253,254). Assim, a coexistência de comorbidades metabólicas não só reflete um pior

prognóstico clínico, como também representa um fator de risco independente para a senescência celular (255,256) (Figura 7).

Figura 7 – Efeitos do excesso de tecido adiposo na inflamação e encurtamento telomérico.



Fonte: Autoria própria. O excesso de tecido adiposo está associado à infiltração de células imunológicas, como macrófagos tipo 1, neutrófilos, células Th1 e CD8⁺, que contribuem para o aumento do estresse celular. Esse ambiente inflamatório leva à ativação de vias de sinalização pró-inflamatórias e à liberação de citocinas, como IL-6, IL-8 e TNF- α . A inflamação persistente induz ativação de células B, produção de anticorpos IgG e está associada ao encurtamento telomérico, contribuindo para o envelhecimento celular e disfunções imunometabólicas. IL-6: interleucina 6; IL-8: interleucina 8; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; IgG: imunoglobulina G.

Objetivos

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Investigar e comparar o comprimento dos telômeros em mulheres com diagnóstico de LES e em mulheres sem a doença, a fim de compreender possíveis associações entre o LES e alterações relacionadas ao envelhecimento celular.

3.2 Objetivos secundários

- Comparar, entre participantes com e sem diagnóstico de LES:
 - Medidas antropométricas e de composição corporal;
 - Parâmetros do perfil metabólico, incluindo glicemia, perfil lipídico e proteína C reativa (pcR);
 - Padrões de ingestão alimentar.
- Avaliar, entre as participantes com diagnóstico de LES, características clínicas relevantes, como tempo de doença, escore de atividade da doença (SLEDAI) e uso de medicamentos.
- Investigar possíveis associações entre o comprimento dos telômeros e características fenotípicas das participantes, incluindo marcadores clínicos, metabólicos e nutricionais.

Participantes e Métodos

4. PARTICIPANTES E MÉTODOS

4.1 Local do estudo e considerações éticas

O presente estudo faz parte de um projeto Jovem Pesquisador da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) intitulado “Progressos em estudos epigenéticos nas doenças reumáticas autoimunes: da bancada à clínica no lúpus eritematoso sistêmico”. A aprovação ética foi obtida pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) (CAAE.: 47317521.8.0000.0068).

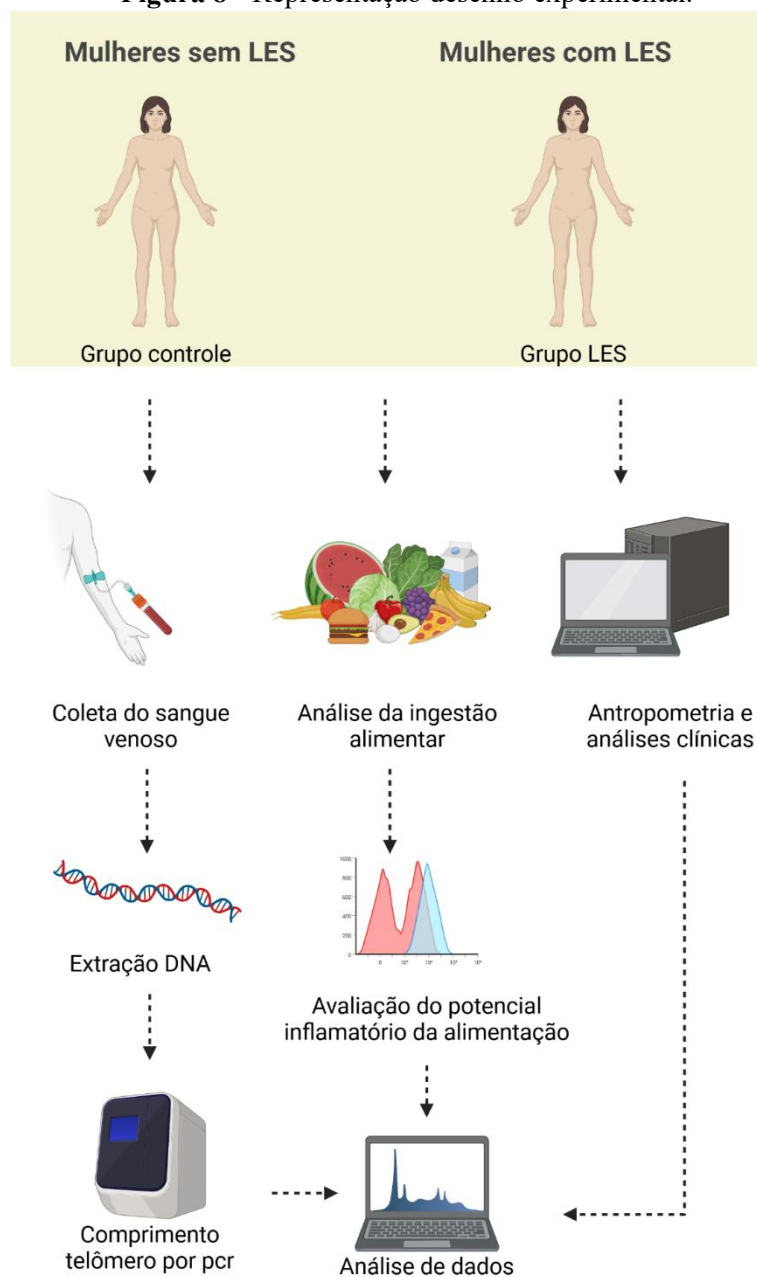
Todas as participantes foram informadas dos benefícios e riscos potenciais de sua participação e assinaram o Termo de consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO A). Este estudo foi realizado no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE) do HC-FMUSP e no Centro de Medicina do Estilo de Vida Laboratório de Fisiologia Aplicada e Nutrição da FMUSP.

4.2 Desenho experimental

Trata-se de um estudo transversal composto por dois grupos independentes: Grupo LES, formado por participantes com diagnóstico de LES, e Grupo Controle, composto por participantes saudáveis (sem diagnóstico de LES). O cálculo do tamanho da amostra foi dimensionado de acordo com o desenho do estudo e auxílio do programa G Power versão 3.1.9.2. Assumindo um nível de significância de 5%, e poder de 80%, o tamanho mínimo da amostra é de 70 casos e 35 controles (na proporção de 2 casos para 1 controle).

Pelo caráter do estudo foram realizadas avaliações antropométricas, de composição corporal e da ingestão alimentar, coleta e processamento de amostra de sangue em um único momento. O desenho experimental está apresentado na Figura 8.

Figura 8 - Representação desenho experimental.



Participaram do estudo mulheres com diagnóstico de Lúpus eritematoso sistêmico (grupo LES) e mulheres saudáveis (grupo controle). Foram realizadas coleta de sangue venoso, avaliação antropométrica, exames clínicos e análise da ingestão alimentar. A partir da dieta, foi avaliado o potencial inflamatório da alimentação. O DNA foi extraído para posterior análise do comprimento dos telômeros por pcr, e todos os dados foram integrados para análise estatística. LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; PCR: Reação em Cadeia da Polimerase.

4.3 Seleção e Recrutamento

Para a realização do estudo, participantes do Grupo LES foram selecionadas no Ambulatório de Lúpus Adulto do HC-FMUSP, considerando os seguintes critérios de elegibilidade pré-estabelecidos.

Critérios de inclusão:

- Indivíduos do sexo feminino,
- Idade de 18 a 45 anos,
- Período de pré-menopausa,
- Participantes que atendam aos critérios de classificação EULAR (2019),
- Participantes com pontuação SLEDAI < 4 (doença em remissão),
- Sob tratamento com glicocorticoide em dosagem menor que 10 mg ao dia,
- Sob tratamento com cloroquina em dose estável,
- Com IMC maior que 18,5 kg/m².

Critérios de exclusão:

- Em uso de anticoagulante,
- Em uso de metotrexato,
- Gestantes,
- Tabagista atual ou com histórico de tabagismo,
- Em uso de suplementos com ácido fólico ou vitamina B12,
- Com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 e/ou hipertensão arterial,
- Presença de infecção atual
- Com IMC maior que 31,5 kg/m².
- Indivíduos envolvidos em programas de treinamento físico e/ou dietas prescritivas.

Considerando que o sexo feminino é um forte contribuinte para a fisiopatologia do LES e que as mulheres são 9 a 10 vezes mais afetadas quando comparadas aos homens, optou-se por selecionar apenas mulheres para o estudo. Além disso, considerando os possíveis efeitos das drogas antirreumáticas no comprimento do telômero, estipulou-se como critérios de inclusão o uso de glicocorticoide na dosagem <10 mg/dia e o uso de cloroquina na dose estável. É importante ressaltar que todos os outros medicamentos utilizados serão avaliados e monitorados ao longo do estudo.

Participantes do Grupo Controle foram selecionadas considerando os seguintes critérios de elegibilidade pré-estabelecidos.

Critérios de inclusão:

- Indivíduos do sexo feminino,
- Idade de 18 a 45 anos,
- Período de pré-menopausa,

- Com IMC maior que 18,5 kg/m².
- Critérios de exclusão:
- Em uso de anticoagulante,
- Em uso de metotrexato,
- Gestantes,
- Tabagista atual ou com histórico de tabagismo,
- Em uso de suplementos com ácido fólico ou vitamina B12,
- Com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 e/ou hipertensão arterial,
- Presença de infecção atual
- Com IMC maior que 31,5 kg/m².
- Indivíduos envolvidos em programas de treinamento físico e/ou dietas prescritivas.

4.4 Parâmetros clínicos

A coleta de dados sociodemográficos e clínicos foi conduzida por meio da análise de prontuários do HC-FMUSP (ProntMed) e entrevistas com as participantes. Foram coletados dados referentes a idade atual (anos), raça declarada, estado civil, escolaridade e tabagismo prévio, SLEDAI, tempo de diagnóstico da doença e doses atuais de prednisona, hidroxicloroquina e demais medicações complementares.

4.5 Avaliações antropométricas e composição corporal

Para a aferição de estatura foi utilizado um estadiômetro com escala de 0,5 cm. O peso foi aferido por uma balança digital, com capacidade de 300 kg e sensibilidade de 100 gramas. A partir dos valores de peso (kg) e altura (m) foi calculado o IMC. A composição corporal (massa magra e massa gorda) foi estimada por meio da aferição de dobras cutâneas, sendo elas tricipital, bicipital, subescapular e suprailíaca. As equações preditivas de Durnin (1974) e Siri (1961) foram utilizadas como referência para a realização dos cálculos dentro da plataforma nutricional WebDiet ®. A circunferência abdominal foi aferida com fita plástica inextensível com graduação de 0,1 mm posicionada na mesma linha da cicatriz umbilical com os indivíduos em posição ereta.

4.6 Análise da ingestão alimentar

A análise da ingestão alimentar dos participantes foi realizada por meio da aplicação de três Recordatórios Alimentares de 24 horas (R24h). O primeiro R24h foi realizado no dia da coleta dos dados. Os outros dois foram feitos por telefone, sendo dois R24h em dias semanais e um correspondente a um dia de final de semana.

4.6.1 Análise quantitativa

Foi realizada análise quantitativa da dieta, considerando a ingestão diária de energia e de macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídios), expressa tanto em gramas quanto em percentual do valor energético total (VET). Os valores nutricionais foram estimados utilizando-se o software WebDiet® (WebDiet, Rio de Janeiro, Brasil), desenvolvido em 2017, o qual se baseia em tabelas de composição de alimentos atualizadas para o cálculo da ingestão alimentar.

4.6.2 Análise pelo nível de processamento dos alimentos

Para a avaliação dos padrões alimentares dos participantes deste estudo, foi adotada a classificação de alimentos proposta pelo sistema NOVA, que categoriza os alimentos com base no grau de processamento a que foram submetidos (257).

- Alimentos in natura ou minimamente processados: Este grupo inclui alimentos que são obtidos diretamente da natureza ou que passaram por processos físicos mínimos, como limpeza, secagem, refrigeração ou congelamento, sem a adição de substâncias químicas. Exemplos típicos incluem frutas, vegetais, grãos, leguminosas, leite e carnes frescas. Esses alimentos são essenciais para a dieta, uma vez que oferecem uma ampla gama de nutrientes, incluindo vitaminas, minerais, fibras e antioxidantes, sem a presença de aditivos artificiais. A promoção do consumo desses alimentos é considerada uma estratégia eficaz para a prevenção de doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes e doenças cardiovasculares.

- Alimentos processados: Os alimentos processados são aqueles que, embora tenham passado por intervenções industriais, ainda mantêm características similares aos seus alimentos originais. Neste grupo, encontramos produtos como pães, conservas,

queijos e carnes processadas, que podem conter adição de sal, açúcar ou óleos. Apesar de serem considerados mais saudáveis do que os ultraprocessados, a inclusão de ingredientes como conservantes e corantes pode comprometer sua qualidade nutricional. Assim, a análise do consumo desses alimentos é relevante para entender seu papel na dieta dos participantes e sua relação com a saúde.

- Alimentos ultraprocessados: Esta categoria é caracterizada por produtos formulados a partir de substâncias extraídas de alimentos ou sintetizadas, contendo aditivos, conservantes e ingredientes industrializados que não são habitualmente utilizados em preparações culinárias caseiras. Exemplos incluem refrigerantes, salgadinhos, biscoitos recheados e refeições prontas. O consumo excessivo de alimentos ultraprocessados está associado a diversos problemas de saúde, como obesidade, hipertensão e diabetes tipo 2, além de comprometer a qualidade da dieta ao reduzir a ingestão de alimentos in natura e minimamente processados. Portanto, é crucial avaliar a frequência e a quantidade de ultraprocessados na dieta dos participantes.

- Ingredientes culinários: Esta categoria compreende substâncias extraídas diretamente de alimentos in natura ou da natureza, obtidas por meio de processos físicos, como prensagem, centrifugação, trituração ou refino. Entre os principais exemplos estão os óleos vegetais, o azeite de oliva, a manteiga, o açúcar e o sal. Esses ingredientes são amplamente utilizados na preparação de refeições e têm como função principal tornar os alimentos mais saborosos e diversificados. Quando empregados em pequenas quantidades, são compatíveis com uma alimentação equilibrada; contudo, o uso excessivo pode aumentar o teor calórico, o consumo de sódio e de açúcares livres na dieta, comprometendo sua qualidade nutricional.

4.6.3 Análise dos padrões alimentares

Os padrões alimentares foram avaliados por meio de dois índices: o Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQD-R), desenvolvido por Previdelli et al. (2011), que utiliza uma abordagem a priori, e o Índice Inflamatório da Dieta (EDIP), proposto por Tabung et al. (2016), baseado no método estatístico Reduced Rank Regression (RRR) (258,259). Este último configura-se como um padrão alimentar híbrido, cuja aplicação ainda carece de validação específica para a população brasileira (260).

No caso do IQD-R, os alimentos relatados foram manualmente classificados em doze grupos: frutas totais (em qualquer forma de consumo), frutas inteiras (excluindo sucos), verduras e legumes totais (excetuando tubérculos), verduras e legumes verde-

escuros e alaranjados, cereais, raízes e tubérculos, cereais integrais, leite e derivados (excluindo produtos lácteos ricos em gordura, como manteiga ou creme de leite), carnes e ovos, leguminosas, peixes, oleaginosas e polpa de coco, e óleos vegetais (259). Além desses grupos alimentares, também foram computados o consumo energético total (kcal), sódio (mg), gorduras saturadas (g), gorduras trans (g), álcool (g) e açúcar adicionado (g). Após a estimativa do consumo usual, foi atribuída a pontuação do IQD-R a cada componente.

O escore total do IQD-R varia de zero a 100 pontos, sendo composto por 12 componentes detalhados no Quadro 7. Para a maioria dos componentes, uma maior pontuação indica maior adequação às recomendações alimentares. Contudo, para gordura saturada, sódio e o componente “Gord_AA” (energia proveniente de gordura saturada, gordura trans, álcool e açúcar adicionado), maiores escores refletem menor consumo, alinhado às metas dietéticas. A pontuação final, bem como as pontuações dos componentes em densidade (kcal do componente por 1.000 kcal totais da dieta), foi utilizada nas análises subsequentes (261).

Para o cálculo do EDIP, o consumo habitual em gramas de treze grupos alimentares constituintes do índice foi obtido a partir dos dados dos três R24h. O consumo médio habitual de cada grupo foi dividido pelo tamanho médio da porção e multiplicado pelos coeficientes atribuídos a cada grupo na publicação original de Tabung et al. (2016), conforme apresentado no Quadro 8. O escore final do EDIP foi dividido por 1.000, com o objetivo de reduzir o número de dígitos, e ajustado para energia pelo método dos resíduos, conforme Willett, Howe e Kushi (1997) (262).

Já para o adaptação do EDIP à população de São Paulo - capital (EDIP-SP), todos os itens alimentares consumidos por pelo menos 5% da amostra do ISA-Capital 2008 foram agrupados considerando semelhanças na composição nutricional e no uso culinário, seguindo os critérios estabelecidos por Castro et al. (2016) (263). O consumo habitual, em gramas, desses grupos foi estimado a partir dos dados dos três R24h e ajustado pela probabilidade de consumo. Esses grupos serviram de base para a modelagem do EDIP-SP, que foi derivado utilizando regressão linear múltipla.

Quadro 7. Esquema de pontuação dos componentes do Índice de Qualidade da Dieta

Revisado (IQD-R).

Componentes	Pontuação máxima	Condição para atingir a pontuação máxima	Kcal/porção
Frutas totais	5	≥ 1 porção/1000 Kcal	70
Frutas integrais	5	$\geq 1,5$ porção/1000 Kcal	70
Legumes e verduras totais	5	≥ 1 porção/1000 Kcal	15
Legumes e verduras verdes-escuros e alaranjados	5	$\geq 0,5$ porção/1000 Kcal	15
Cereais totais	5	≥ 2 porções/1000 Kcal	150
Cereais integrais	5	≥ 1 porção/1000 Kcal	150
Leite e derivados	10	$\geq 1,5$ porção/1000 Kcal	120
Carnes, ovos e leguminosa	10	≥ 1 porção/1000 Kcal	190
Oleos ¹	10	$\geq 0,5$ porção/1000 Kcal	73
Gordura saturada	10 8	$\leq 7\%$ VCT $\leq 10\%$ VCT * 0 pontos se $\geq 15\%$ VCT	-
Sódio	10 8	$\leq 0,7$ g/1000 Kcal ≤ 1 g/1000 Kcal * 0 pontos se ≥ 2 g/1000 Kcal	-
Gord_AA ²	20	$\leq 10\%$ VCT * 0 pontos se $\geq 35\%$ VCT	-

A pontuação deve ser aplicada a cada componente de forma a calcular a pontuação proporcional quando os valores atingidos não forem suficientes para a pontuação máxima.

¹ Inclui gorduras monoinsaturada e poli-insaturada provenientes de oleaginosas e peixes.

² Somatória da Kcal proveniente de gordura saturada, gordura trans, álcool e açúcar de adição.

Fonte: Previdelli et al. (2011).

Quadro 8. Esquema de pontuação dos grupos de alimentos do Padrão Empírico de Inflamação da Dieta (*Empirical Dietary Inflammatory Pattern*, EDIP).

Grupo de alimentos	Descrição de uma porção	Pontuação por porção
Carne processada	30 g	165,03
Carne vermelha	113 g a 170 g	140,19
Frutos do mar	De 70 g a 117 g	252,45
Outros legumes	75 g a 90 g	136,14
Grãos refinados	1 fatia de pão de forma branco, 1 pão francês, 1 fatia média de bolo simples, 250 g de arroz ou 140 g de massa	81,21
Bebidas adoçadas	1 copo, 1 garrafa ou 1 lata de suco industrial ou refrigerante (média: 240 g)	156,85
Cervejas	1 garrafa (long-neck), 1 copo ou 1 lata (média: 240 g)	- 136,99
Vinhos	113 g	- 249,70
Café	1 xícara de café (50 g)	- 83,18
Legumes e verduras alaranjadas	100 g	- 165,37
Verduras	1 pegador (15 g)	- 190,29
Sucos de frutas naturais	1 copo pequeno (200 g)	- 58,95
Pizzas	2 fatias médias (180 g)	- 1175,21

Fonte: Taubung *et al.*, 2016.

4.6.4 Estimativa do percentual de super- e sub - relato da ingestão energética

Para estimar o percentual de super- e sub-relato da ingestão energética dos participantes, primeiramente foi calculado o Valor Energético Total (VET) da dieta, utilizando a metodologia proposta pela *Food and Agriculture Organization* (FAO, 2003). Essa abordagem considera a energia fornecida por cada grama de macronutriente absorvido e digerido, sendo atribuídos os seguintes valores calóricos: 4 kcal por grama de proteína, 4 kcal por grama de carboidratos disponíveis, 2 kcal por grama de fibras alimentares, 9 kcal por grama de lipídios e 7 kcal por grama de álcool (264). O VET obtido foi posteriormente ajustado para a variabilidade intrapessoal com o auxílio do software WebDiet ®. Em seguida, a estimativa das necessidades energéticas diárias

(EER) foi realizada com base nas equações do *Institute of Medicine of the National Academies* (IOM, 2005), considerando sexo, faixa etária e estado nutricional dos indivíduos. Partindo do princípio de que indivíduos em equilíbrio energético consomem energia equivalente ao gasto energético, o percentual de super- ou sub-relato da ingestão energética foi calculado pela seguinte fórmula:

$$(1) \% \text{ de super- e sub-relato da ingestão energética} = \frac{VET - EER}{EER} * 100.$$

4.7 Coleta de sangue

As amostras de sangue periférico venoso foram coletadas após jejum prévio de 10 horas por profissional qualificado (enfermeiro ou biomédico). A coleta de sangue tem risco mínimo (Categoria 2; 45 CFR 46.110). Para os parâmetros bioquímicos, as amostras de sangue foram coletadas em um tubo vacutainer® com gel separador. Tais amostras foram cadastradas conforme o sistema de identificação interno e conduzidas para o laboratório central do HC-FMUSP para o seu respectivo processamento.

Para as análises de comprimento dos telômeros, as amostras de sangue foram coletadas em tubos contendo o anticoagulante EDTA (ácido etilenodiamino tetraacético) e colocadas imediatamente em gelo. Posteriormente as amostras foram conduzidas para as dependências do laboratório FMUSP, onde foram armazenadas a -80°C.

4.8 Perfil metabólico, hematológico e imunológico

Exames bioquímicos referentes ao perfil metabólico, hematológico e imunológico foram analisados nas dependências do Laboratório Central do HC-FMUSP. Os valores de referência foram descritos considerando o grupo do sexo feminino e os índices pré-estabelecidos pelas técnicas e kits utilizados pelo referido laboratório (Quadro 9).

Quadro 9. Métodos de quantificação e valores de referência das dosagens séricas.

Parâmetros Bioquímicos	Método de quantificação	Valores de Referência
Glicose(mg/dL)	Hexoquinase	70 - 99
Colesterol total (mg/dL)	Enzimático Colorimétrico	< 190
LDL (mg/dL)		< 100
HDL (mg/dL)		> 40
não-HDL (mg/dL)		< 130
VLDL (mg/dL)		< 30
Triglicérides (mg/dL)		< 150
pcR (mg/dL)	Imunoturbidimetria	< 5,0
ApoB		< 90 mg/dL
Anti-dsDNA (UI/mL)	Imunoensaio fluoroenzimático	<10: Negativo / > 15: Positivo
Anti-SM (UR/mL)		< 20
Complemento C3 (mg/dL)	Imunoturbidimetria	67 - 149
Complemento C4 (mg/dL)		10 - 38
Ant-Ro/SSA, anti-LA/SSB (UR/mL)	Imunoensaio fluoroenzimático	< 20
Anti- B2GPI IGG (U)		< 20
Anti- B2GPI IGM (U)		< 20

LDL-c: Lipoproteína de baixa densidade, HDL-c: Lipoproteína de alta densidade, VLDL: Lipoproteína de muito baixa densidade, PCR: Proteína C reativa, Anti-dsDNA: autoanticorpos anti-DNA de dupla hélice, Anti-SM: autoanticorpos anti-Smith, Anti-B2GPI: anticorpos anti-Beta 2 glicoproteína 1.

4.9 Análise do comprimento dos telômeros

4.9.1 Extração do DNA no sangue periférico

A extração do DNA foi realizada com kit GE Health Care (Illustra blood genomic Prep Mini Spin kit), segundo as orientações do fornecedor. A concentração e a pureza do DNA foram determinadas por espectrofotometria usando NanoDrop 2000c. A concentração do DNA foi avaliada a 260 nm e a relação de leituras a 260 nm e a 280 nm para estimar a pureza do DNA, estabelecendo-se o valor de 1,8 como referência mínima.

4.9.2 Análise do comprimento dos telômeros

A quantificação do comprimento da região telomérica foi realizada por meio da amostra de DNA extraído, a partir da técnica de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) em

tempo real quantitativo, padronizada e adaptada por meio do método descrito por Cawton (2002). Os primers foram desenhados a partir da sequência de interesse como descritos no Quadro 10. As reações de PCRs foram realizadas em placas de 96 poços usando o equipamento *Step One Plus Real-Time PCR System* (Applied Biosystems®).

Para a reação, o kit *SYBR® Green PCR Mastermix* (Applied Biosystems™) foi usado em um volume final de 20 µl. A concentração de amostras e dos primers foi modificada a partir do protocolo original: foram utilizados 700 nM de cada primer e 20 nM de DNA (valores selecionados a partir da curva padrão). Todas as análises foram realizadas em duplicata e verificada a concordância dos valores (valores maiores que 10% foram reanalisados).

O comprimento do telômero foi obtido por meio da razão relativa (razão T/S) entre o número de cópias da região telomérica (T) e o número de cópias de um gene de cópia única (S), por meio da curva-padrão relativa. A razão entre T/S para cada amostra será calculada a partir da seguinte fórmula: $2^{-\Delta Ct(\text{telômero}) - \Delta Ct(\text{gene de cópia única})} = 2^{-\Delta\Delta Ct}$, seguindo os parâmetros de SCHEINBERG et al. (2010). Neste ensaio, o gene 36B4 (*acidic ribosomal phosphoprotein P0*) foi utilizado como gene de cópia única.

Quadro 10- Sequência dos primers utilizados na reação de PCR em tempo real.

Primer	Sequência
Tel 1	5'-GGTTTTTGAGGGTGAGGGTGAGGGTGAGGGTGAGGGT-3'
Tel 2	5'-TCCCGACTATCCCTATCCCTATCCCTATCCCTATCCCTA-3'
36B4u	5'-CCCATTCTATCATCAACGGGTACAA-3'
36B4d	5'-CAGCAAGTGGAAGGTGTAATCC-3'

4.10 Análises estatísticas

A análise estatística foi realizada utilizando os softwares SPSS Statistics® versão 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) e R Studio versão 4.0 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria), com suporte de pacotes como tidyverse, ggplot2, stats, psych, car, lmtest, broom, entre outros. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$) para todos os testes.

Inicialmente, foi realizada uma análise descritiva das variáveis sociodemográficas, clínicas, antropométricas, de composição corporal, de consumo alimentar, perfil metabólico, hematológico e imunológico. As variáveis contínuas foram

testadas quanto à normalidade de distribuição pelo teste de Shapiro-Wilk. Variáveis numéricas foram expressas como médias e desvios padrão (DP) e variáveis categóricas foram apresentadas em frequências absolutas e relativas (%). Para comparação entre o Grupo LES e o Grupo Controle foram utilizados testes t para amostras independentes ou teste do qui-quadrado.

Após a descrição das características clínicas, laboratoriais e dos padrões alimentares da amostra, foram realizadas análises de correlação para explorar possíveis associações entre as variáveis estudadas. As correlações foram avaliadas considerando, primeiramente, o conjunto total da amostra, a fim de identificar padrões gerais de associação. As correlações foram avaliadas por coeficientes de correlação de Pearson. Em seguida, essas correlações foram ajustadas por idade e IMC por meio da análise de correlação parcial, com o objetivo de controlar potenciais fatores de confusão. Foram apresentadas tanto as correlações brutas quanto ajustadas (valores de r e respectivos valores de p).

Para avaliar o efeito independente da presença de LES sobre o comprimento dos telômeros, foi aplicado um modelo de regressão linear múltipla, ajustado para idade e IMC. Ainda, modelos adicionais de regressão linear múltipla foram utilizados para investigar os fatores associados ao comprimento dos telômeros exclusivamente no grupo com LES, incluindo parâmetros de composição corporal, perfil lipídico (HDL), marcadores inflamatórios (pcR) e uso de medicamentos (hidroxicloroquina e prednisona). Os modelos foram ajustados para idade e IMC. Os coeficientes (β) e valores de p foram apresentados, e o ajuste global do modelo foi avaliado por meio do R^2 ajustado.

Além disso, foi realizada análise de agrupamento (cluster analysis) hierárquica (método de Ward, com distância euclidiana) para identificação de perfis metabólicos distintos entre os participantes com LES. As variáveis utilizadas para definição dos clusters incluíram HDL, glicose, triglicerídeos, colesterol total e idade. A determinação do número ideal de clusters foi baseada na inspeção visual do dendrograma e no método do cotovelo. Após a definição dos grupos, o comprimento dos telômeros foi comparado entre os clusters utilizando teste t, e suas características clínicas e metabólicas foram comparadas por meio de testes de comparação de médias.

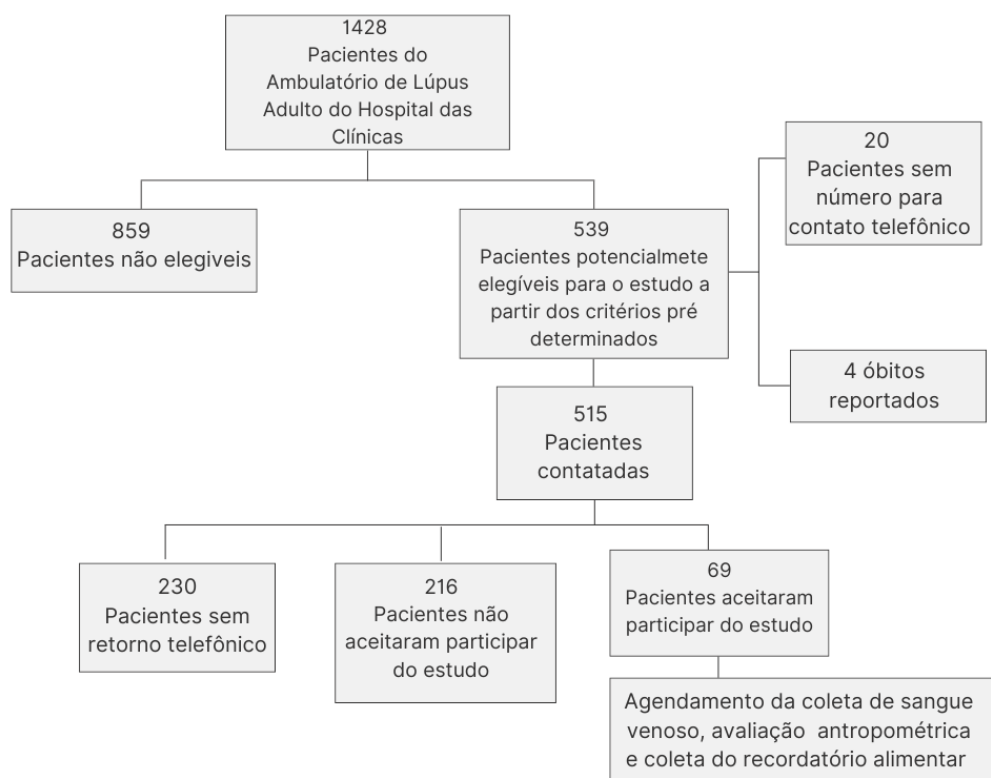
Resultados

5. RESULTADOS

5.1 Características da amostra

Primeiramente, 1.428 participantes atendidos no Ambulatório de Lúpus Adulto do Hospital das Clínicas passaram por um processo de triagem. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 859 participantes foram considerados inelegíveis. Entre as 539 participantes potencialmente elegíveis, 20 não puderam ser contatadas por falta de número telefônico e quatro óbitos foram reportados. Assim, 515 participantes foram contatados por telefone. Dessas, 230 não retornaram o contato e 215 recusaram participar do estudo. No final, 69 participantes aceitaram participar e foram incluídas no Grupo LES do presente estudo. O processo de triagem e inclusão das participantes no estudo (Figura 9). Ainda, 36 mulheres sem a doença foram incluídas no Grupo Controle.

Figura 9 - Fluxograma de seleção e inclusão de participantes com diagnóstico de LES no estudo.



As características sociodemográficas e clínicas das participantes estão apresentadas na Tabela 1. As participantes dos Grupos Controle e LES apresentaram médias de idade semelhantes, não havendo diferença estatisticamente significativa entre

elas. No Grupo LES, observou-se maior proporção de mulheres que se autodeclararam não negras, padrão também predominante entre aquelas do Grupo Controles, sem diferença entre os grupos.

Em relação ao estado civil, embora a presença de parceiros tenha sido mais frequente entre as participantes com LES do que as do Grupo Controle, essa diferença não atingiu significância estatística. Por outro lado, constatou-se diferença significativa na escolaridade, com maior proporção de participantes que completaram o nível superior entre os controles em comparação às participantes com LES.

Tabela 1 - Características sociodemográficas e clínicas das participantes incluídas no presente estudo.

Variáveis	Grupo Controle (n=36)	Grupo LES (n=69)	<i>p</i> valor
Idade (anos)	35 ± 6,9	35,6 ± 6,4	0,647
Classificação étnico-racial			
Não negros	30 (83,3)	54 (78,3)	0,537
Negros	6 (16,0)	15 (21,7)	
Estado civil			
Com parceiro	11 (30,6)	32 (46,4)	0,253
Sem parceiro	25 (69,4)	37 (53,6)	
Escolaridade			
Com nível superior	27 (75)	27 (39,1)	0,002
Sem nível superior	9 (25)	42 (60,9)	
Tempo de doença (anos)	—	11,9 ± 7	—
Medicamentos HCQ mg /dia			
Dose atual (mg/dia)	—	399,1 ± 39,9	—
Tempo de uso (meses)	—	108,8 ± 71,7	—
Medicamentos PREDS mg /dia			
Dose atual (mg/dia)	—	9,6 ± 18,8	—
Tempo de uso (meses)	—	90,3 ± 79,2	—
SLEDAI atual	—	0,32 ± 0,87	—

Valores apresentados em média ± DP ou número absoluto (frequência). LES: Lúpus eritematoso sistêmico, SLEDAI: Systemic lupus erythematosus disease activity index, HCQ: Hidroxicloroquina, PREDS: Prednisona. Valores em negrito: *p* <0,05.

5.2 Características antropométricas

As características antropométricas e de composição corporal estão descritas na Tabela 2. Não foram observadas diferenças significativas no peso, altura, IMC e circunferência abdominal entre os grupos. Porém, as participantes com LES apresentaram valores significativamente mais elevados de massa gorda e menores de massa magra, tanto absoluto quanto percentual, em comparação ao Grupo Controle.

Tabela 2 - Características antropométricas e composição corporal dos indivíduos incluídos no presente estudo

Variáveis	Grupo Controle (n=36)	Grupo LES (n=69)	<i>p</i> valor
Peso (kg)	72,22 ± 13,13	71,17 ± 13,53	0,701
Altura (m)	1,61 ± 0,06	1,61 ± 0,06	0,606
IMC (kg/m ²)	27,61 ± 5,12	27,52 ± 5,14	0,929
Circunferência abdominal (cm)	85,40 ± 12,78	89,41 ± 11,58	0,121
Massa gorda (kg)	24,16 ± 8,16	29,14 ± 14,22	0,025
Massa gorda (%)	33,01 ± 6,71	39,36 ± 14,39	0,003
Massa magra (kg)	47,35 ± 7,97	41,84 ± 10,94	0,004
Massa magra (%)	66,80 ± 6,66	60,57 ± 14,36	0,003

Valores apresentados em média ± DP. LES: Lúpus eritematoso sistêmico, IMC: Índice de Massa Corporal. Valores em negrito: *p* < 0,05.

5.3 Características do consumo alimentar

As características referentes ao consumo alimentar estão descritas na Tabela 3. As participantes com LES apresentaram menor ingestão energética em comparação ao Grupo Controle. Apesar de apresentarem um menor consumo de proteína em termos absolutos, a proporção desse macronutriente em relação ao valor calórico total foi maior no Grupo LES. Para os carboidratos, observou-se menor consumo em valores absolutos e também menor participação percentual na dieta. Já em relação aos lipídios, as participantes com LES consumiram menor quantidade, mas sem diferença significativa no percentual energético proveniente dessa fonte entre os grupos.

O número médio de refeições diárias foi semelhante entre os grupos. Entretanto, ao analisar a qualidade da alimentação pelo nível de processamento, observou-se que as participantes com LES consumiram alimentos in natura ou minimamente processados

mais vezes ao longo do dia, entretanto a quantidade calórica proveniente desses alimentos foi menor em relação ao Grupo Controle. Não houve diferença relevante na ingestão calórica de alimentos processados, mas as participantes do Grupo LES consumiram esses produtos com maior frequência. Para os alimentos ultraprocessados, verificou-se tanto maior ingestão calórica quanto maior frequência de consumo entre as participantes do Grupo LES.

Os escores dos índices que avaliam a qualidade e o potencial inflamatório da dieta (IQD-R, EDIP e EDIP-SP) não diferiram entre os grupos. Contudo, o super ou sub-relato de ingestão energética foi mais elevado entre as participantes com LES, indicando maior discrepância entre o consumo relatado e o estimado.

Tabela 3 - Características do consumo alimentar das participantes incluídas no presente estudo.

Variáveis	Grupo Controle (n=36)	Grupo LES (n=69)	<i>p</i> valor
Ingestão energética (kcal/dia)	2.186,47 ± 157,13	1.704,19 ± 579,24	0,001
Número de refeições / dia	4,24 ± 0,75	3,99 ± 0,78	0,105
IN/MP (kcal/dia)	942,19 ± 43,85	805,36 ± 393,15	0,006
IN/MP (número ref / dia)	18,28 ± 1,14	43,91 ± 15,72	0,001
PR (kcal/dia)	215,51 ± 72,12	217,42 ± 158,42	0,932
PR (número ref / dia)	3,81 ± 1,57	7,70 ± 5,57	0,001
ULT (kcal/dia)	283,32 ± 33,10	389,00 ± 293,57	0,004
ULT (número ref / dia)	3,89 ± 0,84	12,13 ± 7,14	0,001
ING (kcal/dia)	654,36 ± 72,81	273,36 ± 175,25	0,001
ING (número ref / dia)	13,72 ± 1,90	30,23 ± 10,65	0,001
Proteína (g)	89,16 ± 2,60	78,61 ± 36,99	0,021
Proteína (%)	16,95 ± 0,32	18,73 ± 5,07	0,005
Carboidrato (g)	260,21 ± 10,28	198,09 ± 67,54	0,001
Carboidrato (%)	48,81 ± 0,47	46,18 ± 7,40	0,004
Lipídios (g)	81,91 ± 2,79	67,75 ± 28,03	0,001
Lipídios (%)	34,10 ± 0,65	34,84 ± 7,13	0,391
IQD-R total	72,36 ± 5,51	70,68 ± 5,57	0,144
EDIP total	0,11 ± 0,91	0,34 ± 0,25	0,145
EDIP-SP total	-0,15 ± 1,63	-0,35 ± 1,28	0,517
Super/Sub-relato (kcal)	-143,94 ± 87,22	316,03 ± 605,37	0,001
% Super/Sub-relato	-7,14 ± 4,36	15,10 ± 29,69	0,001

Valores apresentados em média ± DP. LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; IN/MP: Alimentos in natura ou minimamente processados; PR: Produtos processados; ULT: Produtos ultraprocessados; ING: Industrializados no geral; IQD-R: Índice de Qualidade da Dieta Revisado; EDIP: Índice Inflamatório da Dieta; EDIP-SP: Índice Inflamatório da Dieta – Score Ponderado. Valores em negrito: *p* <0,05.

5.4 Perfil metabólico, hematológico e imunológico

As características perfil metabólico, hematológico e imunológico estão descritas na Tabela 4. As participantes do Grupo LES apresentaram média de concentrações séricas mais baixas de glicose, colesterol total e HDL em comparação ao Grupo Controle, enquanto as concentrações de LDL, não-HDL e VLDL não mostraram diferenças relevantes entre os grupos. Por outro lado, as participantes com LES apresentaram níveis mais elevados de triglicerídeos.

Em relação aos marcadores inflamatórios, a pcR foi significativamente maior entre as participantes com LES, enquanto os níveis de ApoB foram mais baixos neste grupo. As concentrações de complemento C3 não diferiram entre os grupos, entretanto observou-se concentrações significativamente reduzidas do complemento C4 entre as participantes com LES.

Os marcadores imunológicos, incluindo anti-dsDNA, anti-SM e anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB estavam presentes ou elevados apenas entre as participantes com LES, não sendo detectados no Grupo Controle.

Tabela 4 - Características perfil metabólico, hematológico e imunológico das participantes incluídas no presente estudo..

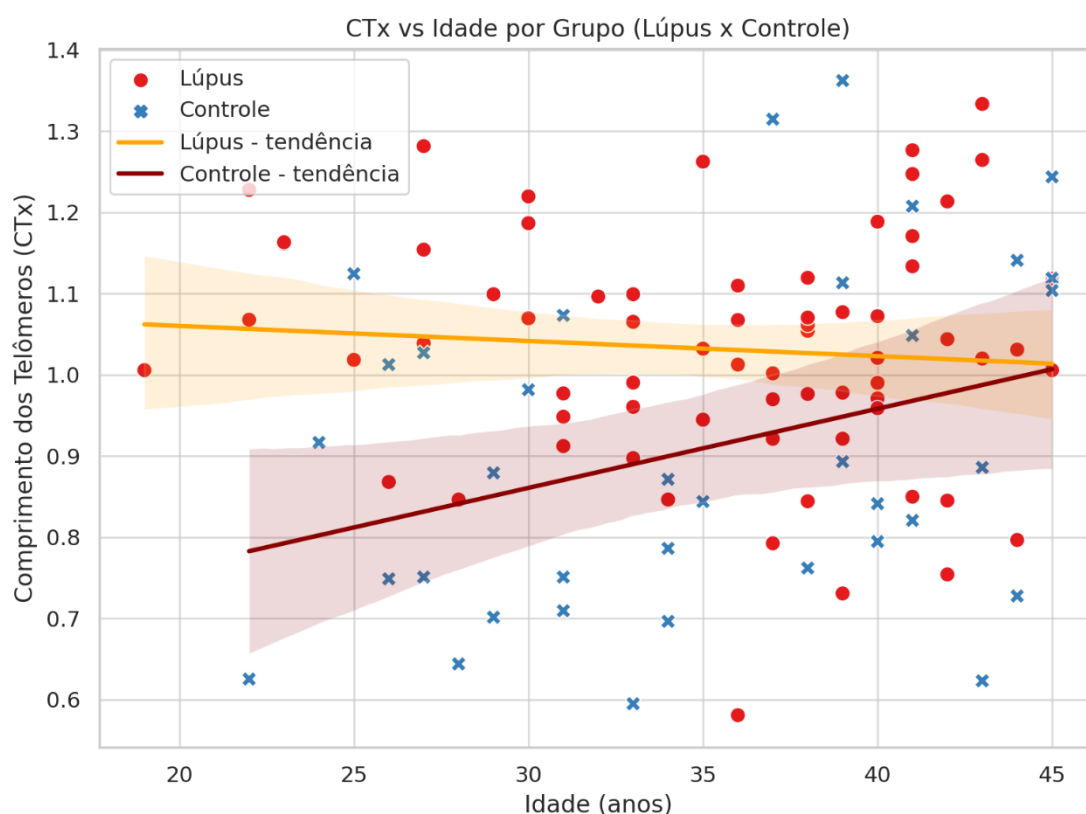
Variáveis	Grupo Controle (n=36)	Grupo LES (n=69)	<i>p</i> valor
Glicose(mg/dL)	89,06 ± 1,07	81,91 ± 8,39	0,001
Colesterol total (mg/dL)	172,44 ± 2,72	162,87 ± 34,42	0,025
LDL (mg/dL)	102,94 ± 2,39	97,06 ± 29,77	0,240
HDL (mg/dL)	52,31 ± 1,35	45,88 ± 11,49	0,001
não-HDL (mg/dL)	120,14 ± 1,53	117,29 ± 33,88	0,616
VLDL (mg/dL)	18,78 ± 1,44	20,09 ± 7,04	0,273
Triglicérides (mg/dL)	88,97 ± 5,44	102,17 ± 52,77	0,043
pcR (mg/dL)	0,23 ± 0,05	5,87 ± 9,03	0,001
ApoB	87,43 ± 6,85	67,65 ± 31,86	0,001
Anti-dsDNA (UI/mL)	-	82,92 ± 16,24	-
Anti-SM (UR/mL)	-	7,10 ± 0,76	-
Complemento C3 (mg/dL)	110,22 ± 1,05	108,48 ± 28,01	0,710
Complemento C4 (mg/dL)	28,00 ± 0,79	22,07 ± 7,01	0,001
Ant-Ro/SSA, anti-LA/SSB (UR/mL)	-	13,46 ± 2,84	-

Valores apresentados em média ± DP. LES: Lúpus eritematoso sistêmico, EUT: Eutrófico, EP: Excesso de peso, LDL-c: Lipoproteína de baixa densidade, HDL-c: Lipoproteína de alta densidade, VLDL: Lipoproteína de muito baixa densidade, pcR: Proteína C reativa, ApoB: Apolipoproteína B; Anti-dsDNA: autoanticorpos anti-DNA de dupla hélice, Anti-SM: autoanticorpos anti-Smith. Valores em negrito: $p < 0,05$.

5.5 Comprimento telômero: diferenças entre os grupos

A Figura 10 que avalia a relação entre idade e comprimento telomérico (CTx) revelou tendências opostas entre os Grupos LES e Controle. Embora a tendência geral da regressão no Grupo Controle indicou um aumento leve do CTx com a idade, no Grupo LES, houve uma tendência ligeiramente decrescente, sugerindo que o envelhecimento pode afetar de maneira diferente o comprimento dos telômeros nesses participantes. Apesar dessas tendências opostas, as faixas de confiança foram amplas, indicando alta variabilidade interindividual e possível ausência de significância estatística para essa interação isoladamente.

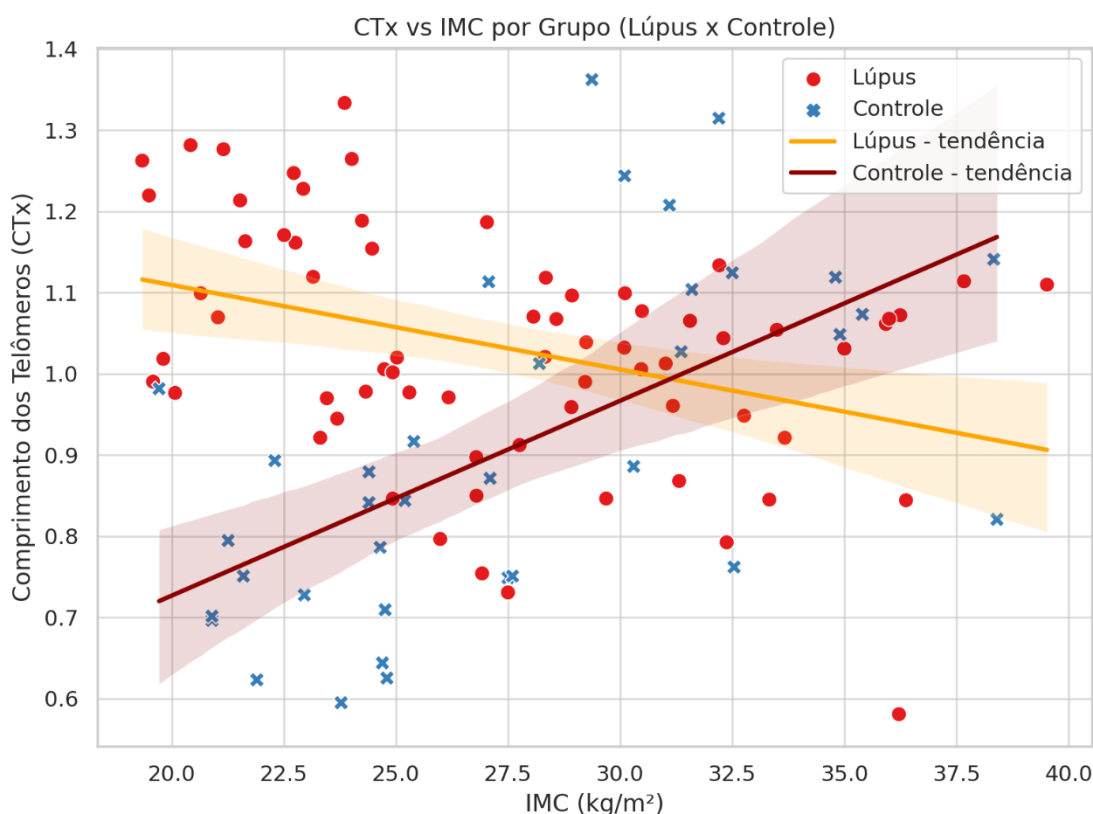
Figura 10 - Variação do comprimento dos telômeros com a idade em participantes com LES e controles.



Legenda: pontos laranja: indivíduos com LES; pontos vermelhos: indivíduos do grupo controle; linha laranja (LES- tendência): regressão linear mostrando a relação entre idade e CTx no grupo com LES; linha vermelha escura (controle - tendência): regressão linear para o grupo controle. As faixas sombreadas representam os intervalos de confiança (95%) da regressão. Ctx: comprimento dos telômeros.

A Figura 11 demonstra a associação entre o IMC e o CTx, estratificada por grupo diagnóstico. No Grupo Controle, a linha de tendência é praticamente horizontal, indicando ausência de relação clara entre IMC e CTx. Em contraste, no grupo com LES, observou-se uma tendência levemente decrescente, sugerindo que valores mais elevados de IMC podem estar associados a telômeros mais curtos, embora com ampla variabilidade individual.

Figura 11 - Variação do comprimento dos telômeros com o IMC em participantes com LES e controles.

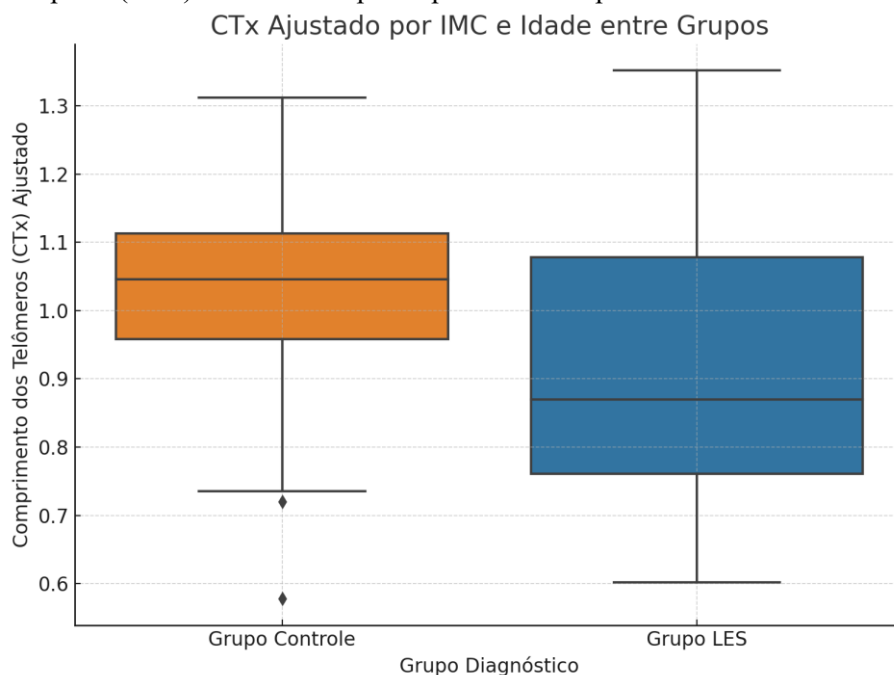


Legenda: pontos laranja: participantes com LES; pontos vermelhos: participantes do grupo controle; linha laranja: tendência no grupo LES; linha vermelha escura: tendência no grupo controle; sombreamento ao redor das linhas: intervalo de confiança (95%). IMC: índice de massa corporal. Ctx: comprimento dos telômeros.

Ao avaliar a associação entre raça autodeclarada e o CTx estratificada por grupo diagnóstico, observou-se que o CTx também não diferiu significativamente entre negras e não negras dentre as participantes com LES ($0,859 \pm 0,1$ vs. $0,836 \pm 0,1$; $p=0,498$), e do Grupo Controle ($0,927 \pm 0,08$ vs. $0,916 \pm 0,090$; $p=0,787$). Esses achados indicam que a raça autodeclarada não esteve significativamente associada ao comprimento dos telômeros.

Com base nos dados acima, a análise comparativa dos níveis de CTx entre os grupos foi realizada por meio de um modelo de regressão linear múltipla, ajustado para idade e IMC. Observou-se que participantes com LES apresentaram comprimento telomérico significativamente menor em comparação ao Grupo Controle ($p = 0,001$). Conforme ilustrado na Figura 12, a mediana do CTx ajustado foi visivelmente inferior no Grupo LES em relação ao Grupo Controle, mesmo após o controle para variáveis confundidoras. A análise estatística por regressão linear múltipla revelou que a presença de LES esteve associada a uma redução média de 0,12 unidades no comprimento dos telômeros ($\beta = -0,120$; $p = 0,001$), independentemente da idade ($p = 0,356$) e do IMC ($p = 0,910$). Esses resultados sugerem que o diagnóstico de LES está associado ao encurtamento telomérico, independentemente de fatores demográficos e antropométricos (Tabela 5).

Figura 12 - Comparação do comprimento dos telômeros (CTx) ajustado por índice de massa corporal (IMC) e idade entre participantes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e controles.



O grupo controle apresentou valores medianos significativamente mais elevados de CTx ajustado em comparação ao grupo LES ($p = 0,001$), conforme identificado por modelo de regressão linear múltipla.

Tabela 5 - Modelo regressão linear entre comprimento telomérico, LES, idade e IMC.

Variáveis	Coefficiente (β)	Significância (p)
Intercepto	0.933	0,001
Presença LES	-0.120	0,001
Idade (anos)	0.0024	0.356
IMC (kg/m ²)	0.0004	0.910

LES: Lúpus eritematoso sistêmico, IMC: Índice de Massa Corporal. Valores em negrito: $p < 0,05$.

5.6 Fatores associados ao comprimento dos telômeros no Grupo LES

Observou-se uma correlação negativa moderada entre a dose diária de hidroxicloroquina e o CTx, a qual se manteve mesmo após o ajuste por idade e IMC. Para a prednisona, a correlação com o CTx foi negativa, porém fraca e não significativa, mantendo essa tendência após o ajuste. Não foram observadas correlações entre atividade da doença e o tempo de doença com o comprimento dos telômeros (Tabela 6).

Tabela 6 - Correlação entre comprimento dos telômeros e características da doença.

Variáveis	Correlação	p valor bruto	Correlação	p valor ajustado
HCQ mg /dia	-0,508	0,044	-0,526	0,036
PREDs mg /dia	-0,195	0,468	-0,247	0,356
Tempo de uso (meses)	0,189	0,481	0,157	0,561
SLEDAI	-0,349	0,186	-0,348	0,187

HCQ: Hidroxicloroquina, PREDs: Prednisona. SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*. Valores em negrito: $p < 0,05$.

Em relação à composição corporal, não foram observadas correlações significativas entre o CTx e os valores de massa magra; entretanto a análise bruta identificou correlação negativa significativa entre massa gorda e circunferência abdominal com CTx, sugerindo que níveis mais altos de adiposidade, principalmente na região central, estão associados a telômeros mais curtos. Entretanto, após ajuste por idade e IMC, essa associação deixou de ser significativa, indicando que a relação observada inicialmente poderia ser explicada pela influência desses fatores (Tabela 7).

Tabela 7 - Correlação entre comprimento dos telômeros e antropométricas.

Variáveis	Correlação	<i>p</i> valor bruto	Correlação	<i>p</i> valor ajustado
Massa gorda	-0,270	0,027	-0,042	0,737
Massa magra	-0,186	0,131	-0,077	0,524
Circunferência abdominal	-0,407	0,001	-0,191	0,246

Valores em negrito: $p < 0,05$.

Entre os biomarcadores lipídicos, o HDL apresentou uma correlação positiva com o comprimento dos telômeros, que se manteve praticamente inalterada após ajuste por idade e IMC. As demais variáveis, como glicemia, colesterol total, LDL, n-HDL, VLDL, triglicerídeos, proteínas do complemento (C3 e C4) e anticorpos anti-dsDNA não apresentaram correlações significativas com o CTx (Tabela 8), tanto na análise bruta quanto na ajustada. Adicionalmente, as concentrações séricas de pcR também apresentaram correlação positiva com o CTx, mantendo-se significativa mesmo após ajuste por idade e IMC.

Tabela 8 - Correlação entre comprimento dos telômeros e análises de exames laboratoriais.

Variáveis	Correlação	<i>p</i> valor bruto	Correlação	<i>p</i> valor ajustado
Colesterol total (mg/dL)	0,045	0,720	0,196	0,111
HDL (mg/dL)	0,339	0,005	0,339	0,005
LDL (mg/dL)	-0,038	0,759	0,120	0,332
Triglicérides (mg/dL)	-0,194	0,116	-0,131	0,290
Glicose(mg/dL)	-0,195	0,113	-0,119	0,339
pcR (mg/dL)	0,173	0,162	0,256	0,036

LDL-c: Lipoproteína de baixa densidade, HDL-c: Lipoproteína de alta densidade, pcR: Proteína C reativa. Valores em negrito: $p < 0,05$.

Não foram observadas correlações significativas entre o CTx e variáveis de ingestão alimentar, como ingestão energética e de macronutrientes, consumo de alimentos minimamente processados ou ultraprocessados, e escores de qualidade ou inflamação da dieta, mesmo após ajuste por IMC (Tabela 9).

Tabela 9 - Correlação entre comprimento dos telômeros e dieta.

Variáveis	Correlação	<i>p</i> valor bruto	Correlação	<i>p</i> valor ajustado
Ingestão energética (kcal)	-0,028	0,823	-0,068	0,583
Proteína (g)	-0,012	0,920	-0,065	0,604
Carboidrato(g)	-0,029	0,817	-0,044	0,726
Lipídio(g)	-0,024	0,849	-0,062	0,616
EDIP total	0,047	0,708	0,011	0,927
IQD-R total	-0,115	0,354	0,056	0,650
ULT_kcal	-0,146	0,237	-0,180	0,144
IN/MP	0,004	0,977	0,024	0,850

Kcal: Quilocaloria; IN/MP: Alimentos in natura ou minimamente processados; ULT: Produtos ultraprocessados; IQD-R: Índice de Qualidade da Dieta Revisado; EDIP: Índice Inflamatório da Dieta; EDIP-SP: Índice Inflamatório da Dieta – Score Ponderado. Valores em negrito: $p < 0,05$.

Considerando os possíveis preditores do CTx dentre as participantes com LES, em um modelo multivariado incluindo essas variáveis (massa gorda, HDL e pcR) e controlando por idade e IMC (Tabela 10), o valor do R^2 ajustado foi de 27,3%, indicando que o conjunto dessas variáveis explicou uma fração considerável da variabilidade do comprimento dos telômeros no Grupo LES. O HDL foi significativamente associado a maiores valores de comprimento telomérico. A pcR também foi associada positivamente com CTx. IMC mostrou associação negativa com CTx. A idade não teve efeito relevante isolado nesse grupo, o que pode indicar que outros fatores superam a influência cronológica no encurtamento telomérico entre participantes com LES.

Tabela 10 - Modelo multivariado ajustado para participantes do grupo LES, com as variáveis predictoras massa gorda, HDL e PCR, ajustado por idade e IMC.

Variáveis	Coefficiente (β)	<i>p</i> valor
Intercepto		
HDL (mg/dL)	0,004	0,001
pcR (mg/dL))	0,005	0,010
Idade (anos)	-0,001	0,938
IMC (kg/m ²)	-0,011	0,001

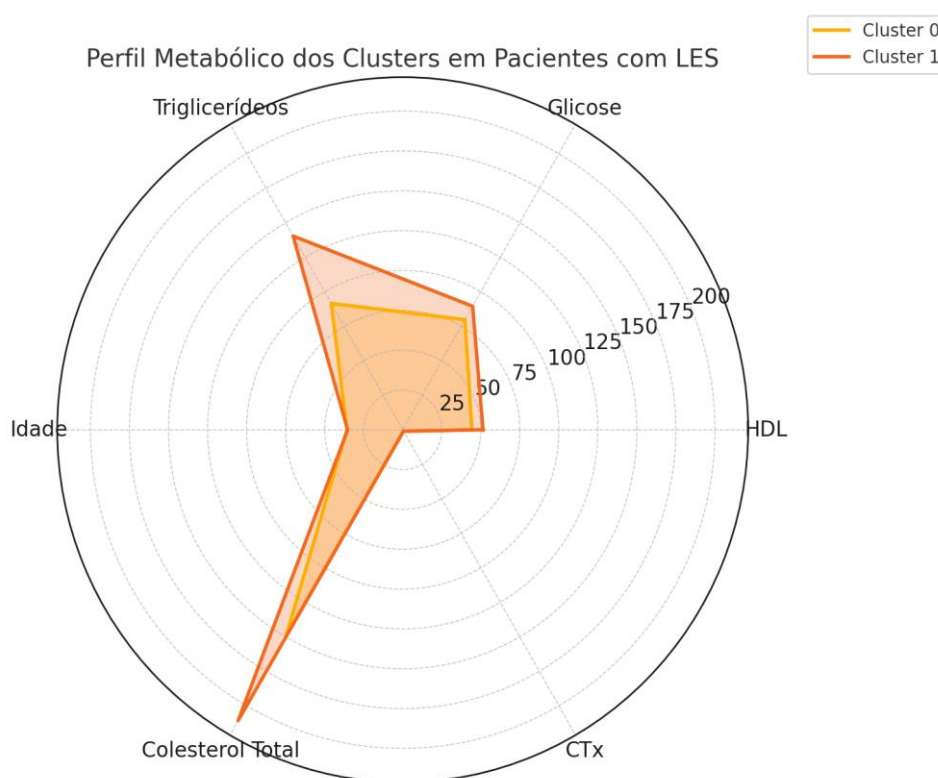
HDL-c: Lipoproteína de alta densidade, pcR: Proteína C reativa, IMC: Índice de Massa Corporal. Valores em negrito: $p < 0,05$.

5.7 Comprimento dos telômeros e perfil metabólico

Para explorar padrões metabólicos distintos entre as participantes do Grupo LES e sua possível associação com o comprimento dos telômeros, foi realizada uma análise

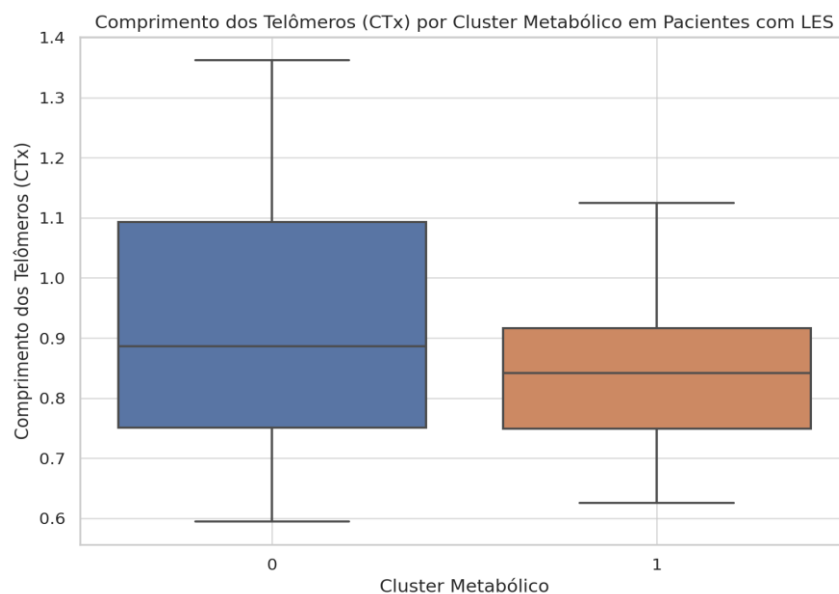
de agrupamento (cluster) com base nas variáveis HDL, glicose, triglicerídeos, colesterol total e idade. A análise de cluster identificou dois grupos distintos com perfis metabólicos contrastantes (Figura 13). O Cluster 0 apresentou um perfil mais protetor, com melhores marcadores metabólicos e menor média de idade. O Cluster 1, composto por participantes com concentrações mais baixas de HDL, concentrações mais elevadas de glicose, triglicerídeos e colesterol total, e idade ligeiramente maior, configurou um perfil metabólico mais desfavorável. Ao comparar os valores médios do comprimento dos telômeros entre os dois grupos, observou-se que participantes do Cluster 0 apresentaram CTx significativamente menor do que os do Cluster 1 ($p = 0,038$), conforme ilustrado na Figura 14.

Figura 13 - Comparação do perfil metabólico entre os clusters identificados em pacientes com LES.



Legenda: O gráfico radar apresenta as médias das variáveis HDL, glicose, triglicerídeos, idade, colesterol total e comprimento dos telômeros (CTx) entre os dois clusters formados por análise de agrupamento (k-means). O Cluster 0 (linha amarela) representa indivíduos com perfil metabólico mais favorável, caracterizado por menores níveis de triglicerídeos, glicose e colesterol total, e maiores valores de HDL. O Cluster 1 (linha laranja) representa indivíduos com perfil metabólico menos favorável, com maiores níveis de dislipidemia e glicemia.

Figura 14 - Comparação do perfil metabólico entre os clusters identificados em pacientes com LES.



Legenda: O boxplot apresenta a mediana, os quartis e os valores extremos para cada cluster, evidenciando diferenças na distribuição do CTx entre os grupos.

Discussão

6. DISCUSSÃO

Este estudo vem confirmar a hipótese de que mulheres com LES apresentaram comprimento telomérico significativamente menor em comparação àquelas sem o diagnóstico da doença, mesmo após ajuste por idade e IMC, indicando um possível impacto da doença sobre a dinâmica telomérica. Embora idade e IMC tenham se mostrado importantes fontes de variação individual no CTx, seus efeitos não foram suficientes para explicar completamente as diferenças observadas. No grupo LES, observou-se ainda que o CTx esteve negativamente relacionado à massa gorda, circunferência abdominal e dose de HCQ, embora nem todas essas associações tenham se mantido após ajustes. Em contrapartida, níveis mais elevados de HDL e pcR mantiveram associação positiva com o CTx em análises ajustadas, sugerindo papéis protetores dessas variáveis. Não foram observadas correlações significativas entre o CTx e indicadores de atividade da doença (SLEDAI, tempo de diagnóstico) ou consumo alimentar. Por fim, uma análise de agrupamento revelou dois perfis metabólicos distintos entre participantes com LES, sendo que aquelas com pior perfil metabólico apresentaram telômeros significativamente mais curtos.

Apesar da ausência de diferenças significativas nas variáveis antropométricas básicas como peso, IMC e circunferência abdominal, observou-se que as participantes com LES apresentaram maior quantidade de gordura corporal e menor de massa magra, tanto em termos absolutos quanto relativos. Esses achados são consistentes com os de Shamekhi et al., que relataram que mesmo participantes eutróficas com LES podem apresentar maior adiposidade corporal, reflexo da inflamação crônica sistêmica característica da doença (265). Sun et al. atribuíram parte dessas alterações à exposição prolongada aos glicocorticóides, que promovem redistribuição de gordura — especialmente na região abdominal — e perda progressiva de massa magra (266). Além disso, Corona-Meraz et al. relataram que distúrbios hormonais e metabólicos induzidos pela inflamação contribuem para alterações na composição corporal, mesmo em participantes com doença controlada (267).

A análise dietética demonstrou menor ingestão calórica no Grupo LES em comparação ao Grupo Controle, achado que corrobora os resultados de Jiao et al., os quais sugerem que sintomas como dor, fadiga e alterações de humor podem reduzir o apetite e a ingestão alimentar (268). Apesar da menor ingestão absoluta de proteínas, observou-se maior proporção relativa desse macronutriente no total energético das participantes com

LES, o que pode refletir um ajuste no padrão alimentar voltado à preservação da massa magra. (269). Por outro lado, a redução no consumo de carboidratos pode refletir estratégias dietéticas voltadas ao controle do peso corporal ou à modulação da inflamação (270,271). Em relação aos lipídios, embora a ingestão absoluta tenha sido inferior no Grupo LES, a proporção relativa manteve-se semelhante, o que sugere manutenção da densidade energética da dieta com ênfase nas gorduras (10,270).

De maneira interessante, o padrão alimentar das participantes com LES incluiu maior frequência de alimentos in natura, mas também maior consumo calórico proveniente de ultraprocessados, o que reforça os achados de Rossato et al., que associam esse tipo de alimento a piores perfis inflamatórios e metabólicos em pacientes com LES (272). Ainda, o Grupo LES apresentou maior proporção de super ou sub-relato na ingestão energética, revelando as dificuldades de se estimar com precisão o consumo alimentar em populações com doenças crônicas (273).

As alterações nos parâmetros bioquímicos observadas no grupo com LES refletem um perfil metabólico influenciado tanto pela doença quanto pelas terapias empregadas (274). A redução da glicemia de jejum pode estar associada ao uso da hidroxicloroquina, medicamento conhecido por melhorar a sensibilidade à insulina e facilitar a captação periférica de glicose (275). Por outro lado, a diminuição dos níveis de colesterol total e HDL sugere a ação combinada da inflamação crônica e dos efeitos de imunossupressores, que podem alterar o metabolismo lipídico (276). Essas modificações bioquímicas reforçam a complexidade do quadro metabólico em pacientes com LES, indicando que tanto os processos inflamatórios quanto os tratamentos impactam os marcadores metabólicos (277). A inflamação sistêmica sustentada no LES promove alterações profundas no metabolismo lipídico e glicídico, mediadas por citocinas como TNF- α , IL-1 β e IL-6, que modulam negativamente a atividade de enzimas hepáticas envolvidas na síntese e transporte de lipídios, além de induzirem resistência à insulina (278,279). No contexto da inflamação, observa-se também supressão da síntese hepática de HDL, devido à redução na expressão da apolipoproteína e à inibição da atividade da LCAT (lecitina-colesterol aciltransferase), enzima chave no metabolismo reverso do colesterol (280). Por outro lado, medicamentos como os glicocorticoides, embora eficazes na supressão da atividade inflamatória, alteram negativamente o perfil metabólico (281). Seu uso prolongado esteve associado à hiperglicemia, dislipidemia aterogênica, aumento de LDL e triglicerídeos, com redução de HDL e maior risco cardiovascular (282). No

entanto, no presente estudo, os níveis mais baixos de HDL observados não pareceram acompanhar elevações significativas em LDL e triglicerídeos, sugerindo possível influência de outras medicações como antimaláricos e estatinas, além da própria variabilidade metabólica individual. (283,284). Portanto, os achados bioquímicos refletiram uma interação multifatorial entre a atividade inflamatória do LES, a farmacoterapia adotada e o estado nutricional das pacientes, apontando para a necessidade de monitoramento contínuo desses marcadores em contextos clínicos.

Embora não tenham sido observadas diferenças estatisticamente significativas nas concentrações séricas de LDL, não-HDL e VLDL entre os grupos, observou-se uma tendência de elevação nos níveis de triglicerídeos no grupo com LES (285). Este achado pôde estar relacionado à ação metabólica dos glicocorticoides, comumente utilizados na terapêutica de manutenção da doença (286). Estudos demonstraram que a corticoterapia promove aumento da lipólise periférica, com liberação de ácidos graxos livres para o fígado, onde são reesterificados e incorporados a VLDL, elevando assim os níveis circulantes de triglicerídeos (287–289). De forma semelhante, Atlani et al. 2022, relataram um caso de hipertrigliceridemia acentuada em paciente com LES associada ao uso de prednisona, destacando a importância do acompanhamento regular do perfil lipídico em pacientes sob uso prolongado de corticosteroides (290).

Além disso, foi observada uma tendência à redução das concentrações séricas de ApoB nas participantes com LES, possivelmente refletindo múltiplos mecanismos fisiopatológicos (291). A ApoB é a principal apolipoproteína estrutural de lipoproteínas aterogênicas como VLDL, HDL e LDL, sendo essencial para sua montagem e secreção hepática (292). Níveis reduzidos de ApoB podem indicar alterações na síntese hepática de lipoproteínas, possivelmente associadas ao estado inflamatório crônico da doença, que afeta a expressão de genes envolvidos na lipoproteinogênese (293). Outra possibilidade seria o aumento da depuração de partículas contendo ApoB, impulsionado pela presença de autoanticorpos contra lipoproteínas ou por alterações no metabolismo de receptores hepáticos (294). Adicionalmente, a hidroxicloroquina, frequentemente utilizada no manejo do LES, parece exercer efeitos benéficos sobre o metabolismo lipídico, incluindo a redução dos níveis de ApoB e LDL, por meio da modulação da atividade lisossomal e da expressão de receptores de lipoproteínas, além de seu efeito anti-inflamatório indireto (295,296). Assim, a redução observada pode ser atribuída à interação entre atividade inflamatória, resposta imunológica alterada e uso farmacológico crônico.

Em relação aos marcadores inflamatórios, foi identificada uma elevação significativa da pcR nas participantes com LES, refletindo o estado inflamatório sistêmico característico da doença (297). A pcR é uma proteína de fase aguda sintetizada pelo fígado em resposta à estimulação por IL-6, TNF- α e IL-1 β , atuando como um marcador sensível, porém inespecífico, da inflamação (298). No contexto do LES, entretanto, os níveis de pcR costumam ser menos pronunciadamente elevados do que em outras doenças inflamatórias, o que pode ser atribuído à modulação imunológica promovida por fármacos imunossupressores, como glicocorticoides e antimaláricos (299,300). Esses medicamentos podem suprimir a produção de citocinas pró-inflamatórias, resultando em níveis persistentemente baixos ou apenas discretamente elevados de pcR, mesmo na presença de atividade inflamatória significativa (301). Observou-se redução nas concentrações de complemento C4, um achado clássico em pacientes com LES e frequentemente associado à ativação da via clássica do sistema complemento (302). A depleção de C4 ocorre devido à formação e deposição de complexos imunes circulantes, que consomem componentes do complemento e contribuem para lesão tecidual (303). Níveis persistentemente baixos de C4 têm sido descritos como marcadores de atividade autoimune elevada e maior risco de manifestações clínicas graves, incluindo nefrite lúpica, vasculite e envolvimento neurológico (304,305). Dessa forma, a avaliação combinada de pcR e C4 pode oferecer informações complementares sobre a inflamação sistêmica e a atividade imunológica subjacente à fisiopatologia do LES.

O ponto principal desse estudo foi a evidência de que participantes com diagnóstico de LES apresentaram encurtamento telomérico quando comparadas a participantes sem o diagnóstico da doença. Esse achado demonstrou independência em relação à idade e ao IMC, evidenciando que o LES está associado a maior envelhecimento celular precoce, em concordância com estudos prévios (306,307). Como bem descrito anteriormente, o comprimento de telômeros menos associados ao LES pode ser atribuído aos efeitos cumulativos da inflamação crônica, estresse oxidativo e ativação imunológica persistente (235).

Além disso, a análise da relação entre idade e CTx revelou comportamentos opostos: no Grupo Controle houve leve tendência de aumento do comprimento telomérico com o avanço da idade, enquanto no grupo com LES observou-se tendência de encurtamento, sugerindo que o envelhecimento biológico dessas participantes está mais

relacionado à inflamação do que à idade cronológica. Essa hipótese é sustentada por De la Fuente et al., que destacam o papel da inflamação sistêmica na aceleração do desgaste telomérico e senescência celular precoce (308,309).

Paralelamente, a influência do excesso de peso sobre os telômeros também apresentou padrões distintos. Entre as participantes com LES, identificou-se encurtamento progressivo do CTx à medida que o IMC aumentava, o que não foi observado no grupo controle. Embora o IMC não reflita diretamente o acúmulo de tecido adiposo, esse padrão sugere que o aumento do peso corporal, possivelmente relacionado à maior adiposidade, pode influenciar negativamente os telômeros (310,311). Esse achado corrobora os estudos que associaram o ambiente pró-inflamatório da obesidade à maior vulnerabilidade ao encurtamento telomérico (310,311). Sbidian e Lavialle complementam essa perspectiva ao relacionar a inflamação crônica e as disfunções metabólicas ao envelhecimento celular acelerado (172,312). Tais resultados reforçaram a importância de controlar não apenas a atividade inflamatória do LES, mas também fatores modificáveis, como o excesso de peso, visando estratégias mais amplas de prevenção (313). A composição corporal também se mostrou relevante, especialmente o acúmulo de gordura visceral, com correlação negativa significativa entre CTx e medidas de massa gorda e circunferência abdominal, embora tal associação tenha perdido força após ajustes por idade e IMC. Esse resultado sugeriu que os efeitos da obesidade sobre os telômeros foram mediados por variáveis relacionadas ao envelhecimento geral. Estudos de Yinyun Lu, Malaise e Valdes reforçaram que a obesidade visceral contribui para a erosão telomérica por meio de mecanismos inflamatórios e oxidativos (238,246,314).

Por outro lado, foi identificada uma correlação negativa moderada entre o comprimento telomérico e a dose diária de hidroxicloroquina, mesmo após ajustes por idade e IMC, sugerindo que, embora esse medicamento exerça efeito anti-inflamatório, seu uso prolongado pode impactar negativamente a integridade telomérica. Alarcón et al. discutem os efeitos imunomoduladores da HCQ, mas destacam que seu papel no envelhecimento celular ainda é controverso (315). De forma semelhante, Pons - Estel et al. e Tarr et al. sugerem que agentes imunossupressores podem interferir nos mecanismos celulares da senescência (316,317). Em relação à prednisona, foi observada uma correlação negativa fraca e não significativa, corroborando os achados de Yinyun et al. e Malaise et al., que associam o uso de corticosteróides a alterações no metabolismo celular, dependendo da dose e do tempo de exposição (318,319). Contudo, o impacto dos

corticosteróides na integridade telomérica permanece controverso, pois alguns estudos indicam efeitos protetores contra processos inflamatórios que promovem dano celular (88,320), enquanto outros apontam para potenciais efeitos deletérios relacionados ao estresse oxidativo e à disfunção mitocondrial induzidos pelo uso prolongado desses fármacos (179,321). Essa dualidade reflete a complexidade do papel dos corticosteroides no envelhecimento celular e ressalta a necessidade de investigações adicionais para esclarecer seus efeitos específicos sobre os telômeros em pacientes com LES.

A ausência de correlação entre comprimento telomérico, tempo de diagnóstico e escore de atividade da doença sugere que, mais do que o controle clínico pontual, o fator determinante na manutenção da integridade telomérica seria o estado inflamatório persistente. Essa hipótese é sustentada por diversos autores que destacaram que a inflamação contínua exerce papel mais relevante no envelhecimento celular do que variações momentâneas da atividade da doença (15,107,322). Ademais, a homogeneidade da amostra estudada, que apresenta características clínicas e de tratamento relativamente uniformes, pode ter limitado a detecção de associações estatísticas entre esses parâmetros.

Entre os biomarcadores lipídicos, o HDL destacou-se ao apresentar correlação positiva significativa com o comprimento telomérico, mesmo após ajustes, indicando um possível efeito protetor dessa lipoproteína sobre a integridade cromossômica. Essa associação pode ser explicada pelas múltiplas funções biológicas do HDL, que incluem propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias capazes de neutralizar espécies reativas de oxigênio e reduzir o estresse oxidativo celular, fatores conhecidos por acelerar o encurtamento dos telômeros (323). Van den Hoogen et al. ressaltam que o HDL participa da manutenção da homeostase vascular e da proteção das células contra danos oxidativos, mecanismos fundamentais para preservar a estabilidade telomérica (324–326). Em contraste, glicose, LDL, triglicerídeos e outros parâmetros lipídicos não apresentaram correlações expressivas, sugerindo que o papel do HDL como marcador de proteção telomérica seja mais específico e que outras vias metabólicas associadas a esses parâmetros não exercem influência direta ou significativa sobre o comprimento dos telômeros nesse contexto.

De maneira inesperada, a pcR também apresentou correlação positiva com o comprimento telomérico, mesmo após ajustes, o que pode refletir um efeito compensatório ou a presença de mecanismos adaptativos em resposta à inflamação

crônica de baixo grau. Essa correlação pode estar associada ao fato de que muitas participantes encontravam-se em remissão clínica, com níveis moderados de pcR que indicam uma resposta inflamatória regulada, capaz de promover reparo celular e manutenção da integridade telomérica. O'Donovan A. et al. propõem que níveis intermediários de pcR podem representar um equilíbrio entre inflamação necessária para defesa e processos controlados de reparo tecidual (327). Por outro lado, Pradhan A e Elliott P destacam que diferentes perfis inflamatórios, caracterizados por variações na intensidade, duração e tipo de citocinas envolvidas, modulam o envelhecimento celular de formas distintas, podendo tanto acelerar quanto retardar o encurtamento telomérico dependendo do contexto imunológico e metabólico (328,329). Assim, a relação entre pcR e integridade telomérica pode ser influenciada por esses perfis heterogêneos, indicando a complexidade do papel da inflamação no envelhecimento celular em pacientes com LES.

Apesar da coleta detalhada dos dados dietéticos, não foram observadas correlações significativas entre ingestão energética, macronutrientes, qualidade ou inflamação da dieta e o CTx, mesmo após ajustes. Esses resultados corroboram os achados de Castro e Yu, Jie, que enfatizam que os efeitos da dieta sobre o envelhecimento celular são modulados por múltiplos fatores interativos, incluindo predisposição genética e a presença de inflamação crônica (330,331). Entretanto, o potencial subrelato ou superrelato na autorreferência alimentar pode ter limitado a precisão das estimativas, comprometendo a capacidade dos índices dietéticos em refletir exposições alimentares crônicas reais. Além disso, a complexidade da interação entre dieta e envelhecimento celular exige amostras maiores e estudos longitudinais para detectar efeitos sutis e avaliar a influência cumulativa dos padrões alimentares ao longo do tempo. Essas limitações destacam a necessidade de aprimoramento metodológico para melhor compreensão do impacto dietético no envelhecimento telomérico em populações com LES.

Destaca-se que o modelo final incluindo HDL, pcR, IMC, idade e massa gorda explicou 27,3% da variabilidade do CTx, valor considerado relevante em estudos clínicos observacionais (332–334). Tais resultados indicam um perfil metabólico associado a maior integridade telomérica, independentemente da idade cronológica. Mei e Révész defendem que, em condições inflamatórias crônicas, o envelhecimento celular é mais sensível a fatores metabólicos e inflamatórios do que ao tempo cronológico (335,336).

Dito isso, a análise de agrupamento permitiu identificar dois perfis metabólicos distintos no grupo com LES. O perfil metabólico desfavorável identificado no Cluster 1,

caracterizado por níveis elevados de glicose, triglicerídeos e colesterol total, e níveis baixos de HDL, foi associado ao encurtamento telomérico em participantes com LES. Tais achados enfatizam que distúrbios metabólicos contribuem para o envelhecimento celular acelerado em pacientes com LES. Segundo Seidu A. Richard et al., essas alterações metabólicas aumentam o estresse oxidativo e a inflamação crônica, acelerando o envelhecimento celular (337). De acordo com Jordan J Baechle et al., esse perfil metabólico indica a necessidade de estratégias terapêuticas personalizadas para corrigir desequilíbrios glicêmicos e lipídicos, visando preservar a integridade telomérica e melhorar o prognóstico clínico (338).

Além disso, Brian J Andonian et al. destacam que a integração de variáveis metabólicas como HDL, glicose, triglicerídeos e colesterol total em modelos preditivos pode identificar participantes com maior risco de progressão do LES relacionada ao envelhecimento biológico (339). Segundo Lingyue Jin et al., a modulação desses fatores metabólicos é fundamental para retardar a senescência celular e otimizar a qualidade de vida dos participantes, reforçando o papel da medicina personalizada nesse contexto (340). O comprimento dos telômeros pode se constituir como um biomarcador valioso do envelhecimento biológico e do risco cardiovascular em pacientes com doenças autoimunes.

Nesse contexto, o encurtamento do CTx tem sido correlacionado não apenas com a progressão clínica do LES, mas também com o aumento do risco de comorbidades, especialmente cardiovasculares, que representam uma das principais causas de morbimortalidade nessa população (341–344). Dessa forma, o monitoramento do comprimento telomérico pode representar uma ferramenta útil para a compreensão precoce de processos relacionados ao envelhecimento celular e ao risco cardiovascular, especialmente em pacientes com LES e outras doenças autoimunes.

Conclusão

7. CONCLUSÃO

Conclui-se que mulheres com diagnóstico de LES apresentam comprimento telomérico significativamente menor em comparação às mulheres sem a doença, indicando maior comprometimento do envelhecimento celular nessa população. Além disso, foram identificadas diferenças significativas nas medidas antropométricas e de composição corporal, assim como em parâmetros do perfil metabólico, incluindo glicemia, perfil lipídico e PCR, entre os grupos com e sem LES. Os padrões de ingestão alimentar, por sua vez, não apresentaram diferenças relevantes entre os grupos. No subgrupo de participantes com LES, características clínicas como tempo de doença, SLEDAI e uso de medicamentos foram avaliados, destacando-se a influência potencial destes fatores no encurtamento telomérico.

Por fim, observaram-se associações entre o comprimento dos telômeros e diversos marcadores clínicos como idade, IMC, dose de hidroxicloroquina, circunferência abdominal e massa gorda assim como marcadores metabólicos, incluindo os níveis de HDL e PCR. Esses achados reforçam o papel multifatorial do envelhecimento celular no contexto do LES e ressaltam a importância do monitoramento integrado desses parâmetros na prática clínica, com o objetivo de aprimorar a estratificação de risco e o manejo personalizado das pacientes.

Referências Bibliográficas

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rekvig OP. The anti-DNA antibody: origin and impact, dogmas and controversies. *Nat Rev Rheumatol*. 2 de setembro de 2015;11(9):530–40.
2. Rahman A, Isenberg DA. Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine*. 28 de fevereiro de 2008;358(9):929–39.
3. Kaposi. Neue Beiträge zur Kenntniss des Lupus erythematosus. *Arch Dermatol Syph* [Internet]. março de 1872 [citado 6 de maio de 2024];4(1):36–78. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01921090>
4. SEQUEIRA JH, BALEAN H. LUPUS ERYTHEMATOSUS: A CLINICAL STUDY OF SEVENTY-ONE CASES. *British Journal of Dermatology*. outubro de 1902;14(10):367–79.
5. Tsokos GC. Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine*. dezembro de 2011;365(22):2110–21.
6. Felten R, Lipsker D, Sibilia J, Chasset F, Arnaud L. The history of lupus throughout the ages. *J Am Acad Dermatol*. dezembro de 2022;87(6):1361–9.
7. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 28 de novembro de 1982;25(11):1271–7.
8. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 6 de setembro de 2019;71(9):1400–12.
9. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar MA. An Inflammatory Cascade Leading to Hyperresistinemia in Humans. *PLoS Med*. 30 de novembro de 2004;1(2):e45.
10. Pocovi-Gerardino G, Correa-Rodríguez M, Callejas-Rubio JL, Ríos-Fernández R, Ortego-Centeno N, Rueda-Medina B. Dietary intake and nutritional status in patients with systemic lupus erythematosus. *Endocrinol Diabetes Nutr*. novembro de 2018;65(9):533–9.
11. Kyttaris VC, Juang YT, Tsokos GC. Gene therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2 de maio de 2004;13(5):353–8.

12. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med.* 2 de junho de 2020;172(11):ITC81–96.
13. Dunn PL, Logeswaran D, Chen JLL. Telomerase-Mediated Anti-Ageing Interventions. *Em* 2024. p. 1–20.
14. Gao L, Slack M, McDavid A, Anolik J, Looney RJ. Cell Senescence in Lupus. *Curr Rheumatol Rep.* 14 de janeiro de 2019;21(1):1.
15. Montoya-Ortiz G. Immunosenescence, Aging, and Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmune Dis.* 2013;2013:1–15.
16. Wu K, Higashi N, Hansen ER, Lund M, Bang K, Thestrup-Pedersen K. Telomerase Activity Is Increased and Telomere Length Shortened in T Cells from Blood of Patients with Atopic Dermatitis and Psoriasis. *The Journal of Immunology.* 15 de outubro de 2000;165(8):4742–7.
17. Shin YA, Kim JH. Effects of Cardiorespiratory Fitness on Cardiovascular Disease Risk Factors and Telomere Length by Age and Obesity. *J Obes Metab Syndr.* 30 de setembro de 2023;32(3):259–68.
18. Han F, Riaz F, Pu J, Gao R, Yang L, Wang Y, et al. Connecting the Dots: Telomere Shortening and Rheumatic Diseases. *Biomolecules.* 6 de outubro de 2024;14(10):1261.
19. Zgheib NK, Sleiman F, Nasreddine L, Nasrallah M, Nakhoul N, Isma'eel H, et al. Short Telomere Length is Associated with Aging, Central Obesity, Poor Sleep and Hypertension in Lebanese Individuals. *Aging Dis.* 2018;9(1):77.
20. Cheng F, Carroll L, Joglekar M V, Januszewski AS, Wong KK, Hardikar AA, et al. Diabetes, metabolic disease, and telomere length. *Lancet Diabetes Endocrinol.* fevereiro de 2021;9(2):117–26.
21. Guterres AN, Villanueva J. Targeting telomerase for cancer therapy. *Oncogene.* 3 de setembro de 2020;39(36):5811–24.
22. Sagris M, Theofilis P, Antonopoulos AS, Tsioufis K, Tousoulis D. Telomere Length: A Cardiovascular Biomarker and a Novel Therapeutic Target. *Int J Mol Sci.* 16 de dezembro de 2022;23(24):16010.
23. Yu HJ, Koh SH. Is Telomere Length Shortening a Risk Factor for Neurodegenerative Disorders? *Dement Neurocogn Disord.* 2022;21(3):83.

24. Haque S, Rakieh C, Marriage F, Ho P, Gorodkin R, Teh LS, et al. Brief Report: Shortened Telomere Length in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 23 de maio de 2013;65(5):1319–23.
25. Heba AC, Toupance S, Arnone D, Peyrin-Biroulet L, Benetos A, Ndiaye NC. Telomeres: New players in immune-mediated inflammatory diseases? *J Autoimmun.* setembro de 2021;123:102699.
26. Wang X, Xu W, Wang F, Leng R, Yang X, Ling H, et al. Telomere Length and Development of Systemic Lupus Erythematosus: A Mendelian Randomization Study. *Arthritis & Rheumatology.* 4 de dezembro de 2022;74(12):1984–90.
27. Lee YH, Jung JH, Seo YH, Kim JH, Choi SJ, Ji JD, et al. Association between shortened telomere length and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Lupus.* 20 de março de 2017;26(3):282–8.
28. Zucchi D, Elefante E, Schilirò D, Signorini V, Trentin F, Bortoluzzi A, et al. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 28 de janeiro de 2022;40(1):4–14.
29. Petri M. Clinical features of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* setembro de 1995;7(5):395–401.
30. Yu SL, Kuan WP, Wong CK, Li EK, Tam LS. Immunopathological Roles of Cytokines, Chemokines, Signaling Molecules, and Pattern-Recognition Receptors in Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:1–14.
31. Ribeiro P, Dias C. Amerepam. Manual de Reumatologia. 2º ed. Ribeiro PDCA, organizador. Vol. 2. 2020. 115–125 p.
32. Como se trata o lúpus? [Internet]. 2011. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/orientacoes-ao-paciente/o-tratamento-do-lupus-eritematoso-sistêmico/>
33. Coit P, Jeffries M, Altorok N, Dozmorov MG, Koelsch KA, Wren JD, et al. Genome-wide DNA methylation study suggests epigenetic accessibility and transcriptional poising of interferon-regulated genes in naïve CD4+ T cells from lupus patients. *J Autoimmun.* junho de 2013;43:78–84.
34. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Dtsch Arztebl Int.* 19 de junho de 2015;

35. Kobayashi A, Ito A, Shirakawa I, Tamura A, Tomono S, Shindou H, et al. Dietary Supplementation With Eicosapentaenoic Acid Inhibits Plasma Cell Differentiation and Attenuates Lupus Autoimmunity. *Front Immunol.* 15 de junho de 2021;12.
36. Oku K, Atsumi T. Systemic lupus erythematosus: nothing stale her infinite variety. *Mod Rheumatol.* 3 de setembro de 2018;28(5):758–65.
37. Heinen LD, McClain MT, Merrill J, Akbarali YW, Edgerton CC, Harley JB, et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum.* 28 de julho de 2007;56(7):2344–51.
38. Weiss JE. Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: More Than a Positive Antinuclear Antibody. *Pediatr Rev.* 1º de fevereiro de 2012;33(2):62–74.
39. Petri M, Orbai A, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 27 de agosto de 2012;64(8):2677–86.
40. Salicio VAMM, Leite CA, Arruda LKA de, Santin ACW, Paula Matos MB de, Galera MF, et al. Avaliação da qualidade de vida em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico atendidos no hospital universitário em Mato Grosso - Brasil. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde - USCS.* 30 de setembro de 2013;11(36).
41. Narváez J. Lupus eritematoso sistêmico 2020. *Med Clin (Barc).* dezembro de 2020;155(11):494–501.
42. Olsen NJ, Karp DR. Autoantibodies and SLE—the threshold for disease. *Nat Rev Rheumatol.* 3 de março de 2014;10(3):181–6.
43. Sinai P, Dozmorov IM, Song R, Schwartzberg PL, Wakeland EK, Wülfing C. T/B-cell interactions are more transient in response to weak stimuli in SLE-prone mice. *Eur J Immunol.* 12 de dezembro de 2014;44(12):3522–31.
44. Wu H, Fu S, Zhao M, Lu L, Lu Q. Dysregulation of Cell Death and Its Epigenetic Mechanisms in Systemic Lupus Erythematosus. *Molecules.* 27 de dezembro de 2016;22(1):30.
45. Linker-Israeli M, Quismorio FP, Horwitz DA. CD8+ Lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus sustain, rather than suppress,

- spontaneous polyclonal IgG production and synergize with CD4⁺ cells to support autoantibody synthesis. *Arthritis Rheum.* 17 de agosto de 1990;33(8):1216–25.
46. Pocino K, Carnazzo V, Stefanile A, Basile V, Guerriero C, Marino M, et al. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Ally and Enemy in Protean Cutaneous Sceneries. *Int J Mol Sci.* 16 de julho de 2024;25(14):7762.
 47. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D’Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology [Internet].* 1º de janeiro de 2018 [citado 5 de maio de 2024];57(1):e1–45. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kex286>
 48. Filaci G, Bacilieri S, Fravega M, Monetti M, Contini P, Ghio M, et al. Impairment of CD8⁺ T Suppressor Cell Function in Patients with Active Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Immunology.* 15 de maio de 2001;166(10):6452–7.
 49. Crispin JC, Kyttaris V, Juang YT, Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus: new molecular targets. *Ann Rheum Dis.* 1º de novembro de 2007;66(Supplement 3):iii65–9.
 50. Uribe AG, Vilá LM, McGwin G, Sanchez ML, Reveille JD, Alarcón GS. The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* outubro de 2004;31(10):1934–40.
 51. Zharkova O, Celhar T, Cravens PD, Satterthwaite AB, Fairhurst AM, Davis LS. Pathways leading to an immunological disease: systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* abril de 2017;56(suppl_1):i55–66.
 52. Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 22 de outubro de 2015;67(10):1440–52.
 53. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun.* janeiro de 2019;96:1–13.

54. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, Van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 16 de junho de 2016;2.
55. Su DL, Lu ZM, Shen MN, Li X, Sun LY. Roles of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of SLE. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:1–15.
56. Blotzer JW. Systemic lupus erythematosus I: historical aspects. *Md State Med J*. junho de 1983;32(6):439–41.
57. Rizzo C, Camarda F, Donzella D, La Barbera L, Guggino G. Metabolomics: An Emerging Approach to Understand Pathogenesis and to Assess Diagnosis and Response to Treatment in Spondyloarthritis. *Cells*. 4 de fevereiro de 2022;11(3):549.
58. Dias SS, Isenberg DA. Advances in systemic lupus erythematosus. *Medicine*. março de 2014;42(3):126–33.
59. Timóteo RP, Micheli DC, Teodoro RB, Freire M, Bertoncello D, Murta EFC, et al. Characterization of inflammatory markers associated with systemic lupus erythematosus patients undergoing treatment. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*. novembro de 2016;56(6):497–503.
60. Diotallevi F, Offidani A. Skin, Autoimmunity and Inflammation: A Comprehensive Exploration through Scientific Research. *Int J Mol Sci*. 1º de novembro de 2023;24(21):15857.
61. Xiao YB, Guo MY, Zuo XX. [Immunometabolism and systemic lupus erythematosus]. *Beijing da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Peking University Health sciences*. 18 de dezembro de 2018;50(6):1120–4.
62. Fijałkowska A, Wojtania J, Woźniacka A, Robak E. Psoriasis and Lupus Erythematosus—Similarities and Differences between Two Autoimmune Diseases. *J Clin Med*. 25 de julho de 2024;13(15):4361.
63. Gómez D, Correa PA, Gómez LM, Cadena J, Molina JF, Anaya JM. Th1/Th2 cytokines in patients with systemic lupus erythematosus: is tumor necrosis factor α protective? *Semin Arthritis Rheum*. junho de 2004;33(6):404–13.
64. Richter P, Macovei LA, Mihai IR, Cardoneanu A, Burlui MA, Rezus E. Cytokines in Systemic Lupus Erythematosus—Focus on TNF- α and IL-17. *Int J Mol Sci*. 22 de setembro de 2023;24(19):14413.
65. Zhong D, Wu C, Zeng X, Wang Q. The role of gut microbiota in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 15 de janeiro de 2018;37(1):25–34.

66. Alhassan N, Almetri T, Abualsoud S, Malhis A, Al-Qahtani K, Alwazna A, et al. Causes of Hospitalization for Systemic Lupus Erythematosus in Saudi Arabia Compared With the Global Setting: A Retrospective Single-center Observational Study. *Cureus*. 18 de outubro de 2021;
67. Almeida LB, Marinho CB, Da C, Souza S, Barbosa V, Cheib P. A A A A A. Vol. 24, *Rev Bras Nutr Clin*. 2009.
68. Boedecker SC, Philippi KFA, Neuberger E, Schmidt S, Pfirrmann D, Haller N, et al. Twelve-Week Internet-Based Individualized Exercise Program in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc*. 3 de novembro de 2020;9(11):e18291.
69. Paixão LA, Castro FF dos S. **Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro** - doi: 10.5102/ucs.v14i1.3629. *Universitas: Ciências da Saúde*. 13 de julho de 2016;14(1).
70. Zhang L, Chu CQ. Gut Microbiota–Medication Interaction in Rheumatic Diseases. *Front Immunol*. 3 de dezembro de 2021;12.
71. Seitz J, Belheouane M, Schulz N, Dempfle A, Baines JF, Herpertz-Dahlmann B. The Impact of Starvation on the Microbiome and Gut-Brain Interaction in Anorexia Nervosa. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 12 de fevereiro de 2019;10.
72. Mauro D, Ciccia F. Gut dysbiosis in Spondyloarthritis: Cause or effect? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. dezembro de 2019;33(6):101493.
73. Fangtham M, Kasturi S, Bannuru RR, Nash JL, Wang C. Non-pharmacologic therapies for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 8 de maio de 2019;28(6):703–12.
74. Khajehdehi P, Zanjanejad B, Aflaki E, Nazarinia M, Azad F, Malekmakan L, et al. Oral Supplementation of Turmeric Decreases Proteinuria, Hematuria, and Systolic Blood Pressure in Patients Suffering From Relapsing or Refractory Lupus Nephritis: A Randomized and Placebo-controlled Study. *Journal of Renal Nutrition*. janeiro de 2012;22(1):50–7.
75. Garcia-Gonzalez A, Gonzalez-Lopez L, Valera-Gonzalez IC, Cardona-Muñoz EG, Salazar-Paramo M, González-Ortiz M, et al. Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 27 de agosto de 2002;22(4):138–41.

76. De Sanctis JB, Zabaleta M, Bianco NE, Garmendia J V, Rivas L. Serum adipokine levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. maio de 2009;42(4):272–4.
77. Xiong W, Lahita RG. Pragmatic approaches to therapy for systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 29 de fevereiro de 2014;10(2):97–107.
78. Tsang-A-Sjoe M, Bultink I. Systemic lupus erythematosus: review of synthetic drugs. *Expert Opin Pharmacother*. 12 de dezembro de 2015;16(18):2793–806.
79. Gomez A, Hani Butrus F, Johansson P, Åkerström E, Soukka S, Emamikia S, et al. Impact of overweight and obesity on patient-reported health-related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2 de março de 2021;60(3):1260–72.
80. Leite PNB. Qualidade de Vida e Promoção da Saúde. Id on Line REVISTA DE PSICOLOGIA. 30 de julho de 2013;7(20):33–56.
81. Blotta MH, DeKruyff RH, Umetsu DT. Corticosteroids inhibit IL-12 production in human monocytes and enhance their capacity to induce IL-4 synthesis in CD4+ lymphocytes. *J Immunol*. 15 de junho de 1997;158(12):5589–95.
82. Richardson BC. Role of DNA Methylation in the Regulation of Cell Function: Autoimmunity, Aging and Cancer. *J Nutr*. agosto de 2002;132(8):2401S–2405S.
83. Lundblad V, Blackburn EH. An alternative pathway for yeast telomere maintenance rescues est1– senescence. *Cell*. abril de 1993;73(2):347–60.
84. Zhang Z, Deng C, Lu Q, Richardson B. Age-dependent DNA methylation changes in the ITGAL (CD11a) promoter. *Mech Ageing Dev*. maio de 2002;123(9):1257–68.
85. Chinnery HR, Leong CM, Chen W, Forrester J V, McMenamin PG. TLR9 and TLR7/8 activation induces formation of keratic precipitates and giant macrophages in the mouse cornea. *J Leukoc Biol*. 1º de janeiro de 2015;97(1):103–10.
86. Celhar T, Pereira-Lopes S, Thornhill SI, Lee HY, Dhillon MK, Poidinger M, et al. TLR7 and TLR9 ligands regulate antigen presentation by macrophages. *Int Immunol*. 1º de maio de 2016;28(5):223–32.

87. Gao Y, Cai W, Zhou Y, Li Y, Cheng J, Wei F. Immunosenescence of T cells: a key player in rheumatoid arthritis. *Inflammation Research*. 25 de dezembro de 2022;71(12):1449–62.
88. Hoffmann RF, Jonker MR, Brandenburg SM, de Bruin HG, ten Hacken NHT, van Oosterhout AJM, et al. Mitochondrial dysfunction increases pro-inflammatory cytokine production and impairs repair and corticosteroid responsiveness in lung epithelium. *Sci Rep*. 21 de outubro de 2019;9(1):15047.
89. Ohl K, Tenbrock K. Oxidative Stress in SLE T Cells, Is NRF2 Really the Target to Treat? *Front Immunol*. 23 de abril de 2021;12.
90. Lourenco E, Cava A. Cytokines in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Mol Med*. 1º de abril de 2009;9(3):242–54.
91. MIKITA N, IKEDA T, ISHIGURO M, FURUKAWA F. Recent advances in cytokines in cutaneous and systemic lupus erythematosus. *J Dermatol*. junho de 2011;no-no.
92. Arora V, Verma J, Marwah V, Kumar A, Anand D, Das N. Cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus: a study on northern Indian subjects. *Lupus*. 2 de maio de 2012;21(6):596–603.
93. Goronzy JJ, Shao L, Weyand CM. Immune Aging and Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. maio de 2010;36(2):297–310.
94. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev*. janeiro de 2007;128(1):92–105.
95. Montesanto A, Dato S, Bellizzi D, Rose G, Passarino G. Epidemiological, genetic and epigenetic aspects of the research on healthy ageing and longevity. Vol. 9, *Immunity and Ageing*. 2012.
96. Jacob KD, Noren Hooten N, Trzeciak AR, Evans MK. Markers of oxidant stress that are clinically relevant in aging and age-related disease. *Mech Ageing Dev*. março de 2013;134(3–4):139–57.
97. Caruso Bavisotto C, Alberti G, Vitale AM, Paladino L, Campanella C, Rappa F, et al. Hsp60 Post-translational Modifications: Functional and Pathological Consequences. *Front Mol Biosci*. 4 de junho de 2020;7.

98. Afrin M, Gaurav AK, Yang X, Pan X, Zhao Y, Li B. *Tb* RAP1 has an unusual duplex DNA binding activity required for its telomere localization and VSG silencing. *Sci Adv.* 18 de setembro de 2020;6(38).
99. Davis JA, Reyes A V., Nitika, Saha A, Wolfgeher DJ, Xu SL, et al. Proteomic analysis defines the interactome of telomerase in the protozoan parasite, *Trypanosoma brucei*. *Front Cell Dev Biol.* 16 de março de 2023;11.
100. Bochkarev A, Pfuetzner RA, Edwards AM, Frappier L. Structure of the single-stranded-DNA-binding domain of replication protein A bound to DNA. *Nature.* janeiro de 1997;385(6612):176–81.
101. Illescas-Montes R, Corona-Castro CC, Melguizo-Rodríguez L, Ruiz C, Costela-Ruiz VJ. Infectious processes and systemic lupus erythematosus. *Immunology.* 30 de novembro de 2019;158(3):153–60.
102. Schilirò D, Silvagni E, Ciribè B, Fattorini F, Maccarrone V, Elefante E, et al. Systemic lupus erythematosus: one year in review 2024. *Clin Exp Rheumatol.* 3 de março de 2024;
103. Meroni PL, Tsokos GC. Editorial: Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol.* 25 de fevereiro de 2019;10.
104. Omidi F, Khoshmirsafa M, Kianmehr N, Faraji F, Delbandi A, Seif F, et al. Comparison of circulating miR-148a and miR-126 with autoantibodies as biomarkers of lupus nephritis in patients with SLE. *J Immunoassay Immunochem.* 2 de novembro de 2022;43(6):634–47.
105. Guo J, Teymur A, Tang C, Saxena R, Wu T. Advancing Point-of-Care Diagnosis: Digitalizing Combinatorial Biomarker Signals for Lupus Nephritis. *Biosensors (Basel).* 18 de março de 2024;14(3):147.
106. Qi S, Chen Q, Xu D, Xie N, Dai Y. Clinical application of protein biomarkers in lupus erythematosus and lupus nephritis. *Lupus.* 3 de setembro de 2018;27(10):1582–90.
107. Yu H, Nagafuchi Y, Fujio K. Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules.* 22 de junho de 2021;11(7):928.
108. Hsu CH, Yu YL. The interconnected roles of TRIM21/Ro52 in systemic lupus erythematosus, primary Sjögren's syndrome, cancers, and cancer metabolism. *Cancer Cell Int.* 22 de novembro de 2023;23(1):289.

109. Holwek E, Opinc-Rosiak A, Sarnik J, Makowska J. Ro52/TRIM21 – From host defense to autoimmunity. *Cell Immunol.* novembro de 2023;393–394:104776.
110. Amezcua-Guerra LM, Pérez-García LF, Jiménez-Rojas V, Márquez-Velasco R, Silveira LH. Anti-Ro52/TRIM21 antibodies are associated with aberrant inflammatory circuits in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Gaceta de México.* 15 de março de 2023;159(1).
111. Correa PA, Tobón GJ, Citera G, Cadena J, Schneeberger E, Camargo JF, et al. [Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: relation with clinical features, cytokines and HLA-DRB1]. *Biomedica.* junho de 2004;24(2):140–52.
112. Salim PH, Xavier RM. Influência dos polimorfismos genéticos (IL10/CXCL8/CXCR2/ NFκB) na susceptibilidade das doenças reumatológicas autoimunes. *Rev Bras Reumatol.* julho de 2014;54(4):301–10.
113. Zeidi M, Chen KL, Patel J, Desai K, Kim HJ, Chakka S, et al. Increased CD69+CCR7+ circulating activated T cells and STAT3 expression in cutaneous lupus erythematosus patients recalcitrant to antimalarials. *Lupus.* 8 de abril de 2022;31(4):472–81.
114. Selvaraja M, Chin VK, Abdullah M, Arip M, Amin-Nordin S. HLA-DRB1*04 as a Risk Allele to Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis in the Malay Population of Malaysia. *Front Med (Lausanne).* 10 de fevereiro de 2021;7.
115. Umare V, Pradhan V, Nadkar M, Rajadhyaksha A, Patwardhan M, Ghosh KK, et al. Effect of Proinflammatory Cytokines (IL-6, TNF- α , and IL-1 β) on Clinical Manifestations in Indian SLE Patients. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:1–8.
116. Pelicari K de O, Postal M, Sinicato NA, Londe AC, Fernandes PT, Marini R, et al. Longitudinal comparison of IL-6, IL-10, and IL-12 cytokine profiles in adult and childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Transl Autoimmun.* 2022;5:100158.
117. El-Garf K, El-Garf A, Gheith R, Badran S, Salah S, Marzouk H, et al. A comparative study between the disease characteristics in adult-onset and childhood-onset systemic lupus erythematosus in Egyptian patients

- attending a large university hospital. *Lupus*. 11 de fevereiro de 2021;30(2):211–8.
118. das Chagas Medeiros MM, Bezerra MC, Braga FNHF, da Justa Feijão MRM, Gois ACR, Rebouças VC do R, et al. Clinical and immunological aspects and outcome of a Brazilian cohort of 414 patients with systemic lupus erythematosus (SLE): comparison between childhood-onset, adult-onset, and late-onset SLE. *Lupus*. 23 de abril de 2016;25(4):355–63.
 119. Joo Y Bin, Park SY, Won S, Bae SC. Differences in Clinical Features and Mortality between Childhood-onset and Adult-onset Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Single-center Study. *J Rheumatol*. agosto de 2016;43(8):1490–7.
 120. Mok CC, Ho LY, Chan KL, Tse SM, To CH. Trend of Survival of a Cohort of Chinese Patients With Systemic Lupus Erythematosus Over 25 Years. *Front Med (Lausanne)*. 11 de setembro de 2020;7.
 121. Cano MIN. Telomere biology of Trypanosomatids: more questions than answers. *Trends Parasitol*. setembro de 2001;17(9):425–9.
 122. Johnson TE. Recent results: Biomarkers of aging. *Exp Gerontol*. dezembro de 2006;41(12):1243–6.
 123. Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res*. 1º de fevereiro de 2009;37(3):e21–e21.
 124. Perricone C, Agmon-Levin N, Ceccarelli F, Valesini G, Anaya JM, Shoenfeld Y. Genetics and autoantibodies. *Immunol Res*. 6 de julho de 2013;56(2–3):206–19.
 125. Cesare AJ, Hayashi MT, Crabbe L, Karlseder J. The Telomere Deprotection Response Is Functionally Distinct from the Genomic DNA Damage Response. *Mol Cell*. julho de 2013;51(2):141–55.
 126. Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res*. 15 de maio de 2002;30(10):47e–47.
 127. Artandi SE, DePinho RA. Telomeres and telomerase in cancer. *Carcinogenesis*. 1º de janeiro de 2010;31(1):9–18.

128. Blasco MA, Lee HW, Hande MP, Samper E, Lansdorp PM, DePinho RA, et al. Telomere Shortening and Tumor Formation by Mouse Cells Lacking Telomerase RNA. *Cell*. outubro de 1997;91(1):25–34.
129. Murakami M, Nishimoto N. The value of blocking IL-6 outside of rheumatoid arthritis: current perspective. *Curr Opin Rheumatol*. maio de 2011;23(3):273–7.
130. Tomer Y, Shoenfeld Y. Ageing and Autoantibodies. *Autoimmunity*. 7 de janeiro de 1988;1(2):141–9.
131. Szostak JW, Blackburn EH. Cloning yeast telomeres on linear plasmid vectors. *Cell*. maio de 1982;29(1):245–55.
132. Lue NF. A Physical and Functional Constituent of Telomerase Anchor Site. *Journal of Biological Chemistry*. julho de 2005;280(28):26586–91.
133. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, et al. Extension of Life-Span by Introduction of Telomerase into Normal Human Cells. *Science* (1979). 16 de janeiro de 1998;279(5349):349–52.
134. Wu RA, Upton HE, Vogan JM, Collins K. Telomerase Mechanism of Telomere Synthesis. *Annu Rev Biochem*. 20 de junho de 2017;86(1):439–60.
135. He Y, Wang Y, Liu B, Helmling C, Sušac L, Cheng R, et al. Structures of telomerase at several steps of telomere repeat synthesis. *Nature*. 20 de maio de 2021;593(7859):454–9.
136. Bloom SI, Tuluca A, Ives SJ, Reynolds TH. High-fat diet induced obesity and age influence the telomere shelterin complex and telomerase gene expression in mouse adipose tissue. *Physiol Rep*. 8 de junho de 2020;8(11).
137. Banevicius M, Gedvilaite G, Vilkeviciute A, Kriauciuniene L, Zemaitiene R, Liutkeviciene R. Association of relative leukocyte telomere length and genetic variants in telomere-related genes (*TERT*, *TERT-CLPTM1*, *TRF1*, *TNKS2*, *TRF2*) with atrophic age-related macular degeneration. *Ophthalmic Genet*. 4 de março de 2021;42(2):189–94.
138. Frescas D, de Lange T. TRF2-Tethered TIN2 Can Mediate Telomere Protection by TPP1/POT1. *Mol Cell Biol*. 1º de abril de 2014;34(7):1349–62.
139. Egan ED, Collins K. An Enhanced H/ACA RNP Assembly Mechanism for Human Telomerase RNA. *Mol Cell Biol*. 1º de julho de 2012;32(13):2428–39.

140. Butler KS, Hines WC, Heaphy CM, Griffith JK. Coordinate regulation between expression levels of telomere-binding proteins and telomere length in breast carcinomas. *Cancer Med.* 24 de outubro de 2012;1(2):165–75.
141. Dey A, Chakrabarti K. Current Perspectives of Telomerase Structure and Function in Eukaryotes with Emerging Views on Telomerase in Human Parasites. *Int J Mol Sci.* 24 de janeiro de 2018;19(2):333.
142. Cech TR. Beginning to Understand the End of the Chromosome. *Cell.* janeiro de 2004;116(2):273–9.
143. Bryan TM, Goodrich KJ, Cech TR. Telomerase RNA Bound by Protein Motifs Specific to Telomerase Reverse Transcriptase. *Mol Cell.* agosto de 2000;6(2):493–9.
144. Boukamp P, Mirancea N. Telomeres rather than telomerase a key target for anti-cancer therapy? *Exp Dermatol.* 17 de janeiro de 2007;16(1):71–9.
145. Cai Y, Sukhova GK, Wong HK, Xu A, Tergaonkar V, Vanhoutte PM, et al. Rap1 induces cytokine production in pro-inflammatory macrophages through NF κ B signaling and is highly expressed in human atherosclerotic lesions. *Cell Cycle.* 17 de novembro de 2015;14(22):3580–92.
146. Venteicher AS, Meng Z, Mason PJ, Veenstra TD, Artandi SE. Identification of ATPases Pontin and Reptin as Telomerase Components Essential for Holoenzyme Assembly. *Cell.* março de 2008;132(6):945–57.
147. Podlevsky JD, Chen JLL. It all comes together at the ends: Telomerase structure, function, and biogenesis. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* fevereiro de 2012;730(1–2):3–11.
148. Cusanelli E, Romero CAP, Chartrand P. Telomeric Noncoding RNA TERRA Is Induced by Telomere Shortening to Nucleate Telomerase Molecules at Short Telomeres. *Mol Cell.* setembro de 2013;51(6):780–91.
149. Olovnikov AM. A theory of marginotomy. *J Theor Biol.* setembro de 1973;41(1):181–90.
150. Smith CD, Blackburn EH. Uncapping and Deregulation of Telomeres Lead to Detrimental Cellular Consequences in Yeast. *J Cell Biol.* 19 de abril de 1999;145(2):203–14.

151. Pennock E, Buckley K, Lundblad V. Cdc13 Delivers Separate Complexes to the Telomere for End Protection and Replication. *Cell*. fevereiro de 2001;104(3):387–96.
152. Sonmez C, Toia B, Eickhoff P, Matei AM, El Beyrouthy M, Wallner B, et al. DNA-PK controls Apollo's access to leading-end telomeres. *Nucleic Acids Res*. 8 de maio de 2024;52(8):4313–27.
153. Meyerson M, Counter CM, Eaton EN, Ellisen LW, Steiner P, Caddle SD, et al. hEST2, the Putative Human Telomerase Catalytic Subunit Gene, Is Up-Regulated in Tumor Cells and during Immortalization. *Cell*. agosto de 1997;90(4):785–95.
154. Hasler P, Zouali M. Immune receptor signaling, aging, and autoimmunity. *Cell Immunol*. fevereiro de 2005;233(2):102–8.
155. De Brito Oliveira Costa E, Pacheco C. Epigenética: regulação da expressão gênica em nível transcricional e suas implicações. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*. 24 de dezembro de 2013;34(2):125.
156. Casari E, Gnugnoli M, Rinaldi C, Pizzul P, Colombo CV, Bonetti D, et al. To Fix or Not to Fix: Maintenance of Chromosome Ends Versus Repair of DNA Double-Strand Breaks. *Cells*. 14 de outubro de 2022;11(20):3224.
157. Greider CW. Telomeres and senescence: The history, the experiment, the future. *Current Biology*. fevereiro de 1998;8(5):R178–81.
158. Sandell L. Loss of a yeast telomere: Arrest, recovery, and chromosome loss. *Cell*. 19 de novembro de 1993;75(4):729–39.
159. Blackburn EH, Challoner PB. Identification of a telomeric DNA sequence in *Trypanosoma brucei*. *Cell*. fevereiro de 1984;36(2):447–57.
160. Wang H, Nora GJ, Ghodke H, Opresko PL. Single Molecule Studies of Physiologically Relevant Telomeric Tails Reveal POT1 Mechanism for Promoting G-quadruplex Unfolding. *Journal of Biological Chemistry*. março de 2011;286(9):7479–89.
161. Marzano S, Pagano B, Iaccarino N, Di Porzio A, De Tito S, Vertecchi E, et al. Targeting of Telomeric Repeat-Containing RNA G-Quadruplexes: From Screening to Biophysical and Biological Characterization of a New Hit Compound. *Int J Mol Sci*. 24 de setembro de 2021;22(19):10315.

162. Griffith JD, Comeau L, Rosenfield S, Stansel RM, Bianchi A, Moss H, et al. Mammalian Telomeres End in a Large Duplex Loop. *Cell*. maio de 1999;97(4):503–14.
163. de Lange T. T-loops and the origin of telomeres. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 1º de abril de 2004;5(4):323–9.
164. Codoñer-Franch P, Valls-Bellés V, Arilla-Codoñer A, Alonso-Iglesias E. Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. *Translational Research*. dezembro de 2011;158(6):369–84.
165. Vaiserman A, Krasnienkov D. Telomere Length as a Marker of Biological Age: State-of-the-Art, Open Issues, and Future Perspectives. *Front Genet*. 21 de janeiro de 2021;11.
166. Herrmann M, Pusceddu I, März W, Herrmann W. Telomere biology and age-related diseases. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 26 de julho de 2018;56(8):1210–22.
167. Pusceddu I, Kleber M, Delgado G, Herrmann W, März W, Herrmann M. Telomere length and mortality in the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. *PLoS One*. 19 de junho de 2018;13(6):e0198373.
168. GORONZY J, FUJII H, WEYAND C. Telomeres, immune aging and autoimmunity. *Exp Gerontol*. março de 2006;41(3):246–51.
169. Shamas MA. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. janeiro de 2011;14(1):28–34.
170. Kordinas V, Ioannidis A, Chatzipanagiotou S. The Telomere/Telomerase System in Chronic Inflammatory Diseases. Cause or Effect? *Genes (Basel)*. 3 de setembro de 2016;7(9):60.
171. Chakravarti D, LaBella KA, DePinho RA. Telomeres: history, health, and hallmarks of aging. *Cell*. janeiro de 2021;184(2):306–22.
172. Georgin-Lavialle S, Aouba A, Mouthon L, Londono-Vallejo JA, Lepelletier Y, Gabet AS, et al. The telomere/telomerase system in autoimmune and systemic immune-mediated diseases. *Autoimmun Rev*. agosto de 2010;9(10):646–51.
173. Heba AC, Toupance S, Arnone D, Peyrin-Biroulet L, Benetos A, Ndiaye NC. Telomeres: New players in immune-mediated inflammatory diseases? *J Autoimmun*. setembro de 2021;123:102699.

174. Hernández-Álvarez D, Rosado-Pérez J, Gavia-García G, Arista-Ugalde TL, Aguiñiga-Sánchez I, Santiago-Osorio E, et al. Aging, Physical Exercise, Telomeres, and Sarcopenia: A Narrative Review. *Biomedicines*. 17 de fevereiro de 2023;11(2):598.
175. Fouquerel E, Parikh D, Opresko P. DNA damage processing at telomeres: The ends justify the means. *DNA Repair (Amst)*. agosto de 2016;44:159–68.
176. Ugarte-Gil MF, Sánchez-Zúñiga C, Gamboa-Cárdenas R V, Aliaga-Zamudio M, Zevallos F, Tineo-Pozo G, et al. Circulating CD4+CD28null and extra-thymic CD4+CD8+ double positive T cells are independently associated with disease damage in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 18 de março de 2016;25(3):233–40.
177. Schellnegger M, Lin AC, Hammer N, Kamolz LP. Physical Activity on Telomere Length as a Biomarker for Aging: A Systematic Review. *Sports Med Open*. 4 de dezembro de 2022;8(1):111.
178. Morand EF, Fernandez-Ruiz R, Blazer A, Niewold TB. Advances in the management of systemic lupus erythematosus. *BMJ*. 26 de outubro de 2023;e073980.
179. Claros S, Gil A, Martinelli M, Valverde N, Lara E, Boraldi F, et al. Impact of Glucocorticoid on a Cellular Model of Parkinson's Disease: Oxidative Stress and Mitochondrial Function. *Brain Sci*. 22 de agosto de 2021;11(8):1106.
180. Billard P, Poncet DA. Replication Stress at Telomeric and Mitochondrial DNA: Common Origins and Consequences on Ageing. *Int J Mol Sci*. 8 de outubro de 2019;20(19):4959.
181. Lee YH, Jung JH, Seo YH, Kim JH, Choi SJ, Ji JD, et al. Association between shortened telomere length and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Lupus*. 20 de março de 2017;26(3):282–8.
182. von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends Biochem Sci*. julho de 2002;27(7):339–44.
183. Georgin-Lavialle S, Aouba A, Lepelletier Y, Gabet AS, Hermine O. Télomères et télomérase : intérêts et perspectives dans le lupus érythémateux systémique. *Rev Med Interne*. maio de 2010;31(5):345–52.

184. López P, Rodríguez-Carrio J, Martínez-Zapico A, Caminal-Montero L, Suarez A. Senescent profile of angiogenic T cells from systemic lupus erythematosus patients. *J Leukoc Biol.* 1º de março de 2016;99(3):405–12.
185. Haque S, Rakieh C, Marriage F, Ho P, Gorodkin R, Teh LS, et al. Brief Report: Shortened Telomere Length in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 23 de maio de 2013;65(5):1319–23.
186. Preacher KJ, Hayes AF. SPSS and SAS procedures for estimating indirect effects in simple mediation models. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers.* novembro de 2004;36(4):717–31.
187. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med.* 5 de dezembro de 2019;25(12):1822–32.
188. Xu X, Qi X, Shao Y, Li Y, Fu X, Feng S, et al. High glucose induced-macrophage activation through TGF- β -activated kinase 1 signaling pathway. *Inflammation Research.* 6 de agosto de 2016;65(8):655–64.
189. Xu X, Fan Z, Qi X, Shao Y, Wu Y. The role of TGF- β -activated kinase 1 in db/db mice and high glucose-induced macrophage. *Int Immunopharmacol.* setembro de 2016;38:120–31.
190. Abdullah G, Akpan A, Phelan MM, Wright HL. New insights into healthy ageing, inflammageing and frailty using metabolomics. *Frontiers in Aging.* 9 de julho de 2024;5.
191. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol.* 31 de setembro de 2018;15(9):505–22.
192. Jurk D, Wilson C, Passos JF, Oakley F, Correia-Melo C, Greaves L, et al. Chronic inflammation induces telomere dysfunction and accelerates ageing in mice. *Nat Commun.* 24 de junho de 2014;5(1):4172.
193. Andrews NP, Fujii H, Goronzy JJ, Weyand CM. Telomeres and Immunological Diseases of Aging. *Gerontology.* 2010;56(4):390–403.
194. Piera-Velazquez S, Jimenez SA. Role of Cellular Senescence and NOX4-Mediated Oxidative Stress in Systemic Sclerosis Pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep.* 5 de janeiro de 2015;17(1):473.

195. Barnes RP, Fouquerel E, Opresko PL. The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis. *Mech Ageing Dev.* janeiro de 2019;177:37–45.
196. Erusalimsky JD. Oxidative stress, telomeres and cellular senescence: What non-drug interventions might break the link? *Free Radic Biol Med.* abril de 2020;150:87–95.
197. Sławińska N, Krupa R. Molecular Aspects of Senescence and Organismal Ageing—DNA Damage Response, Telomeres, Inflammation and Chromatin. *Int J Mol Sci.* 8 de janeiro de 2021;22(2):590.
198. Li Y, Goronzy JJ, Weyand CM. DNA damage, metabolism and aging in pro-inflammatory T cells. *Exp Gerontol.* maio de 2018;105:118–27.
199. Weyand CM, Goronzy JJ. Aging of the Immune System. Mechanisms and Therapeutic Targets. *Ann Am Thorac Soc.* dezembro de 2016;13(Supplement_5):S422–8.
200. Wu Y wei, Tang W, Zuo J ping. Toll-like receptors: potential targets for lupus treatment. *Acta Pharmacol Sin.* 23 de dezembro de 2015;36(12):1395–407.
201. Araújo JMF, Oliveira ARM de, Cedrim SD, Tristão OC, Gamonal A. Associação entre lúpus eritematoso e tabagismo. *An Bras Dermatol.* agosto de 2008;83(4):303–8.
202. Dixit S, Whooley MA, Vittinghoff E, Roberts JD, Heckbert SR, Fitzpatrick AL, et al. Alcohol consumption and leukocyte telomere length. *Sci Rep.* 5 de fevereiro de 2019;9(1):1404.
203. Heidinger BJ, Blount JD, Boner W, Griffiths K, Metcalfe NB, Monaghan P. Telomere length in early life predicts lifespan. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 31 de janeiro de 2012;109(5):1743–8.
204. Aubert G, Hills M, Lansdorp PM. Telomere length measurement—Caveats and a critical assessment of the available technologies and tools. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* fevereiro de 2012;730(1–2):59–67.
205. Marcon F, Siniscalchi E, Crebelli R, Saieva C, Sera F, Fortini P, et al. Diet-related telomere shortening and chromosome stability. *Mutagenesis.* 1º de janeiro de 2012;27(1):49–57.

206. Lee MB, Hill CM, Bitto A, Kaeberlein M. Antiaging diets: Separating fact from fiction. *Science* (1979). 19 de novembro de 2021;374(6570).
207. Carvalho BG, Ribeiro AA, da Mota JCNL, Carvalho LM, Nicoletti CF. Integrating biological age, epigenetic clocks, and telomere length in precision nutrition strategies for chronic disease management: Potential frameworks and ongoing challenges. *Nutrition Research*. agosto de 2025;140:135–60.
208. D'Angelo S. Diet and Aging: The Role of Polyphenol-Rich Diets in Slow Down the Shortening of Telomeres: A Review. *Antioxidants*. 7 de dezembro de 2023;12(12):2086.
209. Paul L. Diet, nutrition and telomere length. *J Nutr Biochem*. outubro de 2011;22(10):895–901.
210. Ibarra MJN, Hernández J, Juvera GC. Diet, physical activity and telomere length in adults. *Nutr Hosp*. 2019;36(6):1403–17.
211. Boccardi V, Esposito A, Rizzo MR, Marfella R, Barbieri M, Paolisso G. Mediterranean Diet, Telomere Maintenance and Health Status among Elderly. *PLoS One*. 30 de abril de 2013;8(4):e62781.
212. Li X, Li M, Cheng J, Guan S, Hou L, Zu S, et al. Association of healthy and unhealthy plant-based diets with telomere length. *Clinical Nutrition*. agosto de 2024;43(8):1694–701.
213. Cassidy A, De Vivo I, Liu Y, Han J, Prescott J, Hunter DJ, et al. Associations between diet, lifestyle factors, and telomere length in women. *Am J Clin Nutr*. maio de 2010;91(5):1273–80.
214. Meinilä J, Perälä MM, Kautiainen H, Männistö S, Kanerva N, Shivappa N, et al. Healthy diets and telomere length and attrition during a 10-year follow-up. *Eur J Clin Nutr*. 14 de outubro de 2019;73(10):1352–60.
215. Canudas S, Becerra-Tomás N, Hernández-Alonso P, Galié S, Leung C, Crous-Bou M, et al. Mediterranean Diet and Telomere Length: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Nutrition*. novembro de 2020;11(6):1544–54.
216. Crous-Bou M, Molinuevo JL, Sala-Vila A. Plant-Rich Dietary Patterns, Plant Foods and Nutrients, and Telomere Length. *Advances in Nutrition*. novembro de 2019;10:S296–303.

217. Freitas-Simoes TM, Ros E, Sala-Vila A. Nutrients, foods, dietary patterns and telomere length: Update of epidemiological studies and randomized trials. *Metabolism*. abril de 2016;65(4):406–15.
218. Karimi B, Nabizadeh R, Yunesian M, Mehdipour P, Rastkari N, Aghaie A. Foods, Dietary Patterns and Occupational Class and Leukocyte Telomere Length in the Male Population. *Am J Mens Health*. 6 de março de 2018;12(2):479–92.
219. Baliou S, Ioannou P, Apetroaei MM, Vakonaki E, Fragkiadaki P, Kirithras E, et al. The Impact of the Mediterranean Diet on Telomere Biology: Implications for Disease Management—A Narrative Review. *Nutrients*. 2 de agosto de 2024;16(15):2525.
220. Tucker L. Dietary Fiber and Telomere Length in 5674 U.S. Adults: An NHANES Study of Biological Aging. *Nutrients*. 23 de março de 2018;10(4):400.
221. García-Calzón S, Moleres A, Martínez-González MA, Martínez JA, Zalba G, Marti A. Dietary total antioxidant capacity is associated with leukocyte telomere length in a children and adolescent population. *Clinical Nutrition*. agosto de 2015;34(4):694–9.
222. Gong Y, Tian G, Xue H, Zhang X, Zhao Y, Cheng G. Higher adherence to the ‘vegetable-rich’ dietary pattern is related to longer telomere length in women. *Clinical Nutrition*. agosto de 2018;37(4):1232–7.
223. De la Fuente B, Milagro FI, Cuervo M, Martínez JA, Riezu-Boj JI, Zalba G, et al. Beneficial Effects of a Moderately High-Protein Diet on Telomere Length in Subjects with Overweight or Obesity. *Nutrients*. 17 de janeiro de 2025;17(2):319.
224. Smaira FI, Mazzolani BC, Sieczkowska SM, Romero M, Ribeiro TT, Amarante MC, et al. Food consumption, physical activity and aerobic capacity in systemic lupus erythematosus patients with high cardiovascular risk. *Clinics*. janeiro de 2024;79:100418.
225. da Mota JC, Smaira FI, Julio JMG, Carvalho BG de, Carvalho LM, Ribeiro AA, et al. Association between excess body weight and disordered eating attitude among women living with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 8 de junho de 2025;34(7):657–65.

226. Dahl WJ, Stewart ML. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Health Implications of Dietary Fiber. *J Acad Nutr Diet*. novembro de 2015;115(11):1861–70.
227. Cena H, Calder PC. Defining a Healthy Diet: Evidence for the Role of Contemporary Dietary Patterns in Health and Disease. *Nutrients*. 27 de janeiro de 2020;12(2):334.
228. Weng N ping. Telomeres and immune competency. *Curr Opin Immunol*. agosto de 2012;24(4):470–5.
229. Newton CA, Zhang D, Oldham JM, Kozlitina J, Ma SF, Martinez FJ, et al. Telomere Length and Use of Immunosuppressive Medications in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1º de agosto de 2019;200(3):336–47.
230. Teixeira MZ. Telomere length: biological marker of cellular vitality, aging, and health-disease process. *Rev Assoc Med Bras*. fevereiro de 2021;67(2):173–7.
231. Zannas AS, Kosyk O, Leung CS. Prolonged Glucocorticoid Exposure Does Not Accelerate Telomere Shortening in Cultured Human Fibroblasts. *Genes (Basel)*. 27 de novembro de 2020;11(12):1425.
232. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 7 de dezembro de 2004;101(49):17312–5.
233. Athanasoulia-Kaspar AP, Auer MK, Stalla GK, Jakovcevski M. Shorter telomeres associated with high doses of glucocorticoids: the link to increased mortality? *Endocr Connect*. novembro de 2018;7(11):1217–26.
234. Aubert G, Lansdorp PM. Telomeres and Aging. *Physiol Rev*. abril de 2008;88(2):557–79.
235. Han F, Riaz F, Pu J, Gao R, Yang L, Wang Y, et al. Connecting the Dots: Telomere Shortening and Rheumatic Diseases. *Biomolecules*. 6 de outubro de 2024;14(10):1261.
236. Celtikci B, Erkmen GK, Dikmen ZG. Regulation and Effect of Telomerase and Telomeric Length in Stem Cells. *Curr Stem Cell Res Ther*. 3 de setembro de 2021;16(7):809–23.
237. Boccardi V, Marano L. Aging, Cancer, and Inflammation: The Telomerase Connection. *Int J Mol Sci*. 5 de agosto de 2024;25(15):8542.

238. Gavia-García G, Rosado-Pérez J, Arista-Ugalde TL, Aguiñiga-Sánchez I, Santiago-Osorio E, Mendoza-Núñez VM. Telomere Length and Oxidative Stress and Its Relation with Metabolic Syndrome Components in the Aging. *Biology (Basel)*. 24 de março de 2021;10(4):253.
239. Lagathu C, Yvan-Charvet L, Bastard JP, Maachi M, Quignard-Boulangé A, Capeau J, et al. Long-term treatment with interleukin-1 β induces insulin resistance in murine and human adipocytes. *Diabetologia*. 25 de setembro de 2006;49(9):2162–73.
240. Oeser A, Chung CP, Asanuma Y, Avalos I, Stein CM. Obesity is an independent contributor to functional capacity and inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 28 de novembro de 2005;52(11):3651–9.
241. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 15 de janeiro de 2010;314(1):1–16.
242. Deitel M, Greenstein RJ. Recommendations for Reporting Weight Loss. *Obes Surg*. 1º de abril de 2003;13(2):159–60.
243. Stienstra R, Duval C, Müller M, Kersten S. PPARs, Obesity, and Inflammation. *PPAR Res*. 2007;2007:1–10.
244. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. agosto de 2014;105(2):141–50.
245. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. março de 2006;17(1):4–12.
246. Martínez-Ezquerro JD, Rodríguez-Castañeda A, Ortiz-Ramírez M, Sánchez-García S, Rosas-Vargas H, Sánchez-Arenas R, et al. Oxidative Stress, Telomere Length, and Frailty in an Old Age Population. *Revista de Investigación Clínica*. novembro de 2019;71(6):393–401.
247. Artur J, Chies B, Alegre P. UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL ANÁLISE DE VARIANTES POLIMÓRFICAS DA REGIÃO PROMOTORA DO GENE SIRT1 EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO Camila Rosat Consiglio Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Genética

- e Biologia Molecular da UFRGS como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Genética e Biologia Molecular. 2013.
248. Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 24 de junho de 2017;13(6):338–51.
 249. Rocha BMC, Goldbaum M, César CLG, Stopa SR. Comportamento sedentário na cidade de São Paulo: ISA-Capital 2015. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2019;22.
 250. Lopes AD, Ciconelli RM, Reis FB dos. Medidas de avaliação de qualidade de vida e estados de saúde em ortopedia. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. dezembro de 2007;42(11–12):355–9.
 251. Apovian CM, Bigornia S, Mott M, Meyers MR, Ulloor J, Gagua M, et al. Adipose Macrophage Infiltration Is Associated With Insulin Resistance and Vascular Endothelial Dysfunction in Obese Subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. setembro de 2008;28(9):1654–9.
 252. Zhang X, Yao S, Sun G, Yu S, Sun Z, Zheng L, et al. Total and abdominal obesity among rural Chinese women and the association with hypertension. *Nutrition*. janeiro de 2012;28(1):46–52.
 253. Clément K, Viguerie N, Poitou C, Carette C, Pelloux Vé, Curat CA, et al. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *The FASEB Journal*. novembro de 2004;18(14):1657–69.
 254. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i–xii, 1–253.
 255. Prado WL do, Lofrano MC, Oyama LM, Dâmaso AR. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. outubro de 2009;15(5):378–83.
 256. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 21 de fevereiro de 2011;11(2):85–97.
 257. Monteiro CA, Levy RB, Claro RM, Castro IRR de, Cannon G. A new classification of foods based on the extent and purpose of their processing. *Cad Saude Publica*. novembro de 2010;26(11):2039–49.

258. Previdelli ÁN, Andrade SC de, Pires MM, Ferreira SRG, Fisberg RM, Marchioni DM. Índice de Qualidade da Dieta Revisado para população brasileira. *Rev Saude Publica*. agosto de 2011;45(4):794–8.
259. Tabung FK, Smith-Warner SA, Chavarro JE, Wu K, Fuchs CS, Hu FB, et al. Development and Validation of an Empirical Dietary Inflammatory Index. *J Nutr*. agosto de 2016;146(8):1560–70.
260. Tabung FK, Giovannucci EL, Giulianini F, Liang L, Chandler PD, Balasubramanian R, et al. An Empirical Dietary Inflammatory Pattern Score Is Associated with Circulating Inflammatory Biomarkers in a Multi-Ethnic Population of Postmenopausal Women in the United States. *J Nutr*. maio de 2018;148(5):771–80.
261. Tabung FK, Liu L, Wang W, Fung TT, Wu K, Smith-Warner SA, et al. Association of Dietary Inflammatory Potential With Colorectal Cancer Risk in Men and Women. *JAMA Oncol*. 1º de março de 2018;4(3):366.
262. Shivappa N, Wirth MD, Hurley TG, Hébert JR. Association between the dietary inflammatory index (DII) and telomere length and C-reactive protein from the National Health and Nutrition Examination Survey-1999–2002. *Mol Nutr Food Res*. abril de 2017;61(4).
263. Park YMM, Choi MK, Lee SS, Shivappa N, Han K, Steck SE, et al. Dietary inflammatory potential and risk of mortality in metabolically healthy and unhealthy phenotypes among overweight and obese adults. *Clinical Nutrition*. abril de 2019;38(2):682–8.
264. Tabung FK, Smith-Warner SA, Chavarro JE, Fung TT, Hu FB, Willett WC, et al. An Empirical Dietary Inflammatory Pattern Score Enhances Prediction of Circulating Inflammatory Biomarkers in Adults. *J Nutr*. agosto de 2017;147(8):1567–77.
265. Shamekhi Z, Habibagahi Z, Ekramzadeh M, Ghadiri A, Namjoyan F, Saki Malehi A, et al. Body composition and basal metabolic rate in systemic lupus erythematosus patients. *The Egyptian Rheumatologist*. abril de 2017;39(2):99–102.
266. Sun T, Wang J, Zhang R, Li Y. A systematic review and meta-analysis: effects of glucocorticoids on rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Palliat Med*. julho de 2021;10(7):7977–91.

267. Corona-Meraz FI, Vázquez-Del Mercado M, Sandoval-García F, Robles-De Anda JA, Tovar-Cuevas AJ, Rosales-Gómez RC, et al. Biomarkers in Systemic Lupus Erythematosus along with Metabolic Syndrome. *J Clin Med*. 29 de março de 2024;13(7):1988.
268. Jiao H, Acar G, Robinson GA, Ciurtin C, Jury EC, Kalea AZ. Diet and Systemic Lupus Erythematosus (SLE): From Supplementation to Intervention. *Int J Environ Res Public Health*. 20 de setembro de 2022;19(19):11895.
269. Islam MA, Khandker SS, Kotyla PJ, Hassan R. Immunomodulatory Effects of Diet and Nutrients in Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Systematic Review. *Front Immunol*. 22 de julho de 2020;11.
270. Aparicio-Soto M, Sánchez-Hidalgo M, Alarcón-de-la-Lastra C. An update on diet and nutritional factors in systemic lupus erythematosus management. *Nutr Res Rev*. 15 de junho de 2017;30(1):118–37.
271. La Cava A. The Influence of Diet and Obesity on Gene Expression in SLE. *Genes (Basel)*. 27 de maio de 2019;10(5):405.
272. Rossato S, Oakes EG, Barbhaiya M, Sparks JA, Malspeis S, Willett WC, et al. Ultraprocessed Food Intake and Risk of Systemic Lupus Erythematosus Among Women Observed in the Nurses' Health Study Cohorts. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 30 de janeiro de 2025;77(1):50–60.
273. Pepe RB, Lottenberg AM, Fujiwara CTH, Beyruti M, Cintra DE, Machado RM, et al. Position statement on nutrition therapy for overweight and obesity: nutrition department of the Brazilian association for the study of obesity and metabolic syndrome (ABESO—2022). *Diabetol Metab Syndr*. 9 de junho de 2023;15(1):124.
274. Malta DC, Szwarcwald CL, Machado ÍE, Pereira CA, Figueiredo AW, Sá ACMGN de, et al. Prevalência de colesterol total e frações alterados na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2019;22(suppl 2).
275. Oliveira LVA, Santos BNS dos, Machado ÍE, Malta DC, Velasquez-Melendez G, Felisbino-Mendes MS. Prevalência da Síndrome Metabólica e seus componentes na população adulta brasileira. *Cien Saude Colet*. novembro de 2020;25(11):4269–80.

276. McMahon M, Seto R, Skaggs BJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology and Immunology Research*. 1º de setembro de 2021;2(3):157–72.
277. Szabó MZ, Szodoray P, Kiss E. Dyslipidemia in systemic lupus erythematosus. *Immunol Res*. 7 de abril de 2017;65(2):543–50.
278. Wu GC, Liu HR, Leng RX, Li XP, Li XM, Pan HF, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. janeiro de 2016;15(1):22–37.
279. Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Tasso M, Peluso R, Di Minno MND. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Thromb Haemost*. 24 de setembro de 2015;113(05):916–30.
280. Horino T, Kashio T, Inotani S, Terada Y. Clinical significance of anti-lipoprotein lipase antibodies in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 15 de junho de 2025;34(7):699–704.
281. Liu T, Shi N, Zhang S, Silverman GJ, Duan XW, Zhang S, et al. Systemic lupus erythematosus aggravates atherosclerosis by promoting IgG deposition and inflammatory cell imbalance. *Lupus*. 19 de março de 2020;29(3):273–82.
282. Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. setembro de 2018;30(5):441–8.
283. Li HZ, Xu XH, Lin N, Lu HD. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. março de 2019;78(3):e21.
284. Rempenault C, Combe B, Barnetche T, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, et al. Clinical and Structural Efficacy of Hydroxychloroquine in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 27 de janeiro de 2020;72(1):36–40.
285. Atik N, Hayati RU, Hamijoyo L. <p>Correlation Between Steroid Therapy and Lipid Profile in Systemic Lupus Erythematosus Patients</p>. *Open Access Rheumatol*. março de 2020;Volume 12:41–6.
286. Torpy DJ, Lim WT. Glucocorticoid-induced adrenal suppression: physiological basis and strategies for glucocorticoid weaning. *Medical Journal of Australia*. 20 de novembro de 2023;219(10):444–7.

287. Borba EF, Carvalho JF, Bonfá E. Mechanisms of Dyslipoproteinemias in Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol Res.* janeiro de 2006;13(2-4):203-8.
288. Pang X, Yang H, Li M, Suarez-Farinas M, Tian S. To explore the causal association between the serum lipid profile and inflammatory bowel disease using bidirectional Mendelian randomisation analysis. *eGastroenterology.* junho de 2024;2(2):e100034.
289. Pang X, Yang H, Wang C, Tian S. Exploring the causal relationship between Takayasu arteritis and inflammatory bowel disease using Mendelian randomization. *Immunol Res.* 27 de agosto de 2024;72(4):707-13.
290. Atlani M, Bhatt GC, Tarachandani D, Charan V. Hypertriglyceridemia with pancreatitis at disease onset in systemic lupus erythematosus. *BMJ Case Rep.* 4 de janeiro de 2023;16(1):e250166.
291. Simental-Mendía LE, Simental-Mendía M, Sánchez-García A, Linden-Torres E. Effect of Hydroxychloroquine on Lipid Levels: A Systematic Review and Metaanalysis. *Curr Pharm Des.* 10 de novembro de 2021;27(40):4133-9.
292. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, Duell PB, Heffron SP, Kamstrup PR, et al. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* janeiro de 2022;42(1).
293. Zhu D, Jia C, Cai T, Li J, Feng X, Chen N, et al. Ruan Jian Qing Mai Recipe Inhibits the Inflammatory Response in Acute Lower Limb Ischemic Mice through the JAK2/STAT3 Pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 18 de agosto de 2022;2022:1-10.
294. Zhang Y, Liu J, Wang Y, Zong Y, Yin K, Cao F, et al. Ruanjian Qingmai Granules for the Treatment of Early Symptomatic Peripheral Arterial Disease: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial Protocol. *Int J Gen Med.* outubro de 2024;Volume 17:4595-605.
295. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med.* 1º de dezembro de 2013;11(1):117.

296. Missala I, Kassner U, Steinhagen-Thiessen E. A Systematic Literature Review of the Association of Lipoprotein(a) and Autoimmune Diseases and Atherosclerosis. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:1–10.
297. Zhang S, Xu R, Kang L. Biomarkers for systemic lupus erythematosus: A scoping review. *Immun Inflamm Dis*. 4 de outubro de 2024;12(10).
298. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *New England Journal of Medicine*. 11 de fevereiro de 1999;340(6):448–54.
299. Enocsson H, Gullstrand B, Eloranta ML, Wetterö J, Leonard D, Rönnblom L, et al. C-Reactive Protein Levels in Systemic Lupus Erythematosus Are Modulated by the Interferon Gene Signature and CRP Gene Polymorphism rs1205. *Front Immunol*. 28 de janeiro de 2021;11.
300. Parodis I, Sjöwall C. Immune Mechanisms and Biomarkers in Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci*. 15 de setembro de 2024;25(18):9965.
301. Liu CC, Kao AH, Manzi S, Ahearn JM. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: challenges and prospects for the future. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 18 de agosto de 2013;5(4):210–33.
302. Lundtoft C, Pucholt P, Martin M, Bianchi M, Lundström E, Eloranta M, et al. Complement *C4* Copy Number Variation is Linked to SSA/Ro and SSB/La Autoantibodies in Systemic Inflammatory Autoimmune Diseases. *Arthritis & Rheumatology*. 27 de agosto de 2022;74(8):1440–50.
303. Ayano M, Horiuchi T. Complement as a Biomarker for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules*. 15 de fevereiro de 2023;13(2):367.
304. Qin S, Wang X, Wang J, Wu H. Complement C4d as a biomarker for systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Lupus*. 16 de fevereiro de 2024;33(2):111–20.
305. Martin M, Smolağ KI, Björk A, Gullstrand B, Okrój M, Leffler J, et al. Plasma C4d as marker for lupus nephritis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 6 de dezembro de 2017;19(1):266.
306. Arsenis NC, You T, Ogawa EF, Tinsley GM, Zuo L. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget*. 4 de julho de 2017;8(27):45008–19.

307. Babizhayev M, Vishnyakova K, Yegorov Y. Oxidative Damage Impact on Aging and Age-Related Diseases: Drug Targeting of Telomere Attrition and Dynamic Telomerase Activity Flirting with Imidazole-Containing Dipeptides. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* 16 de outubro de 2014;8(3):163–92.
308. De la Fuente M. Role of Neuroimmunomodulation in Aging. *Neuroimmunomodulation.* 2008;15(4–6):213–23.
309. De la Fuente M, Gimenez-Llort L. Models of Aging of Neuroimmunomodulation: Strategies for Its Improvement. *Neuroimmunomodulation.* 2010;17(3):213–6.
310. Mathur MB, Epel E, Kind S, Desai M, Parks CG, Sandler DP, et al. Perceived stress and telomere length: A systematic review, meta-analysis, and methodologic considerations for advancing the field. *Brain Behav Immun.* maio de 2016;54:158–69.
311. de Punder K, Heim C, Wadhwa PD, Entringer S. Stress and immunosenescence: The role of telomerase. *Psychoneuroendocrinology.* março de 2019;101:87–100.
312. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 22 de dezembro de 2017;
313. Esch T, Kream RM, Stefano GB. Chromosomal Processes in Mind-Body Medicine: Chronic Stress, Cell Aging, and Telomere Length. *Med Sci Monit Basic Res.* 17 de setembro de 2018;24:134–40.
314. Tzanetakou IP, Katsilambros NL, Benetos A, Mikhailidis DP, Perrea DN. “Is obesity linked to aging?” *Ageing Res Rev.* abril de 2012;11(2):220–9.
315. Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, Fessler BJ, Calvo-Alén J, Bastian HM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis.* setembro de 2007;66(9):1168–72.
316. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, González LA, Zhang J, Vilá LM, Reveille JD, et al. Possible protective effect of hydroxychloroquine on delaying the occurrence of integument damage in lupus: LXXI, data from a multiethnic cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 25 de março de 2010;62(3):393–400.

317. Tarr T, Papp G, Nagy N, Cserép E, Zeher M. Chronic high-dose glucocorticoid therapy triggers the development of chronic organ damage and worsens disease outcome in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 26 de fevereiro de 2017;36(2):327–33.
318. Lu Y, Ruan Y, Hong P, Rui K, Liu Q, Wang S, et al. T-cell senescence: A crucial player in autoimmune diseases. *Clinical Immunology*. março de 2023;248:109202.
319. Malaise O, Paulissen G, Deroyer C, Ciregia F, Poulet C, Neuville S, et al. Influence of Glucocorticoids on Cellular Senescence Hallmarks in Osteoarthritic Fibroblast-like Synoviocytes. *J Clin Med*. 16 de novembro de 2021;10(22):5331.
320. Heijink I, van Oosterhout A, Kliphuis N, Jonker M, Hoffmann R, Telenga E, et al. Oxidant-induced corticosteroid unresponsiveness in human bronchial epithelial cells. *Thorax*. janeiro de 2014;69(1):5–13.
321. Wójcik P, Gęgotek A, Žarković N, Skrzydlewska E. Oxidative Stress and Lipid Mediators Modulate Immune Cell Functions in Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci*. 13 de janeiro de 2021;22(2):723.
322. van den Hoogen L, Sims G, van Roon J, Fritsch-Stork R. Aging and Systemic Lupus Erythematosus - Immunosenescence and Beyond. *Curr Aging Sci*. 10 de agosto de 2015;8(2):158–77.
323. Wu J, Guo J. Non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio (NHHR) and hypertension in American adults: a NHANES cross-sectional study. *Front Physiol*. 13 de agosto de 2024;15.
324. Mao H, Lin T, Huang S, Xie Z, Chen J, Shen X, et al. Association between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and telomere length: based on NHANES 1999–2002. *BMC Cardiovasc Disord*. 4 de novembro de 2024;24(1):616.
325. Liu M, Wang C, Wei B. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio and telomere length: the NHANES 1999–2002. *Front Cardiovasc Med*. 6 de janeiro de 2025;11.
326. van der Spek A, Karamujić-Čomić H, Pool R, Bot M, Beekman M, Garmaeva S, et al. Fat metabolism is associated with telomere length in six population-based studies. *Hum Mol Genet*. 31 de março de 2022;31(7):1159–70.

327. O'Donovan A, Pantell MS, Puterman E, Dhabhar FS, Blackburn EH, Yaffe K, et al. Cumulative Inflammatory Load Is Associated with Short Leukocyte Telomere Length in the Health, Aging and Body Composition Study. *PLoS One*. 13 de maio de 2011;6(5):e19687.
328. Pradhan AD. C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*. 18 de julho de 2001;286(3):327.
329. Elliott P. Genetic Loci Associated With C-Reactive Protein Levels and Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA*. 1º de julho de 2009;302(1):37.
330. Castro J da S, Teixeira CM, Rocha DMUP, Ribeiro AQ, Kravchychyn ACP, Hermsdorff HHM. Dietary inflammatory index (DII) and telomere length: a systematic review. *Biogerontology*. 21 de junho de 2025;26(3):95.
331. Yu J, Liu H, He S, Li P, Ma C, Ma M, et al. Dietary Magnesium Intake and Leukocyte Telomere Attrition in Adults: The Regulatory Role of Serum Tumor Necrosis Factor α . *Mediators Inflamm*. 22 de maio de 2020;2020:1–6.
332. Klack K, Bonfa E, Ferreira E, Neto B. ARTIGO DE REVISÃO Dieta e aspectos nutricionais no lúpus eritematoso sistêmico. Vol. 52, *Rev Bras Reumatol*. 2012.
333. Bellows CF, Zhang Y, Simmons PJ, Khalsa AS, Kolonin MG. Influence of BMI on Level of Circulating Progenitor Cells. *Obesity*. 6 de agosto de 2011;19(8):1722–6.
334. Zhu LW, Zhang T, Pan HF, Li XP, Ye DQ. BMI, disease activity, and health-related quality-of-life in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. dezembro de 2010;29(12):1413–7.
335. Mei Y, Chen Y, Wang X, Xu R, Xu R, Feng X. The inverse relationship between the non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio and testosterone in adult males in the United States: a cross-sectional study based on the NHANES database. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 14 de março de 2025;16.
336. Révész D, Milaneschi Y, Verhoeven JE, Penninx BWJH. Telomere Length as a Marker of Cellular Aging Is Associated With Prevalence and Progression of Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. dezembro de 2014;99(12):4607–15.

337. Richard SA, Kampo S, Hechavarria ME, Sackey M, Buunaaim ADB, Kuugbee ED, et al. Elucidating the Pivotal Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Potentials of Chloroquine and Hydroxychloroquine. *J Immunol Res.* 25 de setembro de 2020;2020:1–13.
338. Baechle JJ, Chen N, Makhijani P, Winer S, Furman D, Winer DA. Chronic inflammation and the hallmarks of aging. *Mol Metab.* agosto de 2023;74:101755.
339. Andonian BJ, Hippensteel JA, Abuabara K, Boyle EM, Colbert JF, Devinney MJ, et al. Inflammation and aging-related disease: A transdisciplinary inflammaging framework. *Geroscience.* 1º de outubro de 2024;47(1):515–42.
340. Jin L, Xiao J, Luo Y, Duan L, Gong Y, Li Y, et al. Exploring Gut Microbiota in Systemic Lupus Erythematosus: Insights and Biomarker Discovery Potential. *Clin Rev Allergy Immunol.* 11 de abril de 2025;68(1):42.
341. Yuan Q, Xing X, Lu Z, Li X. Clinical characteristics and risk factors of infection in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Semin Arthritis Rheum.* outubro de 2020;50(5):1022–39.
342. Medeiros MCS de, Souza KSC de, Galdino OA, Cobucci RN, de Rezende AA. Impact of overweight and obesity on disease activity and remission in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis protocol. *PLoS One.* 29 de junho de 2023;18(6):e0287753.
343. Lee YH, Song GG. Association between circulating leptin levels and systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus.* 10 de março de 2018;27(3):428–35.
344. Jin L, Xiao J, Luo Y, Duan L, Gong Y, Li Y, et al. Exploring Gut Microbiota in Systemic Lupus Erythematosus: Insights and Biomarker Discovery Potential. *Clin Rev Allergy Immunol.* 11 de abril de 2025;68(1):42.

Anexo

ANEXO A

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP¹

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa - Efeitos de polimorfismos genéticos no estado clínico, qualidade de vida, saúde cardiometabólica e comportamento alimentar de mulheres com lúpus eritematoso sistêmico

Pesquisador principal – Carolina Nicoletti Ferreira Fino

Departamento/Instituto - Divisão de Reumatologia / Faculdade de Medicina

Convite à participação

Gostaríamos de convidá-la a participar deste estudo. Estamos convidando os pacientes do ambulatório de Lupus Adulto do Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (lúpus). Caso você aceite o convite, você realizará algumas avaliações que estão descritas abaixo, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Justificativa e objetivos do estudo

Sabe-se que o lúpus é uma doença crônica autoimune associada a uma maior predisposição ao desenvolvimento de doenças cardiometabólicas devido ao seu caráter inflamatório sistêmico, o que pode prejudicar a qualidade de vida. Variações na sequência do DNA (polimorfismos) em vários genes relacionados ao controle do apetite, gasto de energia e metabolismo das gorduras podem afetar a estrutura das proteínas produzidas e o processo de expressão gênica, podendo ocasionar variações biológicas entre os indivíduos. Portanto, o estudo da presença de polimorfismos visa investigar se eles têm algum impacto na saúde, especialmente em relação aos sintomas da doença, problemas cardiometabólicos, comportamentos alimentares e piora da qualidade de vida. Desse modo, o presente estudo possui o objetivo de avaliar a possível influência de polimorfismos genéticos no estado clínico, qualidade de vida, saúde cardiometabólica e comportamento alimentar de mulheres com lúpus.

Nome resumido do projeto: Genética, lúpus e saúde	Confidencial
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 03 de dezembro de 2024	
Nome do pesquisador: Carolina Nicoletti Ferreira Fino Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina Da USP	_____ Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante legal _____ Rubrica do Investigador Responsável

Procedimentos que serão realizados e métodos que serão empregados

Abaixo estão descritos os exames que serão realizados.

- Responder a questionários: Você precisará responder algumas perguntas específicas que ajudarão a determinar e entender melhor sobre o seu comportamento alimentar, as quais envolvem diferentes aspectos psicológicos e emocionais capazes de influenciar nas escolhas e no padrão da ingestão alimentar. Além disso, precisará responder questões sobre o seu nível de atividade física e qualidade de vida;
- Análise da sua alimentação (todos os alimentos que você consome durante um dia) por meio do questionário chamado de Recordatório de 24 horas;
- Medidas de peso, altura (por meio de uma balança), circunferência do abdômen (por meio de uma fita métrica) e dobras cutâneas;
- Coleta de sangue, que será feita em jejum de 12 horas para análise genética (polimorfismos). A coleta será feita na veia do seu braço, como as coletas de sangue que você faz normalmente do laboratório do Hospital das Clínicas;
- Avaliação da pressão arterial, a qual será aferida no membro superior esquerdo. Você estará sentada e em repouso e com o auxílio do manguito a pressão será aferida com o braço apoiado e posicionado com a palma da mão voltada para cima.

Todos os procedimentos descritos acima não fazem parte de sua rotina de acompanhamento no hospital e, portanto, são considerados experimentais.

Explicitação de possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa

Se você tiver medo de agulhas, você poderá sentir certo desconforto durante a coleta de sangue. Além disso, a agulha poderá causar uma leve dor no local da picada, que deve desaparecer logo após o término do procedimento ou até 24 horas após o exame. Em casos menos comuns, um pequeno roxo (hematoma) aparece no local da picada, mas deve desaparecer em até 7 dias.

A fim de evitar ou minimizar todos os desconfortos ou riscos descritos, as avaliações serão sempre conduzidas por profissionais treinados para as técnicas empregadas. Todas as medidas de segurança, que são específicas para cada exame realizado, serão empregadas a fim de garantir o

Nome resumido do projeto: Genética, lúpus e saúde	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 03 de dezembro de 2024		
Nome do pesquisador: Carolina Nicoletti Ferreira Fino Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina Da USP		
	Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante legal	Rubrica do Investigador Responsável

menor desconforto possível durante sua participação no estudo. Em conjunto, os desconfortos ou riscos dos procedimentos descritos acima são classificados como mínimo.³

Benefícios esperados para o participante

Você realizará alguns testes, que não são rotineiros, como análise da alimentação e doseu DNA. Nesse sentido, acreditamos que estes testes podem trazer informações importantes em relação à sua saúde no presente momento, uma vez que o estudo pretende direcionar estratégias nutricionais para prevenção, gerenciamento e tratamento de doenças com foco na otimização da saúde e qualidade de vida.

Esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A pesquisadora responsável é a Dra. Carolina Nicoletti Ferreira Fino e irá acompanhá-la em todas as etapas do estudo, desde o recrutamento e realização dos exames. Ao final do estudo a pesquisadora irá lhe entregar os resultados dos seus exames, explicando o significado de cada um deles. Além disso, se os procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo lhe causarem algum mal-estar ou desconforto, você terá direito a tratamento médico no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Os resultados obtidos serão analisados em conjunto com outros pacientes e mantidos em sigilo. Serão divulgados apenas em publicações científicas, sem a menção dos seus dados pessoais. Caso deseje, poderá pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final da pesquisa. Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Garantias de plena liberdade ao participante de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma, de sigilo e privacidade.

Garantia de que o participante receberá uma via do termo de consentimento

Nome resumido do projeto: Genética, lúpus e saúde	Confidencial
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 03 de dezembro de 2024	
Nome do pesquisador: Carolina Nicoletti Ferreira Fino Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina Da USP	
	Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante legal Rubrica do Investigador Responsável

⁴
 Você tem a liberdade de desistir ou interromper sua colaboração e deixar de participar deste estudo no momento em que desejar sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Além disso, você receberá uma cópia do presente termo de consentimento livre e esclarecido.

Explicitação das garantias de ressarcimento por despesas decorrentes da pesquisa e explicitação da garantia de indenização por eventuais danos decorrentes da pesquisa

Você não terá despesas pessoais em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Armazenamento e cuidados com as amostras de sangue

Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa. Todas amostras de sangue coletadas ficarão armazenadas na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (de acordo com a resolução 441/2011), em um freezer apropriado para o armazenamento do material e protegido com um sistema de digital, pois as análises descritas no tópico 2 precisam ser realizadas em um momento posterior ao dia da coleta das amostras.

Caso parte das amostras coletadas não seja utilizada, manteremos suas amostras sanguíneas por um período de até 5 anos após a conclusão do projeto, e então iremos descartá-las, conforme normas vigentes, após este período. Respeitamos esse prazo pois ocasionalmente revistas científicas ou a agência que financia nossa pesquisa pode nos pedir análises adicionais ou esclarecimentos.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. A Dra. Carolina Nicoletti Ferreira Fino pode ser encontrada no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – 4º andar – LACRE – Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Telefone: 2661-8022, e-mail: carolnicolettifino@gmail.com. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 6º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Nome resumido do projeto: Genética, lúpus e saúde	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 03 de dezembro de 2024		
Nome do pesquisador: Carolina Nicoletti Ferreira Fino Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina Da USP		
	Rubrica do Participante da Pesquisa/Rrepresentante legal	Rubrica do Investigador Responsável

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Efeitos de polimorfismos genéticos no estado clínico, qualidade de vida, saúde cardiometabólica e comportamento alimentar de mulheres com lúpus eritematoso sistêmico”. Eu discuti as informações acima com a Pesquisador Responsável (Dra. Carolina Nicoletti Ferreira Fino) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

_____ Data ____/____/____

Nome do participante/representante legal

Assinatura do participante/representante legal

_____ Data ____/____/____

Assinatura do responsável pelo estudo

Nome resumido do projeto: Genética, lúpus e saúde	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0 de 03 de dezembro de 2024		
Nome do pesquisador: Carolina Nicoletti Ferreira Fino Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina Da USP		
	Rubrica do Participante da Pesquisa/Rrepresentante legal	Rubrica do Investigador Responsável

