

**Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

Joana Starling de Carvalho

**LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO NA ATENÇÃO HOSPITALAR TERCIÁRIA:
avaliação de fatores clínicos e laboratoriais associados à infecção**

Belo Horizonte
2019

JOANA STARLING DE CARVALHO

**LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO NA ATENÇÃO HOSPITALAR TERCIÁRIA:
avaliação de fatores clínicos e laboratoriais associados à infecção**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Área de Concentração: Ciências Clínicas

Orientador: Profa. Dra. Gilda Aparecida Ferreira

Co orientador: Profa. Dra. Maria das Graças Carvalho

Belo Horizonte
2019



REITORA

Sandra Regina Goulart de Almeida

VICE-REITOR

Alessandro Fernandes Moreira

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Fábio Alves

PRÓ-REITOR DE PESQUISA

Prof. Mário Campos

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Prof. Humberto José Alves

VICE-DIRETOR

Humberto José Alves

COORDENADOR GERAL DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Luiz Armando Cunha de Marco

SUBCOORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Selmo Geber

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Valéria Maria Augusto

**COORDENADORA DO COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**

Teresa Cristina Abreu Ferrari

**SUBCOORDENADORA DO COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-
GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**

Suely Meireles Rezende

Representantes Docentes

Eduardo Garcia Vilela

Teresa Cristina Abreu Ferrari

Luciana Costa Faria

Luciana Diniz Silva

Paulo Caramelli

Suely Meireles Rezende

Letícia Lemos Jardim

Representante Discente

Mônica Maria Teixeira

C3311 Carvalho, Joana Starling de.
Lúpus eritematoso sistêmico na atenção terciária [manuscrito]:
aspectos clínicos e laboratoriais associados à infecção. / Joana Starling de
Carvalho. - - Belo Horizonte: 2019.
65f.: il.
Orientador (a): Gilda Aparecida Ferreira.
Coorientador (a): Maria das Graças Carvalho.
Área de concentração: Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina.

1. Lúpus Eritematoso Sistêmico. 2. Infecção. 3. Proteína C-Reativa. 4.
Neutrófilos. 5. Linfócitos. 6. Plaquetas. 7. Dissertação Acadêmica. I.
Ferreira, Gilda Aparecida. II. Carvalho, Maria das Graças. III. Universidade
Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WD 380

Bibliotecária responsável: Fabiene Letizia Alves Furtado CRB-6/2745



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO
ADULTO



FOLHA DE APROVAÇÃO

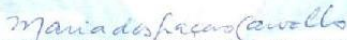
LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO NA ATENÇÃO HOSPITALAR TERCIÁRIA:
AVALIAÇÃO DE FATORES CLÍNICOS E LABORATORIAIS ASSOCIADOS À
INFECCÃO

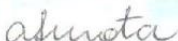
JOANA STARLING DE CARVALHO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO.

Aprovada em 10 de julho de 2019, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Gilda Aparecida Ferreira - Orientadora
UFMG


Prof. Maria das Graças Carvalho - Coorientadora
UFMG


Prof. Ana Paula Lucas Mota
UFMG


Prof. Odirlei André Monticielo (participação a distância)
UFRGS

Belo Horizonte, 10 de julho de 2019.

AGRADECIMENTOS

A Deus!

À Profa. Gilda Ferreira pela dedicação, paciência, carinho e empenho.

À Profa. Maria das Graças Carvalho pela disponibilidade.

À Profa. Edna Reis pelo comprometimento.

À equipe de Reumatologia do HC-UFMG pela parceria.

Aos meus queridos pacientes, pela confiança.

Aos meus pais e irmãos por não me deixar desistir, por entenderem a ausência e se manterem presentes, mesmo à distância.

Ao Marcelo pelo amor e companheirismo.

Aos demais familiares e aos grandes amigos pelo apoio.

*Digo: o real não está na saída nem na chegada: ele se
dispõe para a gente é no meio da travessia*

Guimarães Rosa

RESUMO

Introdução: O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença com alta morbimortalidade. Cerca de 25% dos óbitos nessa população são secundários a complicações infecciosas. A identificação de infecção em pacientes com LES é um grande desafio na prática clínica por apresentar manifestações clínicas que se confundem com a própria doença em atividade. Os marcadores como proteína C reativa (PCR) e procalcitonina apresentaram limitações para diferenciar infecção de atividade da doença nesses pacientes. As razões neutrófilo-linfócito (RNL) e plaqueta-linfócito (RPL) mostraram resultados promissores para avaliação de atividade nos pacientes com LES, mas ainda foram pouco explorados com a finalidade de diferenciar infecção de atividade da doença. O objetivo do presente estudo foi avaliar marcadores clínicos e o desempenho do PCR, RNL e RPL no diagnóstico de infecção em um grupo de pacientes brasileiros com LES admitidos em um Hospital Terciário.

Metodologia: Cento e quatro internações de pacientes com LES foram avaliadas de forma retrospectiva e distribuídas em três grupos: infectados (26), infectados e com atividade da doença (41) e com atividade de doença sem infecção (37). Os grupos foram comparados em relação a variáveis clínicas e laboratoriais. A atividade de doença foi mensurada pelo escore SLEDAI-2K modificado. **Resultados:** Os grupos apresentaram diferença em relação à presença de febre, hipotensão e taquipneia, alterações observadas mais frequentemente nos pacientes infectados. Proteína C reativa (PCR), RNL e RPL também diferiram entre os grupos com valores mais altos sendo observados no grupo infectado, intermediários no grupo misto e inferiores no grupo com atividade isolada - PCR [56 (12 - 133) mg/dL vs 26 (3 - 59) mg/dL vs 15 (25 - 38) mg/dL, $p = 0,002$], RNL [7,9 (4,3 - 19,9) vs 4,0 (1,9 - 8,5) vs 3,1 (2,1 - 4,9), $p = 0,005$], RPL [270 (146 - 326) vs 227 (138 - 520) vs 134 (104 - 250), $p = 0,025$]. O valor do PCR de 20 mg/dl apresentou sensibilidade (S) de 67%, especificidade (E) de 67%, valor preditivo positivo (VPP) de 78% e valor preditivo negativo (VPN) de 53% para o diagnóstico de infecção, considerando a prevalência de infecção na amostra de 64%. A RNL e RPL apresentaram as seguintes medidas de acurácia para os pontos de corte de 3,5 (S 65%, E 58%, VPP 73%, VPN 48%) e 151,4 (S 71%, E 53%, VPP 73% e VPN de 51%), respectivamente. Febre, taquipneia, leucócito total e RPL foram associados de forma independente com infecção. O uso combinado de variáveis clínicas e laboratoriais apresentou acurácia superior ao uso isolado para diagnóstico de infecção em pacientes com LES. **Conclusão:** As razões estudadas, RNL e RPL, apresentaram desempenho inferior a PCR para o diagnóstico de infecção nos pacientes com LES. Porém, o uso combinado pelo fluxograma proposto, possui potencial para uso futuro na prática clínica, principalmente se considerarmos a acurácia satisfatória do método e o seu baixo custo e acessibilidade.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico. Infecção. Atividade. Razão neutrófilo-linfócito. Razão plaqueta-linfócito. Proteína C reativa.

ABSTRACT

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a disease with high morbidity and mortality. About 25% of deaths in this population are secondary to infectious complications. The identification of infection in SLE patients is a major challenge in clinical practice because it presents clinical manifestations that are confused with active disease. Markers such as C-reactive protein (CRP) and procalcitonin showed limitations in differentiating infection from disease activity in these patients. The neutrophil-lymphocyte (NLR) and platelet-lymphocyte (PLR) ratios showed promising results for evaluation of disease activity, but they were still poorly explored in order to differentiate infection from disease activity. The objective of the present study was to evaluate clinical markers and the performance of CRP, NLR and PLR in the diagnosis of infection in a group of Brazilian patients with SLE admitted in a Tertiary Hospital.

Methods: One hundred and four hospitalizations of SLE patients were retrospectively evaluated and allocated into three groups: infected (26), infected and disease activity (41), disease activity without infection (37). They were compared in relation to clinical and laboratory variables. The disease activity was measured by the modified SLEDAI-2K score.

Results: The frequency of fever, hypotension and tachypnea was higher in infected patients. CRP, NLR and PLR also differed among the groups with higher values observed in the infected group, intermediary in the mixed group and lower in the group with isolated activity - CRP [56 (12 - 133) mg / dL vs 26 (3 - 59) mg / dL vs 15 (25-38) mg / dL, $p = 0.002$], NLR [7.9 (4.3 - 19.9) vs. 4.0 (1.9 - 8.5) vs. 3.1 (2.1-4.9), $p = 0.005$], PLR [270 (146-616) vs. 227 (138-520) vs. 134 (104-250), $p = 0.025$]. The CRP value of 20 mg / dl showed a 67% sensitivity, 67% specificity (E), positive predictive value (PPV) of 78% and negative predictive value (NPV) of 53% for diagnosis of infection, considering 64% the prevalence of infection in the sample. The NLR and PLR presented the following measures of accuracy for the cohort points of 3.5 (S 65%, E 58%, PPV 73%, NPV 48%) and 151.4% (S 71%, E 53%, PPV 73% and NPV 51%), respectively. Fever, tachypnea, total leukocyte and PLR were independently associated with infection. The combined use of clinical and laboratory variables showed superior accuracy to the isolated use for diagnosis of infection in SLE patients.

Conclusion: NLR and PLR presented inferior performance than CRP for the diagnosis of infection in patients with SLE. However, the combined use of the proposed flowchart has potential for future use in clinical practice, especially considering the satisfactory accuracy of the method and its low cost and accessibility.

Key words: Systemic lupus erythematosus. Infection. Activity. Neutrophil-lymphocyte ratio. Platelet-lymphocyte ratio. C-reactive protein.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Fluxograma com apresentação das Inclusões / Exclusões das internações de pacientes com LES.	32
Figura 2:	Fluxograma de inclusões dos pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.	41
Figura 3:	Boxplot - Comparação entre os grupos das variáveis PCR, RNL e RPL à admissão hospitalar. Análise de comparação pelo teste de Kruskal-Wallis com correção de Bonferroni.....	44
Figura 4:	Gráfico de Dispersão – análise de correlação de Spearman entre as variáveis razão neutrófilo-linfócito (RNL) e proteína C reativa (PCR) de 104 pacientes no primeiro dia de internação.....	45
Figura 5:	Curva ROC dos valores de PCR, RNL e RPL como preditores de infecção à admissão hospitalar de pacientes com LES.	48
Figura 6:	Fluxograma para diagnóstico de infecção nos pacientes com LES.	48

LISTA DE QUADROS

Quadro 1:	Resumo dos estudos sobre RNL e LES	24
Quadro 2:	Sintomas e sinais considerados como sugestivos de infecção ⁽⁹⁸⁻¹⁰¹⁾	31
Quadro 3:	Especificação dos métodos de análise dos exames laboratoriais.	34

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ANCA	anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos
AR	artrite reumatoide
AUC	área sob a curva
AZA	azatioprina
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CURB-65	<i>Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, aged 65 and Older</i>
C3	complemento fração C3
C4	complemento fração C4
CYC	ciclofosfamida
DAC	doença arterial coronariana
DM	diabetes melitus
DRC	doença renal crônica
DP	desvio-padrão
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
EUA	Estados Unidos da América
FAN	fator antinúcleo
GRACE	<i>Global Registry of Acute Coronary Events Score</i>
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HC	Hospital das Clínicas
HCQ	hidroxicloroquina
IC	intervalo de Confiança
IDN	índice delta neutrófilos
IL-6	interleucina 6
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MTX	metotrexato
MMF	micofenolato mofetila
PCR	proteína C reativa
PCT	procalcitonina
PPG-CASA	Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas a Saúde do Adulto
Prof.	Professor

Profa.	Professora
PSI	<i>Pneumonia Severity Index</i>
RC	razão de chances
RNL	razão neutrófilo-linfócito
RPL	razão plaqueta-linfócito
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RTX	rituximabe
SAF	síndrome do anticorpo antifosfolípides
SCA	síndrome coronariana aguda
SLEDAI-2K	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K</i>
SLICC	<i>The Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>
SLICC-DI/ACR	<i>The Systemic Lupus International Collaborating Clinics - Damage Index/American College of Rheumatology</i>
SNC	sistema nervoso central
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SRIS	síndrome de resposta inflamatória sistêmica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UTI	unidade de terapia intensiva
VHS	velocidade de hemossedimentação
vs	versus

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	14
1 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	15
1.1 <i>Introdução</i>	15
1.2 <i>Lúpus eritematoso sistêmico e infecção</i>	17
1.3 <i>Marcadores de infecção nos pacientes com LES</i>	18
1.3.1 Proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação	19
1.3.2 Procalcitonina	20
1.3.3 Razão Neutrófilo-Linfócito e Razão Plaqueta-Linfócitos (RPL)	20
1.3.4 Outros marcadores	24
2 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA	26
3 OBJETIVOS	28
3.1 <i>Objetivo geral</i>	28
3.2 <i>Objetivos específicos</i>	28
4 DETALHAMENTO DA METODOLOGIA	29
4.1 <i>Cenário</i>	29
4.2 <i>Desenho do estudo</i>	29
4.3 <i>População do estudo</i>	29
4.4 <i>Critérios de inclusão</i>	30
4.5 <i>Critérios de exclusão</i>	30
4.6 <i>Definição dos grupos</i>	30
4.7 <i>Amostra do estudo</i>	31
4.8 <i>Avaliação Clínica</i>	32
4.9 <i>Análise estatística</i>	35
5 ARTIGO	36
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56
APÊNDICE A: Descrição do desempenho das variáveis PCR, RNL e RPL para diagnóstico de infecção nos pacientes com LES por diferentes pontos de corte	63
ANEXO A: Critérios Classificatórios para Lupus Eritematoso Sistêmico - ACR 1982/1997	64
ANEXO B: Critérios Classificatórios para Lúpus Eritematoso Sistêmico - SLICC 2012	65
ANEXO C: System Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)	66
ANEXO D: Prontuário fechado do ambulatório de LES do serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG	67

ANEXO E: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	68
ANEXO F: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para o armazenamento de amostras biológicas.....	69
ANEXO G: Protocolo de Coleta de Dados - LES e Infecção	70
ANEXO H: <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus (SLICC/ACR)</i>	73

APRESENTAÇÃO

Este volume trata da Dissertação de Mestrado de projeto desenvolvido no Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais (PPG CASA-UFMG) em parceria com a Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais - Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, nos anos de 2016 a 2018.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMG, como parte de um projeto maior intitulado “Lupus Eritematoso Sistêmico: aspectos hematológicos e imunológicos” (CAAE: 01928412.8.0000.5149).

No presente estudo analisou-se a razão neutrófilo-linfócito, a razão plaqueta-linfócito, a PCR e dados clínicos tais como febre, taquipneia e hipotensão no diagnóstico de infecção de uma amostra de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) admitidos em um hospital terciário.

A dissertação é apresentada na forma de artigo de acordo com o regulamento do PPG CASA - UFMG, e contém:

1. Introdução: Revisão de literatura sobre causas de internação e mortalidade no LES; preditores de infecção neste grupo de pacientes, justificativa da dissertação e objetivos.
2. Métodos: descrição detalhada da metodologia utilizada na pesquisa.
3. Artigo original: contém introdução, metodologia, resultados, discussão, referências bibliográficas, tabelas e figuras.
4. Considerações finais: conclusões do estudo, limitações e perspectivas futuras.
5. Referências bibliográficas da dissertação.
6. Anexos e Apêndices.

1 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

1.1 Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune do tecido conjuntivo, de etiologia multifatorial que apresenta fisiopatologia complexa e manifestações clínicas heterogêneas⁽¹⁾. Caracteriza-se pela produção de autoanticorpos e por depósitos teciduais de imunocomplexos circulantes, com potencial envolvimento de todos os órgãos e sistemas^(2,3). É uma doença universal, encontrada em todas as etnias e nas mais diversas regiões geográficas, com prevalência estimada na América do Norte de 241 casos por 100.000 habitantes e incidência de 23,2 casos por 100.000 habitantes/ano⁽⁴⁾. No Brasil estima-se uma prevalência de 98 casos por 100.000 habitantes e incidência de 4,8 a 8,7 casos por 100.000 habitantes/ano^(5,6). Predomina em mulheres jovens, entre a segunda e quarta décadas de vida, com proporção de 6 a 10 mulheres para cada homem acometido⁽⁴⁾. Estudos epidemiológicos de diferentes regiões descrevem maior prevalência e gravidade da doença na raça negra⁽⁷⁾.

O diagnóstico é complexo por se tratar de uma doença pleomórfica, com grande variabilidade clínica e sorológica, cujo envolvimento de órgãos e tecidos ocorre nas mais diversas combinações⁽⁸⁾. Pode apresentar início agudo, gradual ou rapidamente progressivo, com risco iminente de lesão de órgãos nobres e de evolução para o óbito. Os pacientes evoluem com períodos de remissão e atividade inflamatória, com gravidade e prognóstico também variáveis. Uma proporção significativa de pacientes mantém um padrão de atividade crônica ao longo de todo o acompanhamento, que geralmente resulta em dano progressivo^(9,10).

O critério mais utilizado para classificar os pacientes com LES foi publicado pelo *American College of Rheumatology* [Colégio Americano de Reumatologia] (ACR) em 1971 e revisado em 1982 e 1997^(3,11). Este associa manifestações clínicas com alterações laboratoriais, é de fácil entendimento e aplicação, classifica como LES pacientes que preencherem quatro dos 11 critérios listados (ANEXO A). Porém, com o melhor conhecimento sobre a doença, descoberta de novos autoanticorpos e aprimoramento das técnicas anátomo-patológicas, foi proposto em 2012 um novo critério classificatório pelo grupo *The Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC), com objetivo de aumentar a sensibilidade diagnóstica, principalmente para casos iniciais (ANEXO B). O SLICC incorporou maior espectro de manifestações

clínicas, principalmente cutâneas e neurológicas, e de marcadores laboratoriais. Neste novo critério também podem ser classificados como LES pacientes que apresentarem nefrite como única manifestação clínica da doença, desde que possuam biópsia confirmatória e o Fator Antinuclear (FAN) ou a pesquisa de anticorpos anti-DNA positiva⁽¹²⁾. Para o acompanhamento em longo prazo e definição de uma estratégia terapêutica é importante definir se a doença está em atividade ou em remissão⁽¹³⁾. A impressão clínica do médico assistente associada à marcadores inflamatórios inespecíficos (velocidade de hemossedimentação - VHS e proteína C reativa - PCR) e aos marcadores de atividade de doença (anticorpos anti-dsDNA e a dosagem dos níveis séricos do complemento) podem ser utilizadas para esta finalidade⁽¹⁴⁾. Porém, tal estratégia apresenta baixa reprodutibilidade entre diferentes examinadores e dificulta a comparação entre os casos⁽¹⁰⁾.

Os índices de atividade são ferramentas criadas, inicialmente, para tentar padronizar a avaliação da atividade do LES em estudos científicos, mas que vêm sendo incorporados na prática clínica de forma progressiva. Os mais usados são o *British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) index*^(15,16), 2005), o *European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM)*⁽¹⁷⁾, o *Systemic Lupus Activity Measure (SLAM)*⁽¹⁸⁾, o *Lupus Activity Index (LAI)*⁽¹⁹⁾, o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)* e algumas de suas variações (MEX-SLEDAI, SLEDAI 2k, SLEDAI 2k modificado)⁽²⁰⁻²³⁾.

O SLEDAI-2K⁽²⁰⁾ é uma modificação da versão original do SLEDAI⁽²³⁾ que registra manifestações da doença que ocorreram nos dez dias anteriores à avaliação clínica. O escore inclui 24 manifestações com pesos que variam de 1 a 8, com um escore máximo de 105. No SLEDAI-2K, a presença de qualquer *rash* cutâneo, alopecia, úlceras mucosas e uma proteinúria nova, recorrente ou persistente em valores superiores a 500 mg/24 h é valorizada (ANEXO C). O SLEDAI-2K modificado é calculado omitindo-se as variáveis imunológicas do SLEDAI-2K – dosagem sérica das frações do complemento e anticorpo anti-DNA⁽²¹⁾. Todos estes índices foram validados e apresentam boa confiabilidade, validade, reprodutibilidade e sensibilidade a mudanças^(13,24)

O diagnóstico precoce, associado ao monitoramento das recidivas, controle das comorbidades e maior acervo terapêutico, permitiu um aumento médio da sobrevida em cinco anos de 50% em 1950 para 90% em 2007⁽²⁵⁾. Porém, apesar da melhora na expectativa de vida, a mortalidade no LES ainda é maior que a da

população geral, com risco de morte por todas as causas duas a três vezes maior⁽²⁶⁾. Esse dado é preocupante por atingir mulheres jovens em idade produtiva e reprodutiva.

A curva de mortalidade em pacientes com LES é bimodal, com o primeiro pico no primeiro ano de doença e o segundo pico cinco anos após o diagnóstico⁽²⁷⁾. Os óbitos considerados precoces geralmente são causados por infecção ou atividade grave da doença, enquanto os óbitos considerados tardios tendem a ser secundários à doença cardiovascular^(26,28). Apesar da tendência ao “achatamento” da curva de mortalidade nos países desenvolvidos, com predomínio da mortalidade tardia por doença cardiovascular e redução da mortalidade no primeiro ano de doença, os pacientes com LES ainda apresentam um risco de morte por infecção cinco vezes maior que o da população geral⁽²⁹⁾. Nos países em desenvolvimento, permanece alta a taxa de mortalidade por infecção ou atividade grave da doença^(25,30). No estudo de coorte brasileiro, em que 179 pacientes com LES de longa duração foram acompanhados durante três anos, 13 óbitos foram registrados (7,3%), sendo infecção e atividade da doença as principais causas de morte⁽³¹⁾. Souza e colaboradores avaliaram os óbitos por LES no estado de São Paulo entre 1885 e 2007 e ao comparar os primeiros cinco anos estudados com os cinco últimos anos verificaram que os óbitos por pneumonia e sepse aumentaram, mesmo com a redução dos óbitos por complicações graves da doença, como nefrite⁽²⁵⁾.

1.2 Lúpus eritematoso sistêmico e infecção

Nos pacientes com LES a alta frequência de infecção pode ser atribuída às alterações no sistema imune inato e adquirido desencadeadas pela doença, ao tratamento baseado em medicações imunossupressoras ou às disfunções orgânicas adquiridas ao longo do tratamento (doença renal crônica, pneumopatias)^(32,33). Em 1998, Petri estimou que 50% dos pacientes com LES cursarão com, pelo menos, um episódio de infecção grave durante o acompanhamento da doença⁽³⁴⁾.

Em estudo de coorte espanhol um terço dos 284 pacientes com LES apresentaram infecções graves ao longo do seguimento. Os fatores preditores de infecção descritos foram leucopenia, pesquisa de anticorpos antifosfolípides positiva, tratamento com prednisona por mais de três semanas e acometimento renal e pulmonar. O uso de hidroxicloroquina teve associação negativa com infecção⁽³⁵⁾. No

estudo prospectivo caso controle, de Gladman e colaboradores, que avaliaram 148 episódios de infecção em 93 pacientes com LES, o uso de corticoide e imunossupressores, atividade de doença, presença de nefrite ativa e lesão prévia no sistema nervoso central (SNC) pelo LES foram as variáveis mais frequentemente associadas com infecção⁽³⁶⁾.

As infecções nos pacientes com LES são um desafio na prática clínica, não apenas pela alta morbimortalidade, mas também pelo caráter nem sempre típico das manifestações, por apresentar sinais e sintomas que se confundem com a própria atividade da doença e por estar associada à atividade da doença em grande parte dos pacientes⁽³⁷⁾. Pacientes em uso de imunossupressores, principalmente glicocorticoides, podem apresentar quadros infecciosos mais frustrados, pois a medicação interfere na modulação de dor e febre⁽³⁸⁾. Além disso, a própria atividade da doença aumenta o risco de infecção, por interferir diretamente na resposta imune⁽³⁹⁾.

O grande desafio na abordagem de pacientes com LES é diferenciar entre atividade da doença isolada e infecção, principalmente nos pacientes agudamente enfermos, pois o tratamento da reativação implica em usar medicações imunossupressoras que podem piorar o desfecho dos quadros infecciosos; enquanto para o tratamento dos quadros infecciosos é recomendado o uso de antimicrobianos e adiamento da imunossupressão^(38,40).

1.3 Marcadores de infecção nos pacientes com LES

Até o momento ainda não foi descrito na literatura um marcador ideal, capaz de diferenciar com boa acurácia infecção de atividade da doença nos pacientes com LES⁽³³⁾. Elevações nos títulos dos autoanticorpos anti-DNA e redução nas frações do sistema complemento C3 e C4, são preditores de doença em atividade ou recidiva, porém não são específicos e possuem baixa acurácia para diferenciar entre atividade de doença e infecção^(33,41). Outras alterações laboratoriais como aumento de provas inflamatórias, alterações nas funções renal e hepática e alterações clínicas inespecíficas como febre, taquicardia, fadiga e prostração são comuns em ambas situações clínicas⁽⁴²⁾.

1.3.1 Proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação

As provas de atividade inflamatória mais utilizadas e disponíveis na prática, proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS) já foram avaliadas nos pacientes com LES⁽⁴³⁾. Os estudos mostraram que o VHS de forma isolada não diferencia infecção de atividade de doença^(37,40); mas a PCR, apesar de alterar no LES com atividade, apresenta níveis mais altos em pacientes infectados⁽³⁷⁾. Em 2011, Firooz e colaboradores avaliaram de forma retrospectiva 85 pacientes internados com LES, 54 em atividade e 22 infectados e compararam os níveis de PCR (método ultrasensível) dosados à admissão hospitalar. Níveis acima de 5 mg/dl foram preditores de infecção com sensibilidade de 59% e especificidade de 80%⁽³⁷⁾. El-Serougy e colaboradores, em estudo prospectivo que avaliou 138 pacientes com LES, também observaram níveis mais altos da PCR no grupo infectado, quando comparado ao grupo controle [93 mg/dL (45,3 - 101,6) versus 12 mg/dL (5 - 31,7), $p < 0,001$]. O fato da PCR aumentar pouco nos processos inflamatórios desencadeados pela atividade da doença, é conhecido e existem algumas hipóteses para explicá-lo como a presença de anticorpos anti-PCR⁽⁴⁴⁾, alterações genéticas adquiridas e produção deficiente de interleucina 6 (IL-6) ou baixa resposta ao estímulo desta citocina^(45,46). Estudos mostram discordância entre níveis de IL-6 e PCR no paciente com LES⁽⁴⁷⁾, assim como das proteínas de fase aguda, fibrinogênio e amiloide⁽⁴⁸⁾, também dependentes de IL-6. Gabay e colaboradores propõem que os receptores de IL-6 nos hepatócitos sejam regulados negativamente no LES ativo, o que explicaria a elevação modesta da PCR nos períodos de atividade da doença⁽⁴⁷⁾. Esta hipótese não explica por que em algumas manifestações órgão-específicas, como serosites e artrites, a PCR tende a se apresentar em altos níveis, sobrepondo-se com valores esperados em quadros infecciosos^(37,49,50).

Em 2018, Littlejohn e colaboradores avaliaram a razão VHS/PCR nos pacientes com LES admitidos por febre e observaram que os valores extremos podem ser úteis na prática clínica, mas os valores intermediários não diferenciam atividade de infecção. A razão VHS/PCR menor que 2 foi associada à infecção e maior que 15 à atividade da doença⁽⁴⁰⁾.

1.3.2 Procalcitonina

A procalcitonina (PCT) também foi estudada nos pacientes com LES e os trabalhos mostram resultados discordantes. Quintana e colaboradores, em estudo prospectivo elaborado em 2008, não conseguiram associar atividade de doença à PCT, mas observaram que os pacientes infectados apresentaram níveis mais altos do marcador⁽⁵¹⁾. Em 2001, Lanoix e colaboradores avaliaram 60 pacientes hospitalizados e não observaram diferença entre os valores de PCT entre pacientes ativos e infectados⁽⁵²⁾. Uma revisão sistemática de 2014 analisou seis estudos e concluiu que, nos pacientes com LES, níveis de PCT acima de 0,5 µg/L sugerem infecção bacteriana⁽⁵³⁾. Porém, em 2017, uma metanálise publicada por Liu e colaboradores não observou diferença nos níveis de PCT entre pacientes com LES com atividade e infectados⁽⁵⁴⁾. Estudos mais robustos e prospectivos são necessários para melhor definição do papel da PCT no LES.

1.3.3 Razão Neutrófilo-Linfócito e Razão Plaqueta-Linfócitos (RPL)

A Razão Neutrófilo-Linfócito (RNL) tem sido considerada um promissor marcador de atividade inflamatória sistêmica, de baixo custo e reprodutibilidade. É calculada através da divisão simples entre a contagem absoluta de neutrófilos e a contagem absoluta de linfócitos obtidos pela análise do hemograma⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾. A redução do número de linfócitos (linfopenia) é esperada após eventos que desencadeiam inflamação sistêmica, enquanto os neutrófilos tendem a apresentar um aumento na sua contagem sérica neste contexto (neutrofilia). A neutrofilia pode ser explicada pela liberação dos neutrófilos marginais para a circulação, pelo atraso no apoptose e por fatores estimuladores de colônias liberados durante o processo inflamatório. De uma forma geral, os neutrófilos são responsáveis por prolongar o processo inflamatório, enquanto os linfócitos parecem ter função regulatória⁽⁵⁹⁾. Por este motivo, os estudos têm demonstrado aumento na RNL nos processos inflamatórios crônicos⁽⁶⁰⁻⁶⁴⁾.

No campo da Oncologia os valores da RNL parecem ter associação com prognóstico em alguns tumores de órgão sólido como câncer hepatocelular, adenocarcinoma pancreático, câncer gástrico e mama^(58,65,66). Uma metanálise de 2014 avaliou o valor prognóstico da RNL em pacientes com câncer colorretal e

concluiu que valores mais altos foram associados à menor sobrevida global e à menor sobrevida livre de doença⁽⁶⁷⁾.

A RNL foi preditor de mortalidade em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) e se correlacionou com índices prognósticos difundidos na prática clínica como *Global Registry of Acute Coronary Events Score* (GRACE) e *SYNTAX scores* (graduação angiográfica utilizada para classificar a Doença Arterial Coronariana); também foi associada a descompensações mais frequentes e mortalidade a longo prazo nos pacientes com Insuficiência Cardíaca Congestiva⁽⁵⁷⁾. Em revisão sistemática e metanálise recente, no qual oito estudos englobando 9.406 pacientes com SCA foram avaliados, os valores pré-tratamento da RNL foram preditores de mortalidade a médio e longo prazo (OR 1.26, 95% CI 1.13-1.41)⁽⁶⁸⁾.

Nas doenças infecciosas alguns estudos demonstraram boa acurácia da RNL como preditor de bacteremia^(59,69). Zhang e colaboradores avaliaram, em 2016, vários marcadores inflamatórios (PCR, PCT, RNL e contagem total de leucócitos) em 120 pacientes consecutivos admitidos com síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e compararam o grupo cuja hemocultura foi positiva com o grupo na qual a hemocultura não apresentou crescimento bacteriano. Dentre os marcadores analisados, a PCT e a RNL foram os que apresentaram a melhor acurácia como preditores de bacteremia. Nesse estudo a RNL apresentou maior sensibilidade e melhor acurácia que a PCR⁽⁶⁹⁾. Outro estudo publicado em 2017, foram avaliados 1.395 pacientes com sepse e verificou-se que níveis elevados da RNL foram associados de forma independente com a mortalidade em 28 dias⁽⁵⁵⁾. Cataudella e colaboradores avaliaram o valor prognóstico da RNL em 195 pacientes idosos admitidos com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) e concluíram que o marcador não apenas foi preditor de mortalidade em 28 dias, como a sua *performance* foi melhor que a de alguns índices de gravidade já estudados, como o *pneumonia severity index* (PSI)⁽⁷⁰⁾, CURB-65 (acrônimo, em inglês, de: confusão mental, frequência respiratória, pressão arterial e idade)⁽⁷¹⁾ e PCR. A RNL teve melhor área sob a curva ROC (AUC = 0.94), seguido pelo PSI (0.87), CURB-65 (0.61) e PCR (0.49)⁽⁷²⁾.

Nos pacientes com doenças reumáticas, a associação da RNL com atividade de doença foi descrita nos pacientes com febre familiar do mediterrâneo, doença de Behçet, púrpura de Henoch-Schönlein, artrite reumatoide (AR), espondilite anquilosante e no LES^(60,73,74).

Oehadion e colaboradores publicaram, em 2013, um estudo que comparou a RNL entre pacientes com LES e controles sadios. Estes autores observaram uma RNL significativamente mais elevada nos pacientes com LES⁽⁷⁵⁾. Um estudo chinês avaliou a RNL como marcador de atividade de doença e observou valores mais elevados em pacientes com atividade grave e, ainda, correlação com o índice de atividade de doença – *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)*^(20,76). Outro estudo comparou pacientes com nefrite lúpica com pacientes com LES sem acometimento renal e descreveu valores da RNL mais altos nos pacientes com acometimento renal, população que geralmente é mais grave e apresenta maior inflamação sistêmica. Nesse estudo os pontos de corte encontrados foram: RNL maior que 3,13 (sensibilidade 57,4%; especificidade 92,6%, AUC 0,757) para atividade de doença sem envolvimento renal e RNL maior que 4,4 (sensibilidade 64,7%; especificidade 91,6%, AUC 0,828) como preditor de acometimento renal⁽⁷³⁾. Em 2016, Qin e colaboradores descreveram a correlação da RNL com PCR, nefrite e uma associação independente com SLEDAI⁽⁷⁷⁾. Ayna e colaboradores, em estudo realizado em 2017, reportaram dados que corroboram com o último estudo ao encontrar associação da RNL com PCR e nefrite nos pacientes com LES⁽⁷⁸⁾ (Quadro 1).

Nos pacientes com condições inflamatórias crônicas ocorre produção de citocinas e trombopoetina que estimulam a diferenciação de megacariócitos e o consequente aumento do número das plaquetas no sangue (trombocitose)⁽⁷⁹⁾. As plaquetas também possuem função pró inflamatória e regulatória liberando fatores de crescimento e estimulantes da angiogênese⁽⁸⁰⁾. Ao contrário, os linfócitos tendem a reduzir durante a atividade inflamatória^(59,81). Por esse motivo, a razão plaqueta-linfócito (RPL) aparenta ser um potencial marcador de atividade inflamatória. Possui os mesmos benefícios práticos da RNL como: baixo custo, acessibilidade e reprodutibilidade. Pode ser calculado através da divisão entre a contagem absoluta de Plaquetas e Linfócitos, obtida através do Hemograma⁽⁸²⁾. Apesar de menos estudada que a RNL, uma metanálise publicada em 2014 que analisou 20 estudos contendo 12.754 pacientes, concluiu que altos valores da RPL estão associados de forma independente à pior sobrevida de pacientes com tumores de órgão sólido, colorretal, gastroesofágico e hepatocelular⁽⁶⁶⁾.

Nas doenças auto-imunes há estudos avaliando a RPL na AR, Doença de Behçet, nas Vasculites Sistêmicas e no LES^(79,80,83,84). Um estudo de revisão recente descreveu que os valores da RPL foram mais altos nos pacientes com doença de Behçet quando comparados com os controles, mas não foi eficaz para diferenciar doença com atividade de remissão⁽⁸⁰⁾. Park e colaboradores avaliaram, em 2018, a RPL e outros marcadores laboratoriais (PCR, VHS, creatinina e ureia) nas vasculites associadas ao anticorpo anti-citoplasma dos neutrófilos (ANCA) e observaram que apenas a RPL foi preditor independente de gravidade (OR 2.734, 95% CI 1.247, 5.993)⁽⁷⁹⁾.

Nos pacientes com LES a RPL foi associada à atividade da doença, correlacionando-se com o SLEDAI em três estudos^(76,77,82).

Apenas um estudo avaliou o desempenho das RNL e RPL para diagnóstico de infecção em pacientes com LES⁽⁸⁵⁾. Trata-se de um estudo prospectivo no qual 120 pacientes com LES foram avaliados após admissão hospitalar, 60 com infecção e 60 com LES em atividade. Os grupos apresentaram características clínicas semelhantes à admissão (idade, gênero, uso de medicações), mas os pacientes infectados apresentaram níveis mais altos de PCR (4,42 versus 0,10, $p < 0,001$), RNL (14.2 versus 3.3, $p < 0,001$) e RPL (357.7 versus 231.7, $p = 0,012$). Nessa amostra, a PCR se correlacionou com ambas as razões e, PCR (RC 2,909, $p < 0,001$) e RNL (RC 1,615, $p = 0,005$) foram associadas de forma independente à infecção (RC 2,909, $p < 0,001$). A área sob a curva ROC (AUC) para a RNL foi de 0.872 (95% IC, 0.809-0.936), considerando o ponto de corte de 5,70, com sensibilidade de 75% e especificidade de 90%, para diferenciar infecção de atividade nos pacientes com LES. A PCR apresentou AUC de 0.942 (95% IC, 0.897-0.987) e sensibilidade de 93% e especificidade de 91,7%, para o ponto de corte de 1,28 mg/dL (método ultrassensível). Já a RPL apresentou a menor AUC - 0.636 (95% IC, 0.537-0.735). Este estudo também avaliou a acurácia da associação da PCR com a RNL, apesar de aumentar a sensibilidade, não houve variação significativa quando comparado ao uso isolado da PCR.

Quadro 1: Resumo dos estudos sobre RNL e LES

Estudo	Desenho	Amostra	Detalhes da Amostra	Resultados
Oehadion <i>et al.</i> , 2013 ⁽⁷⁵⁾	Transversal	21 pacientes com LES x 30 controles	Atividade baixa a moderada (SLEDAI < 12). <u>Excluídos:</u> infectados, SLEDAI > 13, uso de imunossupressores	RNL LES > RNL Controle
Li <i>et al.</i> , 2015 ⁽⁷³⁾	Retrospectivo	79 pacientes com LES x 149 controles	20 com nefrite. <u>Excluídos:</u> infectados, neoplasias, doenças linfoproliferativas, uso de glicocorticoide ou micofenolato	RNL LES > RNL controles e RNL LES com nefrite > RNL LES sem nefrite
Wu <i>et al.</i> , 2016 ⁽⁷⁶⁾	Retrospectivo	116 LES x controles saudáveis	LES em atividade leve a moderada (SLEDAI < 9) x atividade grave (SLEDAI > 9). <u>Excluídos:</u> infectados, neoplasias, doenças linfoproliferativas, DRC e HAS	RNL LES > RNL controles (p < 0,001). RNL ativos > RNL inativos
Qin <i>et al.</i> , 2016 ⁽⁷⁷⁾	Retrospectivo	154 LES x 151 controles	Grupo LES heterogêneo <u>Exclusão:</u> Neoplasia, infecções, outras doenças auto-imunes, doenças linfoproliferativas	RNL: correlação com SLEDAI, PCR, VHS. Valores superiores no subgrupo com nefrite
Yu <i>et al.</i> , 2018 ⁽⁸⁶⁾	Retrospectivo	212 LES x 201 Controles	<u>Exclusão:</u> Neoplasia, infecções, outras doenças auto-imunes, doenças linfoproliferativas, hepatopatias	Correlação entre RNL e SLEDAI
Ayna <i>et al.</i> , 2017 ⁽⁷⁸⁾	Retrospectivo	78 LES com nefrite x 30 LES sem nefrite		RNL foi maior nos pacientes com nefrite e se correlacionou com SLEDAI
Kim <i>et al.</i> , 2017 ⁽⁸⁵⁾	Prospectivo	120 pacientes. 60 com LES e infecção x 60 com LES e atividade	Não separou os pacientes infectados com e sem atividade da doença <u>Exclusão:</u> febre de origem indeterminada	RNL, RPL e PCR > no grupo infectado. PCR e NLR = associação independente com infecção

Legenda: LES = Lúpus eritematoso sistêmico; RNL = razão neutrófilo-linfócito; RPL = razão plaqueta-linfócitos; PCR = proteína C reativa; DRC = Doença renal crônica; HAS = Hipertensão arterial sistêmica.

1.3.4 Outros marcadores

Os receptores CD64 de neutrófilos, monócitos e macrófagos, a presepsina e o índice delta neutrófilos já foram avaliados em pacientes com LES e infecção⁽⁸⁷⁾. O CD64 é um receptor de alta afinidade, expresso principalmente por monócitos e macrófagos e, fracamente, por neutrófilos. Em condições inflamatórias,

principalmente após contato com fragmentos de bactérias, frações do complemento e algumas interleucinas, a expressão do CD64 aumenta consideravelmente e ele tem sido estudado como marcador precoce de sepse⁽⁸⁸⁾. Em 2010, Hussein e colaboradores avaliaram os níveis de CD64 em 19 pacientes com LES e 24 pacientes com AR e observaram níveis mais elevados nos pacientes infectados. Considerando o ponto de corte de 43%, a sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de infecção nestas doenças autoimunes foi de 94,4% e 88,9%, respectivamente⁽⁸⁹⁾. Echeverri e colaboradores, em estudo transversal realizado em 2018, incluíram pacientes com LES internados com síndrome de resposta inflamatória sistêmica e avaliaram o desempenho de alguns marcadores para o diagnóstico de infecção⁽⁹⁰⁾. Vinte e sete pacientes foram incluídos, sendo 12 com infecção confirmada por cultura ou reação em cadeia de polimerase. Os níveis de CD64, presepsina e PCT foram mais altos nos pacientes infectados, enquanto a PCR não apresentou diferença significativa entre os grupos infectados e não infectados. Os pesquisadores ainda avaliaram o uso associado destes marcadores e observaram que a positividade de mais de um marcador aumenta a probabilidade de infecção nos pacientes⁽⁹⁰⁾.

O índice delta neutrófilos (IDN) quantifica as formas imaturas circulantes de granulócitos, subtraindo-as da contagem total de neutrófilos. Este biomarcador foi associado à bacteremia, culturas positivas e prognóstico na sepse⁽⁹¹⁾. Um estudo avaliou o seu desempenho para diferenciação entre infecção e atividade da doença no LES. Comparado a outros marcadores, o IDN foi o único associado de forma independente à infecção e, para o ponto de corte de 2,8%, observou-se uma sensibilidade de 54,3% e especificidade de 87,7%⁽⁹²⁾.

Ospina e colaboradores, em estudo de revisão sobre infecção no LES, publicado em 2017, concluíram que apesar de todo o avanço tecnológico e do uso de antibióticos de largo espectro, as complicações infecciosas no LES ainda apresentam elevada morbimortalidade e, dificilmente, pela fisiopatologia complexa da doença, um marcador de forma isolada apresentará elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de infecção no LES⁽⁹³⁾.

2 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

As complicações infecciosas são responsáveis por cerca de 25% das mortes nos pacientes com LES⁽⁹⁴⁾. Diversos fatores preditores de infecção foram descritos em coortes de pacientes europeus, americanos e asiáticos. Até o momento desconhecemos estudo brasileiro delineado com o objetivo de identificar fatores associados à infecção nesta população. O melhor conhecimento sobre os tipos de infecção, fatores de risco e de proteção é de extrema importância para que possamos traçar estratégias de prevenção eficazes⁽³²⁾. Na abordagem dos pacientes com LES, além da importância do enfoque na prevenção, necessitamos de marcadores sensíveis e com boa acurácia para o diagnóstico precoce e instituição do tratamento em tempo hábil.

A equipe de profissionais responsáveis pelo atendimento de pacientes com LES hospitalizados frequentemente vivencia situações relacionadas com piora do prognóstico desses pacientes. O quadro clínico inespecífico e marcadores com baixa especificidade dificultam o diagnóstico diferencial entre infecção e atividade, favorecendo diagnóstico tardio de infecção ou a prescrição indiscriminada de antibióticos para os pacientes com LES admitidos em um pronto atendimento, mesmo sem evidência clara de infecção. O uso de antibióticos em larga escala traz prejuízos não apenas para o paciente de forma individual, mas aumenta o tempo de internação, como também seleciona bactérias resistentes com prejuízo para a comunidade. Além disso, o diagnóstico inadequado de infecção compromete o controle adequado da atividade da doença por atrasar o início do tratamento com imunossuppressores.

A RNL parece ter potencial para diferenciar os pacientes com LES infectados daqueles com atividade de doença. A relação com atividade de doença já foi demonstrada em alguns estudos^(73,77), mas a sua associação com infecção foi pouco explorada. Considerando que a linfopenia está presente em 20 a 81% dos pacientes com LES⁽³⁹⁾ e que a contagem global de leucócitos é um marcador de infecção na população geral, é possível que a RNL nos pacientes com LES e infecção apresente valores superiores comparado com pacientes com LES e atividade de doença. A RPL também parece ser um marcador sensível de inflamação sistêmica e até o momento foi pouco estudado nos pacientes com LES^(76,77,82).

O estudo destas razões é de fácil aplicabilidade clínica, pois são calculados por divisão simples entre a contagem total de neutrófilos e linfócitos, e divisão entre

contagem total de plaquetas e linfócitos. Além disso, o hemograma é um exame de baixo custo, facilmente realizado, reprodutível e disponível tanto na atenção básica quanto em centros terciários e quaternários.

A utilização destes marcadores nos pacientes com LES pode ter real impacto na prática clínica se contribuir para o diagnóstico diferencial entre infecção e atividade da doença, possibilitando o tratamento precoce e mais direcionado, menor tempo de internação e menor morbimortalidade⁽³⁹⁾.

3 OBJETIVOS

3.1 *Objetivo geral*

Determinar o desempenho da análise da razão neutrófilo-linfócito (RNL), razão plaqueta-linfócito (RPL) e PCR no diagnóstico de infecção bacteriana em pacientes com LES admitidos em um Hospital Terciário.

3.2 *Objetivos específicos*

1. Descrever a frequência e os tipos mais comuns de infecção nesta amostra de pacientes com LES.
2. Investigar a associação entre as variáveis RNL, RPL e PCR em relação ao diagnóstico de infecção na população estudada.
3. Investigar os fatores associados com infecção na população estudada.

4 DETALHAMENTO DA METODOLOGIA

4.1 Cenário

Pacientes com LES são acompanhados regularmente no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG) desde 1986. Trata-se de um centro terciário, referência para o atendimento de pacientes com doenças reumáticas em Minas Gerais. Atualmente são acompanhados cerca de 700 pacientes com LES. Os pacientes são avaliados a cada um a seis meses, de acordo com protocolos clínicos, que são compostos da anamnese, exame físico e avaliação laboratorial, imaginológica e terapêutica específica do LES e das comorbidades. Todas essas variáveis são registradas em prontuários estruturados fechados (ANEXO D), desde o ano de 2004. Além do atendimento ambulatorial, a equipe de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG) é responsável pelo acompanhamento dos pacientes reumáticos internados neste Hospital, e as avaliações são formalmente registradas no mesmo prontuário. É obrigatório a formulação de um relatório de alta para todos os pacientes que conste informações como: período da internação, causas, medicações em uso, intercorrências, uso de antibióticos e de imunossupressores, condição clínica na alta e planejamento ambulatorial após a alta.

4.2 Desenho do estudo

Estudo analítico, observacional, retrospectivo.

4.3 População do estudo

Foram selecionados para participar do estudo pacientes com diagnóstico de LES, classificados de acordo com os critérios de 1982, do *American College of Rheumatology* (ACR), revisados em 1997⁽¹¹⁾ e/ou com os critérios de 2012 – *The Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC)⁽¹²⁾ que apresentaram, pelo menos, uma internação no Hospital das Clínicas da UFMG durante os anos de 2014 a 2018. Trata-se de uma amostra de conveniência, constituída por pacientes incluídos de forma consecutiva após revisão dos prontuários do serviço, de acordo com os critérios de elegibilidade previamente definidos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de

Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMG (COEP nº 01928412.8.0000.5149) (ANEXO E).

4.4 Critérios de inclusão

- Idade igual ou superior a 18 anos, no momento da coleta de dados.
- Diagnóstico de LES (mínimo de quatro critérios de classificação ACR 1982/1997(11) ou quatro critérios de classificação SLICC/2012(12)).
- Pacientes admitidos no Pronto Atendimento do HC-UFMG, entre o período de janeiro de 2014 a abril de 2018, cujo motivo da internação foi infecção, atividade da doença ou ambos.
- Período mínimo de internação de 72 horas.
- Entender o estudo e concordar em participar dele (ler e entender o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e dar seu consentimento por escrito para a participação do estudo) (ANEXO F).

4.5 Critérios de exclusão

- Pacientes gestantes.
- Pacientes com neoplasia ou doenças linfoproliferativas.
- Pacientes com infecção crônica conhecida pelos vírus da hepatite ou da imunodeficiência humana.
- Pacientes com outras doenças reumáticas sobrepostas, exceto Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) secundária.
- Pacientes cujo motivo da internação não foi bem definido ou confirmado.

4.6 Definição dos grupos

Os pacientes, cujos prontuários foram analisados, compuseram três diferentes grupos, a saber:

Grupo 1) Internação por infecção em pacientes com doença inativa ou baixa atividade:

Constituído por pacientes com LES sem atividade de doença ou com atividade baixa, mensurada pelo escore de atividade de doença - SLEDAI-2K modificado menor

ou igual 4⁽²¹⁾, internados por infecção bacteriana diagnosticada por sintomas e sinais típicos (Quadro 2), associados a pelo menos um dos três itens:

- culturas de material biológico com crescimento de microrganismo patogênico;
- exames de imagem sugestivos de infecção;
- foco infeccioso visível – pele, abscesso, infecção de ferida⁽⁹⁵⁻⁹⁷⁾.

Grupo 2) Internação por atividade de doença e infecção

Constituído por pacientes admitidos com escore de atividade de doença SLEDAI-2K modificado⁽²¹⁾ maior que 4, associada à infecção diagnosticada por sintomas e sinais típicos (Quadro 2), associados a pelo menos um dos três itens:

- culturas de material biológico com crescimento de microrganismo patogênico;
- exames de imagem sugestivos de infecção;
- foco infeccioso visível – pele, abscesso, infecção de ferida⁽⁹⁵⁻⁹⁷⁾.

Grupo 3) Internação por atividade de doença sem infecção

Constituído por pacientes admitidos com escore de atividade de doença SLEDAI-2K modificado⁽²¹⁾ maior que 4 na ausência de critérios clínicos de infecção bacteriana (sintomas e exame clínico não sugestivos, associado a cultura de material biológico negativa, exame de imagem não sugestivo de infecção e ausência de foco infeccioso visível).

Quadro 2: Sintomas e sinais considerados como sugestivos de infecção⁽⁹⁸⁻¹⁰¹⁾

Sintomas e sinais de infecção	
Febre	Hiporexia
Mal-estar	Hipotensão
Adinamia	Taquicardia
Calafrios	Taquipneia
Sintomas urinários: disúria, algúria, polaciúria	
Sintomas respiratórios: tosse dispneia, coriza, dor torácica	

4.7 Amostra do estudo

Inicialmente 128 internações foram avaliadas. Destas, 24 foram excluídas por não preencher os critérios de elegibilidade. Dentre as causas de exclusão, uma foi por doença autoimune sobreposta (artrite idiopática juvenil), quatro por infecção viral crônica (vírus da imunodeficiência humana - HIV e hepatite B vírus - HBV), quatro por gestação, quatro pela dificuldade em confirmar ou excluir um quadro infeccioso e 11

porque outras causas justificaram a internação (descompensação de comorbidades prévias, infarto agudo do miocárdio, cefaleia, lombalgia).

Por fim, por meio da análise dos prontuários, foram selecionadas e incluídas no estudo 104 internações de 65 pacientes. Vinte e nove destes pacientes apresentaram duas internações, sete apresentaram três internações e três apresentaram quatro internações (Figura 1).

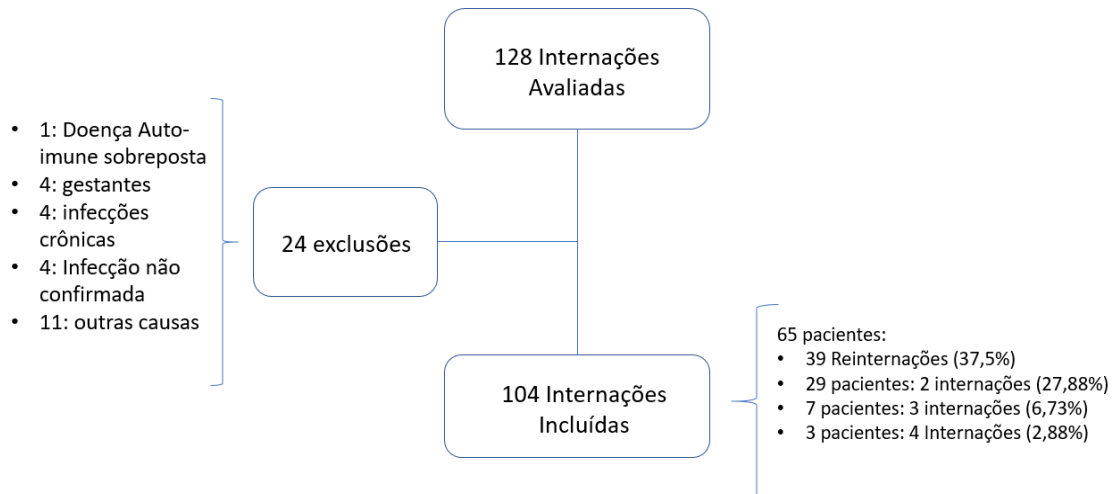


Figura 1: Fluxograma com apresentação das Inclusões / Exclusões das internações de pacientes com LES.

4.8 Avaliação Clínica

A coleta de dados clínicos foi feita através da avaliação retrospectiva do prontuário médico e da revisão dos exames colhidos na data de admissão do paciente no hospital (D1) e no terceiro dia de internação hospitalar (D3). Um protocolo para coleta dos dados foi produzido para uniformizar os dados coletados e evitar falha na busca por informações no prontuário médico (ANEXO G).

Os critérios de diagnóstico do LES, data do diagnóstico, manifestações clínicas e laboratoriais prévias, tratamentos utilizados, assim como comorbidades e sequelas associadas à doença foram revisados nos prontuários. Atenção especial foi dada às medicações utilizadas nos três meses que precederam à internação hospitalar.

A internação hospitalar foi completamente revista, incluindo as evoluções médicas e de enfermagem diárias, as prescrições, exames laboratoriais e de imagem, evoluções cirúrgicas e sumário de alta. Todos os exames de imagem foram revisados

e os laudos duvidosos discutidos com a equipe de radiologia do HC-UFMG. Considerou-se foco infeccioso visível a presença de lesão de pele e mucosas com infecção secundária (presença de flogose e secreção purulenta).

A ferramenta utilizada para diferenciar os pacientes com e sem atividade de doença foi *SLE Disease Activity Index 2000* modificado (SLEDAI-2K modificado)⁽²¹⁾, calculado no momento da admissão hospitalar. Optou-se por utilizar a versão modificada por que ela apresenta boa correlação com o SLEDAI-2K⁽²¹⁾ e excluir a dosagem sérica do anticorpo anti-DNA e a dosagem das frações do complemento C3 e C4. Como o estudo é retrospectivo, nem todos os pacientes possuíam estas análises laboratoriais do período da internação. Foi considerado com atividade o paciente que apresentou uma pontuação no SLEDAI-2K modificado⁽²¹⁾ maior que 4^(9,22,102) e como inativo ou baixa atividade aquele cuja pontuação foi menor ou igual a 4⁽¹⁰³⁾.

Para quantificar os danos ou sequelas secundárias ao LES ou ao seu tratamento, foi utilizado o *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus* (SLICC-DI/ACR) (ANEXO H)⁽¹⁰⁴⁾. Esse é um instrumento validado para determinar o dano acumulado após o diagnóstico de LES, como consequência da atividade inflamatória, da terapia para o LES, ou de outras doenças concomitantes. O SLICC-DI/ACR foi calculado através da soma dos critérios presentes até o momento da internação. O dano após a internação não foi avaliado.

A duração da doença foi avaliada pela diferença entre a data do diagnóstico e a data da internação; as manifestações clínicas englobadas nos critérios classificatórios ACR⁽¹¹⁾ e/ou SLICC⁽¹²⁾ foram consideradas positivas se registradas, pelo menos, uma vez no prontuário. As comorbidades avaliadas foram: diabetes melitus (DM), HAS e doença renal crônica (DRC). A presença de condições associadas ao LES como osteonecrose e SAF também foram investigadas. O paciente foi considerado como portador de SAF secundária se documentado um critério clínico e um critério laboratorial^(105,106).

No período da internação manifestações articulares, hematológicas, renais, cardíacas, pulmonares, serosites, neuropsiquiátricas e mucocutâneas foram pesquisadas. Envolvimento articular foi definido como a presença de, pelo menos, uma articulação com sinovite (dor e/ou edema e/ou calor). Manifestações hematológicas foram definidas como qualquer alteração hematológica associada ao LES (leucopenia, linfopenia, anemia hemolítica ou plaquetopenia), enquanto a

manifestação renal incluía a presença de proteinúria, hematúria glomerular ou piora da função renal atribuídas à atividade da doença. Hemorragia pulmonar, pneumonite, doença intersticial pulmonar e síndrome do pulmão encolhido foram consideradas manifestações pulmonares. Serosite incluiu pericardite e pleurite. Como acometimento neuropsiquiátrico foi considerado qualquer manifestação neurológica ou psiquiátrica associada ao LES. Envolvimento mucocutâneo foi definido pela presença de lesão dermatológica associado ao LES, como *rash malar*, úlcera oral e lupus discoide.

A prescrição de antimicrobianos, classe e tempo de uso também foram registrados no protocolo de coleta de dados para análise posterior, assim como outras intervenções como pulsoterapia com metilprednisolona, uso de ciclofosfamida, uso de rituximabe, imunoglobulina ou plasmaférese.

Dentre os exames laboratoriais as dosagens de PCR, creatinina total, ureia, Coombs direto, frações do complemento e hemograma total foram analisadas no dia da admissão (D1) e no terceiro dia de internação hospitalar (D3). Todos os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório Central do Hospital das Clínicas-UFMG (Quadro 3).

Quadro 3: Especificação dos métodos de análise dos exames laboratoriais.

Exame	Método de análise
PCR	Imunocinético de ponto fixo
Creatinina total	Cinético enzimático
Ureia	Colorimétrico
Lactato	Eletrodo seletivo
Coombs direto	Aglutinação em gel
C3 e C4	Imunoturbidimetria
Hemograma	Automatizado + Microscopia

Fonte: Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UFMG.

Através do hemograma obteve-se a contagem total de leucócitos, linfócitos, neutrófilos e plaquetas, a hemoglobina e as razões neutrófilo-linfócito (RNL) e plaquetas-linfócito (RPL). Os cálculos da RNL e da RPL foram feitos por divisão simples entre os valores absolutos da contagem total de neutrófilos, linfócitos e plaquetas. Por fim, todas as culturas de material biológico foram analisadas, sangue, urina, liquor, serosas, entre outras.

Foram considerados como desfechos significativos após a alta:

- Melhora clínica: quando o paciente apresentou melhora dos sinais e sintomas que motivaram a internação hospitalar

- Estabilidade clínica: quando mesmo após a intervenção (antimicrobianos, imunossupressão ou ambos) o paciente manteve os sintomas que motivaram a internação.
- Terapia de substituição renal: paciente intercorreu com perda da função renal durante a internação e recebeu alta em terapia de substituição renal.
- Óbito: óbito ocorrido durante a internação hospitalar.

4.9 Análise estatística

Para a análise dos dados foram utilizados os programas Minitab (versão 17) e SPSS (*Statistical Package for Social Sciences, Version for Windows SPSS Inc. Chicago, IL, USA*), na versão 22. A avaliação da distribuição da normalidade das variáveis numéricas foi realizada através do teste de Kolmogorov-Smirnoff com correção de Lilliford. As variáveis contínuas de distribuição normal foram descritas como média (desvio-padrão) e aquelas com distribuição não normal como mediana (intervalo interquartil).

Foi realizada a caracterização demográfica, clínica, laboratorial e do uso de medicamentos da amostra total e entre os grupos, segundo variáveis de interesse.

Na análise univariada, as comparações de médias e medianas foram realizadas respectivamente com os testes T-Student de amostras independentes (variáveis de distribuição normal) e Mann-Whitney ou Kruskal Wallis (variáveis de distribuição não normal). As análises de correlações das variáveis numéricas foram feitas com o teste de Spearman (variáveis de distribuição não normal) ou Pearson (variáveis de distribuição normal). Os testes do Chi-quadrado ou exato de Fisher foram utilizados para comparação de variáveis categóricas.

As seguintes medidas de acurácia, com os respectivos intervalos de confiança de 95%, foram calculadas para a PCR, RNL e RPL (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, área sob a curva ROC).

A variável desfecho para a análise multivariada foi dicotômica (presença ou ausência de infecção), sendo o modelo de regressão logística nominal considerado como a análise multivariada mais apropriada. Foi estimada a razão das chances (RC), intervalos de confiança (IC) de 95% e os valores de p para cada variável. Os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$).

5 ARTIGO

TÍTULO

Desafio do diagnóstico de infecção em pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico hospitalizados: avaliação de marcadores clínicos, Proteína C Reativa, Razão Neutrófilo-Linfócito e Razão Plaqueta-Linfócito

RESUMO

Introdução: A identificação de infecção em pacientes com Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) é um grande desafio na prática clínica pela frequência, mortalidade e por apresentar manifestações clínicas que se confundem com a própria doença em atividade. O objetivo do presente estudo foi avaliar o uso de marcadores clínicos, da proteína C reativa (PCR) e das razões neutrófilo-linfócito (RNL) e plaqueta-linfócito (RPL) no diagnóstico de infecção em pacientes com LES. **Metodologia:** Cento e quatro internações de pacientes com LES foram avaliadas de forma retrospectiva e distribuídas em três grupos: infectados (26), infectados e com atividade (41) e atividade isolada (37). Os grupos foram comparados em relação a variáveis clínicas e laboratoriais. **Resultados:** A frequência de febre, hipotensão e taquipneia foi maior nos pacientes infectados. Proteína C reativa (PCR), RNL e RPL apresentaram valores mais altos no grupo infectado, intermediários no grupo misto e inferiores no grupo com atividade isolada - PCR [56 (12 - 133) mg/dL vs 26 (3 - 59) mg/dL vs 15 (25 - 38) mg/dL, $p = 0,002$]; RNL [7,9 (4,3 - 19,9) vs 4,0 (1,9 - 8,5) vs 3,1 (2,1 - 4,9), $p = 0,005$]; e RPL [270 (146 - 326) vs 227 (138 - 520) vs 134 (104 - 250), $p = 0,025$]. Febre, taquipneia e RPL foram associadas de forma independente à infecção. O uso combinado de marcadores clínicos e laboratoriais apresentou acurácia superior ao uso isolado para o diagnóstico de infecção nestes pacientes. **Conclusão:** As razões estudadas, RNL e RPL, apresentaram desempenho inferior a PCR para o diagnóstico de infecção nos pacientes com LES. Porém, o uso combinado pelo fluxograma proposto, possui potencial para uso futuro na prática clínica, principalmente se forem consideradas a acurácia satisfatória do método, seu baixo custo e acessibilidade.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico. Infecção. Atividade de doença. Razão neutrófilo-linfócito. Razão plaqueta-linfócito. Proteína C reativa.

TITLE

Challenge in the diagnosis of infection in hospitalized Systemic Lupus Erythematosus patients: evaluation of clinical markers, C Reactive Protein, Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio

ABSTRACT

Introduction: The identification of infection in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a major challenge in clinical practice due to its high frequency, mortality and clinical manifestations that are confused with active disease. The

objective of the present study was to evaluate clinical markers and the use of C-reactive protein (CRP), neutrophil-lymphocyte (NLR) and platelet -lymphocyte (PLR) ratios in the diagnosis of infection in SLE patients. **Methodology:** One hundred and four (104) hospitalizations of SLE patients were retrospectively evaluated and allocated into three groups, infected (26), infected and active (41) and isolated activity (37). They were compared in relation to clinical and laboratory variables. **Results:** The frequency of fever, hypotension and tachypnea was higher in infected patients. C-reactive protein (CRP), NLR and PLR also differed among the groups with higher values being observed in the infected group, intermediary in the mixed group and lower in the group with isolated activity - CRP [56 (12 - 133) mg/dL vs 26 (3 - 59) mg/dL vs. 15 (25 - 38) mg/dL, $p = 0.002$], NLR [7.9 (4.3 - 19.9) vs. 4.0 (1.9 - 8.5) vs. 3.1 (2.1 - 4.9), $p = 0.005$], PLR [270 (146 - 616) vs. 227 (138 - 520) vs. 134 (104 - 250), $p = 0.025$]. Fever, tachypnea and PLR were independently associated with infection. The combined use of clinical and laboratory markers presented superior accuracy than isolated use for the diagnosis of infection in these patients. **Conclusion:** The performance of NLR and PLR was inferior than CRP for the diagnosis of infection in patients with SLE. However, the combined use in the proposed flowchart has potential for future use in clinical practice, especially considering the satisfactory accuracy of the method, its low cost and accessibility.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus. Infection. Activity. Neutrophil-lymphocyte ratio. Platelet-lymphocyte ratio. C-reactive protein.

1. INTRODUÇÃO

As complicações infecciosas são importantes causas de mortalidade em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)^(1,2). Em 1998, Petri estimaram que 50% dos pacientes com LES cursarão com, pelo menos, um episódio de infecção durante o acompanhamento da doença⁽³⁾. Cerca de 25% dos óbitos nessa população são secundários a complicações infecciosas e o risco de morte após infecção chega a ser cinco vezes maior que na população geral⁽⁴⁾.

Inúmeros fatores estão associados ao alto risco de infecção em pacientes com LES, tais como o uso de imunossupressores e a própria patogênese da doença, que altera a imunidade inata e adaptativa^(5,6). Estudos que analisaram fatores preditores de infecção identificaram o uso de corticoide, leucopenia, pesquisa de anticorpos antifosfolípides positiva, acometimento renal e pulmonar pelo LES e atividade de doença como fatores de risco^(1,7), enquanto o uso dos antimaláricos foi fator protetor^(7,8).

A identificação de infecção em pacientes com LES é um grande desafio na prática clínica, pois os sintomas se confundem com os da própria atividade da doença^(9,10) e a sobreposição entre as duas condições é frequente⁽¹¹⁾. Excluir infecção é

extremamente importante, pois, o tratamento da doença ativa implica em aumentar a imunossupressão que piora o desfecho dos quadros infecciosos. Por outro lado, tratar erroneamente uma infecção como atividade de doença pode acarretar atraso na imunossupressão e piorar o prognóstico dos pacientes^(9,12).

Em relação aos marcadores laboratoriais, a velocidade de hemossedimentação (VHS) de forma isolada não diferencia infecção de atividade de doença^(10,11). A proteína C reativa (PCR), apesar de alterada nos pacientes com LES em atividade, apresenta valores significativamente mais altos nos pacientes infectados⁽¹⁰⁾. Estudo recente avaliou a razão VHS/PCR nos pacientes com LES admitidos por febre e verificou que os valores extremos podem ser úteis na prática clínica, mas os valores intermediários pouco ajudam⁽¹¹⁾. A procalcitonina (PCT) apresentou resultados controversos nos estudos prévios, sendo que uma metanálise recente não conseguiu demonstrar diferença em seus níveis entre os pacientes infectados e com atividade da doença⁽¹³⁾.

As razões neutrófilo-linfócito (RNL) e plaqueta-linfócito (RPL) foram associados à atividade de doença em algumas doenças reumatológicas⁽¹⁴⁻¹⁹⁾. Nos pacientes com LES os estudos mostraram associação entre RNL e RPL com atividade de doença e com nefrite^(20,21). No estudo que avaliou a relação da RNL e da RPL com infecção nos pacientes com LES, os valores de PCR, RNL e RPL foram mais altos nos pacientes infectados comparado com o grupo sem infecção⁽²²⁾.

O objetivo do presente estudo foi avaliar marcadores clínicos e o desempenho da PCR, da RNL e da RNL em um grupo de pacientes brasileiros com LES admitidos em um Hospital Terciário. Considerando que as razões apresentam baixo custo, são reprodutíveis e acessíveis, a utilização nos pacientes com LES pode ter impacto na prática clínica⁽²³⁾.

2. MÉTODOS

Foram avaliadas de forma retrospectiva as internações de pacientes com LES ocorridas entre janeiro de 2014 e abril de 2018, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. As inclusões ocorreram de forma aleatória após revisão dos prontuários médicos do serviço, respeitando os critérios de elegibilidade previamente definidos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em

Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE: 01928412.8.0000.5149).

Foram considerados critérios de inclusão: preencher os critérios de 1982 do *American College of Rheumatology* (ACR), revisados em 1997⁽²⁴⁾ e/ou os critérios de 2012 – *The Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC)⁽²⁵⁾, idade maior que 18 anos no momento da coleta, admissão hospitalar por infecção ou atividade de doença e preenchimento do termo de consentimento livre e esclarecido. Os critérios de exclusão foram: gestantes, portadores de neoplasias, doenças linfoproliferativas, outras doenças autoimunes, exceto Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF)⁽²⁶⁾ e infecções virais crônicas.

As internações elegíveis foram alocadas em três grupos de acordo com as características clínicas dos pacientes, a saber: grupo 1 (infectados, com doença inativa ou baixa atividade), grupo 2 (infectados com atividade de doença, pelo menos moderada), grupo 3 (atividade de doença, pelo menos moderada, na ausência de infecção).

A atividade de doença foi mensurada pelo escore de atividade de doença - SLEDAI-2K modificado⁽²⁷⁾. Considerou-se doença inativa ou baixa atividade quando o resultado do SLEDAI-2K modificado foi menor ou igual a 4 e doença com atividade moderada quando maior que 4⁽²⁷⁻²⁹⁾. Para confirmar o diagnóstico de infecção foi necessário preencher os critérios tais como sintomas e sinais sugestivos, associados à, pelo menos, um dos três itens: culturas de material biológico com crescimento de microorganismo patogênico e/ou exames de imagem sugestivo de infecção e/ou foco infeccioso visível⁽³⁰⁻³²⁾.

A coleta de dados clínicos foi feita através da avaliação do prontuário médico e da revisão dos exames colhidos na data de admissão do paciente no hospital (D1) e no terceiro dia de internação hospitalar (D3). Hemograma, PCR, creatinina, ureia, frações do complemento C3 e C4, assim como as RNL e RPL foram analisadas. As RNL e RPL foram calculadas por divisão simples entre a contagem total de leucócitos e linfócitos, e de plaquetas e linfócitos, respectivamente.

2.1 Análise Estatística

Os programas Minitab (versão 17) e IBM SPSS *Statistics (Statistical Package for Social Sciences, Version for Windows SPSS Inc. Chicago, IL, USA)*, na versão 22.0, foram usados para à análise de dados. A avaliação da distribuição da normalidade das variáveis numéricas foi realizada através do teste de Kolmogorov-Smirnoff. As variáveis contínuas de distribuição normal foram descritas como média e desvio-padrão (DP) e aquelas com distribuição não normal como mediana, primeiro (Q1) e terceiro quartis (Q3). Na análise univariada, as comparações de médias e medianas foram realizadas respectivamente com os testes T-Student de amostras independentes (variáveis de distribuição normal) e Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis (variáveis de distribuição não normal). As análises de correlações das variáveis numéricas foram feitas com o teste de Spearman (variáveis de distribuição não normal) ou Pearson (variáveis de distribuição normal). Os testes do Chi-quadrado ou exato de Fisher foram usados para comparação de variáveis categóricas.

A regressão logística foi realizada pelo modelo de regressão logística nominal, considerando infecção como a variável dependente. As variáveis que após a análise univariada apresentaram valor de significância (valor p) menor que 0,2 foram incluídas como variáveis independentes. Foi estimada a razão das chances (RC), intervalos de confiança (IC) de 95% e os valores de p para cada variável. Os resultados foram considerados significativos para o valor de p menor que 5% ($p < 0,05$).

As seguintes medidas de acurácia, com os respectivos intervalos de confiança de 95%, foram calculadas para a RNL, RPL e PCR (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, além da área sob a curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC)).

3. RESULTADOS

3.1 Características da amostra

No período estudado, 128 internações foram avaliadas quanto à elegibilidade para inclusão no estudo. Cento e quatro internações de 65 pacientes foram incluídas (Figura 2). A amostra foi constituída principalmente por pacientes do sexo feminino (88,5%), com média de idade de 34,4 (12,4) anos. A maior parte dos pacientes incluídos no estudo estavam em acompanhamento regular com a equipe de

Reumatologia do referido hospital e apenas 8 (7,7%) casos foram diagnosticados durante a internação (primodiagnóstico). A mediana (primeiro quartil - terceiro quartil) da duração da doença foi 7 (4,25 - 14,00) anos, a mediana do SLEDAI-2K modificado à admissão de 9 (4 - 14) e do tempo de internação de 11 dias (6,25 - 28,5). Vinte e dois pacientes (21%) necessitaram de tratamento em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), quatro (3,8%) tiveram alta em terapia de substituição renal e três (2,9%) evoluíram para o óbito durante a internação. Em 26% das admissões os pacientes estavam em tratamento com prednisona em dose baixa (menor que 7,5 mg/dia), em 48,1% dose moderada (maior que 7,5 mg/dia e menor que 0,5 mg/kg/dia) e em 26% com dose alta (acima de 0,5 mg/kg/dia). No momento da coleta de dados, as medicações mais utilizadas pela população do estudo foram: hidroxiquina (62,5%), azatioprina (29%), micofenolato mofetil (19%), metotrexato (16,3%) e ciclofosfamida (11,5%).

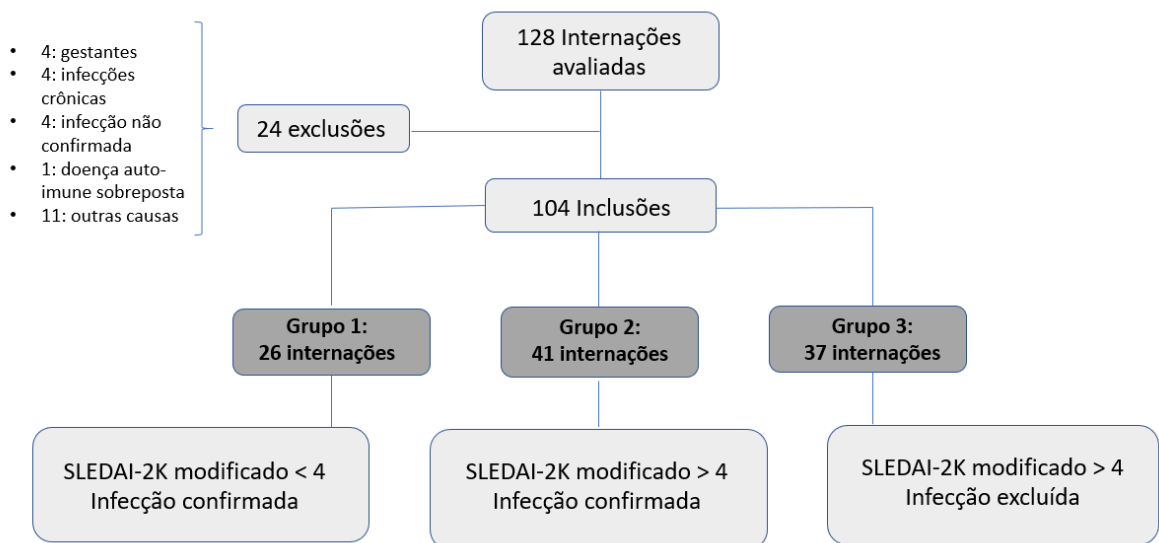


Figura 2: Fluxograma de inclusões dos pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico.

SLEDAI-2K modificado = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index modificado⁽²⁷⁾. 128 internações foram avaliadas, sendo 24 excluídas por não preencherem os critérios de elegibilidade. Os pacientes avaliados nas 104 internações foram classificados de acordo com a atividade da doença baseado no SLEDAI-2k modificado e o diagnóstico de infecção, e distribuídos nos três grupos descritos.

Em relação aos grupos, 26 (25%) internações foram classificadas como pertencentes ao grupo 1, 41 (39,4%) ao grupo 2 e 37 (35,6%) ao grupo 3 (Figura 2). No período avaliado, foram registradas 67 infecções, com 37 culturas positivas (35,6%). As infecções mais frequentemente diagnosticadas foram pneumonia (20,3%), trato

urinário (20,3%) e foco cutâneo (20,3%). Dentre os microorganismos identificados, as bactérias Gram positivo não contaminantes (*Stafilococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) foram as mais frequentes (35,3%), seguidas pelos bacilos Gram negativo sensíveis (20,6%). Oito microorganismos resistentes foram identificados, seis bacilos Gram negativo resistentes (produtores de betalactamase e carbapenemase) e dois Gram positivo, sendo um *Stafilococcus aureus* resistente a Metilicina (MRSA) e um *Enterococcus* produtor de Betalactamase (VRE).

3.2 Comparação entre os grupos

Os pacientes dos três grupos avaliados não apresentaram diferença significativa em relação à média de idade, sexo, duração da doença e comorbidades como diabetes melitus (DM)⁽³³⁾, hipertensão arterial (HAS)⁽³⁴⁾, SAF⁽³⁵⁾ e doença renal crônica (DRC)⁽³⁶⁾ (Tabela 1). Também não houve diferença em relação a dose média diária de prednisona e às medicações imunossupressoras em uso. A mediana do tempo de internação foi maior no grupo de pacientes internados por infecção isolada, apesar de não ter sido observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos [22,5 dias (7 - 38) vs 11 dias (7 - 31) vs 8 dias (5 - 19), $p = 0,613$]. A frequência de febre, taquipneia e hipotensão foi significativamente maior no grupo de pacientes com LES e infecção (isolada ou associada com atividade) comparado com pacientes somente com atividade da doença (Tabela 2).

Em relação aos exames laboratoriais, a mediana (Q1-Q3) dos valores da PCR [56 (12 - 133) mg/dl vs 26 (3 - 59) mg/dl vs 15 (5 - 26) mg/dl, $p = 0,002$], RNL [7,9 (4,3 - 19,9) vs 4,0 (1,9 - 8,5) vs 3,1 (2,1 - 4,9), $p = 0,005$], RPL [270 (146 - 326) vs 227 (138 - 520) vs 134 (104 - 250), $p = 0,025$] e contagem global de leucócitos [7945 (5035 - 17312) $\mu\text{g/l}$ vs 5110 (2825 - 8095) $\mu\text{g/l}$ vs 5590 (3520 - 6895) $\mu\text{g/l}$, $p = 0,006$] à admissão hospitalar foram mais altas nos pacientes com infecção, intermediários no grupo misto e menores no grupo com atividade isolada (Tabela 2, Figura 3). Em relação aos exames do terceiro dia de internação, apenas os valores da PCR diferiram significativamente entre os grupos.

Tabela 1: Análise comparativa das características demográficas, clínicas e terapêuticas de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico, de acordo com a causa das internações hospitalares.

Características	Grupo 1 - Infecção (n = 26)	Grupo 2 - Infecção e Atividade da doença (n = 41)	Grupo 3 - Atividade da doença (n = 37)	Valor p
Sexo Feminino	22 (84,6%)	38 (92,7%)	32(86,5%)	0,583*
Idade	38,1 (14,3)	32,2 (12,3)	37,5 (10,5)	0,157 ⁿ
Tempo de internação	22,5 (7 - 38)	11 (7 - 31)	8 (5 - 19)	0,613 ⁿ
Duração da doença	8,5 (6 - 12)	7 (3 - 16)	7,5 (2 - 14)	0,325 ⁿ
SLEDAI 2K modificado	1 (1 - 2)	11 (9 -15)	12 (9 - 14)	0,000 ⁿ
Nefrite ativa	1 (2,7%)	24 (58,5%)	20 (54%)	0,000*
SLICC	1 (1 - 2)	1(0 - 2)	1 (0 - 2)	0,243 ⁿ
UTI	5 (19,2%)	11 (26,8%)	6 (16,2%)	0,499*
HAS	10 (38,5%)	12 (29,3%)	14 (37,8%)	0,651*
DRC	4 (15,4%)	7 (17,1%)	5 (13,5%)	0,948*
SAF	10 (38,5%)	8 (19,5%)	8 (25,0%)	0,183*
DM	1 (3,8%)	2 (4,9%)	2 (5,4%)	1,00*
PDN - dose diária	17 (6,8 - 30,0)	20 (12,5 - 40,0)	15 (1,2 - 30,0)	0,119 ⁿ
Metilprednisolona	3 (11,5 %)	8 (19,5%)	4 (10,8%)	0,517*
HQC	18 (69,2%)	28 (68,3%)	19 (51,4%)	0,217*
MTX	7 (26,9%)	4 (9,8%)	6(16,2%)	0,186*
MMF	5 (19,2%)	8 (19,5%)	6 (16,2%)	0,955*
AZA	8 (30,8%)	14 (34,1%)	7 (18,9%)	0,303*
CYC	2 (7,7 %)	7 (17,1%)	3 (8,1%)	0,449*
RTX	2 (7,7%)	3 (7,3%)	0	0,303*

Variáveis categóricas (Qui-Quadrado de Pearson) = valores absolutos (%). Variáveis numéricas (Kruskal-Wallis), sendo idade = Média em anos (desvio-padrão) e as demais variáveis = mediana (primeiro quartil, terceiro quartil). SLEDAI 2k Modificado - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index Modificado⁽²⁷⁾, SLICC - Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus⁽³⁷⁾, UTI – unidade de terapia intensiva, HAS – hipertensão arterial, DRC – doença renal crônica, SAF - síndrome do anticorpo antifosfolípide, DM – diabetes mellitus, PDN – prednisona, dose diária em mg, HCQ – hidroxiquina, MTX – metotrexato, MMF – micofenolato mofetil, AZA – azatioprina, CYC – ciclofosfamida, RTX – rituximabe, metilprednisolona – pacientes que receberam pulsoterapia com a medicação nos últimos três meses.

Tabela 2: Análise comparativa das características clínicas e laboratoriais apresentadas durante a internação de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico, de acordo com a causa da internação hospitalar.

Características	Grupo1 - Infecção (n = 26)	Grupo 2 - Infecção e Atividade da doença (n = 41)	Grupo 3 - Atividade da doença (n = 37)	Valor p
Febre	20 (76,9%)	34 (82,9%)	7 (18,9%)	0,000*
Taquipneia	12 (46,2%)	14 (34,1%)	2 (5,4%)	0,001*
Hipotensão	6 (23,1%)	7 (17,1%)	0	0,013*
Taquicardia	10 (38,5%)	21(51,2%)	9 (24,3%)	0,051*
PCR D1	56 (12 - 133)	26 (13 - 59)	15 (5 - 26)	0,002 [†]
PCR D3	27 (14 - 47)	15 (8 - 37)	8 (5 - 15)	0,005 [†]
Leucócitos D1	7945 (5035 - 17312)	5110 (2825 - 8095)	5590 (3520 - 6895)	0,006 [†]
Leucócitos D3	7615 (4482 - 1542)	6266 (3545 - 9080)	6990 (4530 - 8370)	0,227 [†]
Neutrófilos D1	6235 (3017 - 13702)	2930 (1390 - 6535)	3400 (2195 - 5515)	0,011 [†]
Neutrófilos D3	4140 (2975 - 8680)	3980 (2375 - 6690)	5020 (2958 - 7135)	0,402 [†]
Linfócitos D1	885 (522 - 1187)	920 (470 - 1290)	1200 (560 - 1725)	0,141 [†]
Linfócitos D3	770 (397 - 1510)	900 (435 - 1455)	780 (400 - 1885)	0,734 [†]
Hemoglobina D1	11 (9 - 12)	10 (8 - 12)	10 (9 -12)	0,379 [†]
Hemoglobina D3	10 (9 - 12)	10 (8 - 11)	10 (8 - 12)	0,604 [†]
Plaquetas D1	235 (134 - 307)	198 (114 - 321)	166 (102 - 229)	0,131 [†]
Plaquetas D3	199 (153 - 340)	231 (120 - 319)	175 (126 - 225)	0,157 [†]
Clearance Creatinina	113 (39 - 159)	96 (53 - 145)	98 (42 - 133)	0,804 [†]
RNL D1	7,9 (4,3 - 19,9)	4,0 (1,9 - 8,5)	3,1 (2,1 - 4,9)	0,005 [†]
RNL D3	4,6 (2,4 - 18,9)	4,4 (1,7 - 11,3)	5,8 (2,3 - 11,5)	0,587 [†]
RPL D1	270 (146 - 326)	227 (138 - 520)	134 (104 - 250)	0,025 [†]
RPL D3	201 (153 - 452)	296 (163 - 455)	188 (96 - 431)	0,271 [†]
C3	99 (71 - 125)	83 (44 - 98)	76 (40 - 92)	0,063 [†]
C4	24 (14 - 42)	12 (8 - 24)	11 (8 - 21)	0,030 [†]

Variáveis categóricas (Qui-Quadrado de Pearson) = número absoluto (%). Variáveis numéricas (Kruskal-Wallis) = mediana (primeiro quartil – terceiro quartil). PCR = proteína C reativa, mg/dl. Contagem celular (leucócitos, neutrófilos, linfócitos) = $\mu\text{g/L}$, Plaquetas = $10^3/\mu\text{g/L}$, hemoglobina = g/L. Clearance de creatinina = mg/dL. RNL = razão neutrófilo-linfócito, RPL = razão plaqueta-linfócito. D1 = primeiro dia de internação, D3 = terceiro dia de internação. C3 = fração do complemento C3, C4= fração do complemento C4.

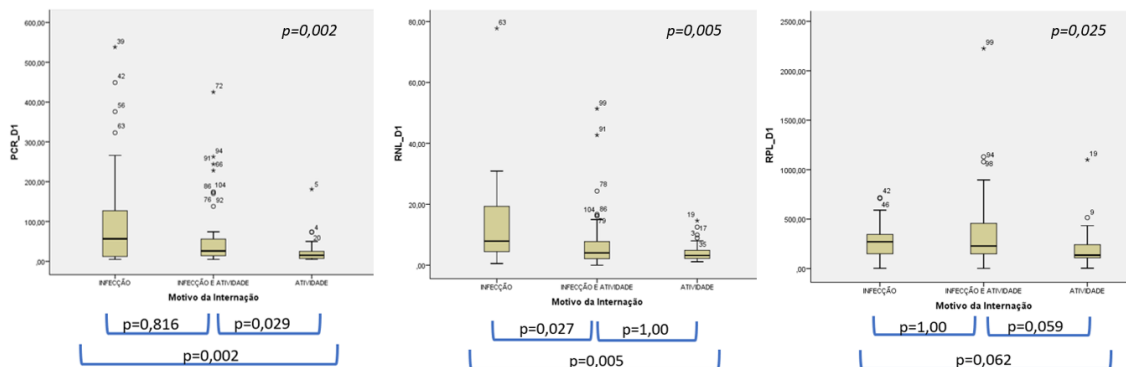


Figura 3: Boxplot - Comparação entre os grupos das variáveis PCR, RNL e RPL à admissão hospitalar. Análise de comparação pelo teste de Kruskal-Wallis com correção de Bonferroni.

A RNL apresentou correlação moderada com a RPL ($r = 0,549$, $p < 0,000$) e fraca com a PCR ($r = 0,274$, $p = 0,006$). Não houve correlação entre RPL e PCR. Quando avaliada por grupo, houve uma correlação forte entre a PCR e a RNL nos pacientes infectados ($r = 0,708$, $p < 0,000$) (Figura 4). Não houve correlação entre RNL e PCR no grupo de pacientes infectados e com atividade ($r = 0,091$, $p = 0,572$) e naqueles com somente atividade da doença ($r = 0,071$, $p = 0,969$).

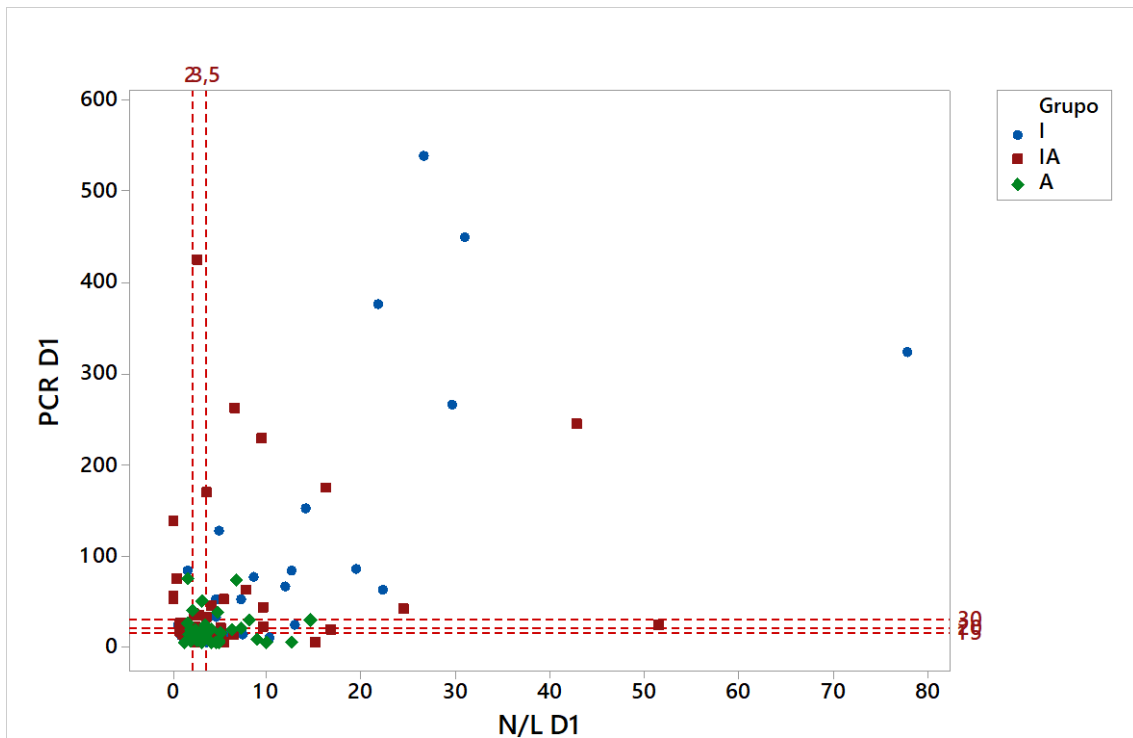


Figura 4: Gráfico de Dispersão – análise de correlação de Spearman entre as variáveis razão neutrófilo-linfócito (RNL) e proteína C reativa (PCR) de 104 pacientes no primeiro dia de internação.

Legenda: I = grupo infectado; IA = grupo com infecção e doença em atividade; A = grupo de pacientes com doença em atividade na ausência de infecção.

Na análise de Regressão Logística dos 78 pacientes com LES (grupo com infecção e atividade versus grupo com atividade) as variáveis taquipneia, febre e RPL foram independentemente associadas com infecção (Tabela 3). No segundo modelo, em que foram incluídos os 63 pacientes com LES (grupo com infecção versus grupo com atividade), as variáveis leucócito total, febre e taquipneia apresentaram associação com infecção (Tabela 4).

Tabela 3: Análise de Regressão Logística Nominal considerando infecção como variável dependente em 78 pacientes com LES (grupo com infecção e atividade versus grupo com atividade).

Variáveis independentes	Razão de Chances	Intervalo Confiança	Valor p
PCR	1,03	0,99 - 1,05	0,119
Leucócito Total	1,00	1,00 - 1,00	0,971
RPL	1,00	1,00 - 1,01	0,062
Febre	16,67	4,56 - 60,97	0,000
Taquipneia	7,92	1,32 - 47,64	0,024

Nota: Teste de qualidade de ajuste de Deviance ($p = 0,993$).

Legenda: PCR = proteína C reativa; RPL = razão plaqueta-linfócito.

Tabela 4: Análise de Regressão Logística Nominal considerando infecção como variável dependente em 63 pacientes com LES (grupo com infecção versus grupo com atividade).

Variáveis independentes	Razão de Chances	Intervalo Confiança	Valor p
PCR	1,02	1,01 - 1,05	0,105
Leucócito Total	1,00	1,00 - 1,00	0,041
RPL	1,00	1,00 - 1,00	0,180
Febre	9,93	2,28 - 43,31	0,002
Taquipneia	13,26	2,08 - 84,61	0,006

Nota: Teste de qualidade de ajuste de Deviance ($p = 0,993$).

Legenda: PCR = proteína C reativa; RPL = razão plaqueta-linfócito.

3.3 Infecção e atividade de doença

Os pacientes dos três grupos foram classificados em infectados e não infectados para realização dos testes de acurácia (Tabela 5). Não houve diferença em relação à média de idade, sexo, duração da doença, comorbidades, medicações em uso, tempo de internação ou necessidade de tratamento na UTI.

Os pacientes infectados apresentaram maior frequência de febre, taquicardia, taquipneia e hipotensão à admissão hospitalar. A mediana dos valores da PCR, RNL e RPL à admissão hospitalar foi mais alta no grupo de pacientes com infecção. Não houve diferença significativa na contagem global de leucócitos entre os pacientes com e sem infecção. O número de plaquetas foi menor e de linfócitos maior no grupo de pacientes sem infecção. Os pacientes com cultura positiva apresentaram mediana mais alta da PCR [69 (21,9 - 168,5) vs 24 (13 - 52), $p < 0,022$].

Tabela 5: Análise comparativa das características demográficas, clínicas, laboratoriais e terapêuticas de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico com e sem infecção no período da internação hospitalar.

Características Clínicas	Não Infectados (n = 37)	Infectados (n = 67)	Valor p
Sledai 2K modificado	12 (9 - 14)	8 (1 - 13)	0,003 ^{''}
Febre	7 (18,9%)	54 (80,5%)	0,000*
Taquicardia	9 (24,3%)	31 (46,3%)	0,028*
Taquipnéia	2 (5,4%)	26 (38,8%)	0,000*
Hipotensão	0	13 (19,4%)	0,043*
PCR D1 (mg/l)	15 (7 - 26)	35 (13 - 84)	0,001 ^{''}
Leucócito D1 µg/l	5590 (3520 - 6895)	6550 (3700-10130)	0,261 ^{''}
Neutrófilo D1 µg/l	3400 (2195 - 5515)	4780 (1840 - 8130)	0,380 ^{''}
Linfócito D1 µg/l	1200 (560 - 1720)	895 (500 - 1240)	0,049 ^{''}
Plaquetas D1 10 ³ / µg/l	166 (102 - 229)	221 (116 - 307)	0,046 ^{''}
RNL D1	3,1 (2,1 - 4,9)	5,0 (2,3 - 12,6)	0,050 ^{''}
RPL D1	134 (104 - 250)	256 (148 - 427)	0,007 ^{''}
C3	76 (40 - 92)	90 (61 - 104)	0,087 ^{''}
C4	11 (8 - 21)	15 (8 - 33)	0,262 ^{''}

Variáveis categóricas (Qui-Quadrado de Pearson) = número absoluto (%). Variáveis numéricas (Mann-Whitney) = mediana (primeiro quartil - terceiro quartil). SLEDAI 2k Modificado - *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* Modificado⁽²⁷⁾, PCR = proteína C reativa, mg/dl. Contagem celular (leucócitos, neutrófilos, linfócitos) = µg/L, Plaquetas = 10³/µg/L, hemoglobina = g/L. Clearance de creatinina = mg/dL. RNL = razão neutrófilo-linfócito, RPL = razão plaqueta-linfócito. D1 = primeiro dia de internação, C3 = fração do complemento C3, C4 = fração do complemento C4.

A análise da curva ROC das variáveis PCR, RNL e RPL à admissão (D1), demonstrou melhor desempenho da variável PCR (AUC = 0,705, IC 95% 0,603 - 0,807, p = 0,01) para diferenciar entre infecção e atividade de doença, a RPL (AUC = 0,664, IC 95% 0,554 - 0,773, p = 0,007) apresentou um valor intermediário, enquanto a RNL (AUC = 0,610, IC 95% 0,502 - 0,708, p = 0,072) apresentou a menor área sob a curva (Figura 5).

Nesta amostra, o valor do PCR de 20 mg/l apresentou sensibilidade (S) de 67%, especificidade (E) de 67%, valor preditivo positivo (VPP) de 78% e valor preditivo negativo (VPN) de 53% para a predição de infecção à admissão hospitalar. A RNL de 3,5 apresentou S de 65%, E de 58%, VPP de 73% e VPN de 48%, e a RPL, com o ponto de corte de 151,4 apresentou S de 71%, E de 53%, VPP de 73% e VPN de 51%.

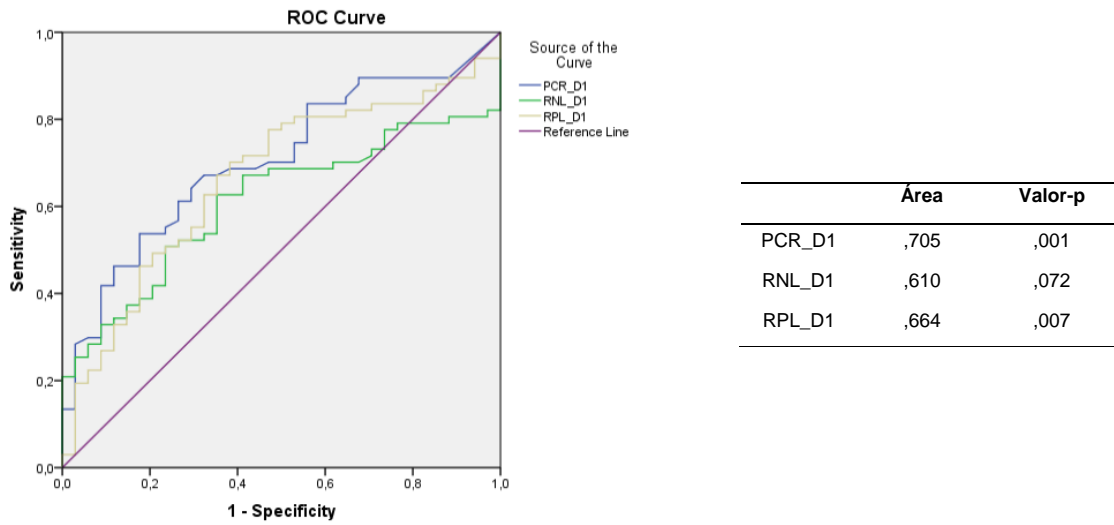


Figura 5: Curva ROC dos valores de PCR, RNL e RPL como preditores de infecção à admissão hospitalar de pacientes com LES.

Com base nas análises estatísticas realizadas com a população do estudo, um fluxograma foi construído com o objetivo de facilitar o diagnóstico de infecção utilizando a combinação de variáveis clínicas e laboratoriais que apresentaram associação com o diagnóstico de infecção no LES (Figura 6).

O fluxograma desenvolvido apresentou S de 86,6% e E de 81% para o diagnóstico de infecção nesta amostra de pacientes com LES. Nessa análise 6,7% dos resultados foram falso positivo e 8,6% falso negativo.

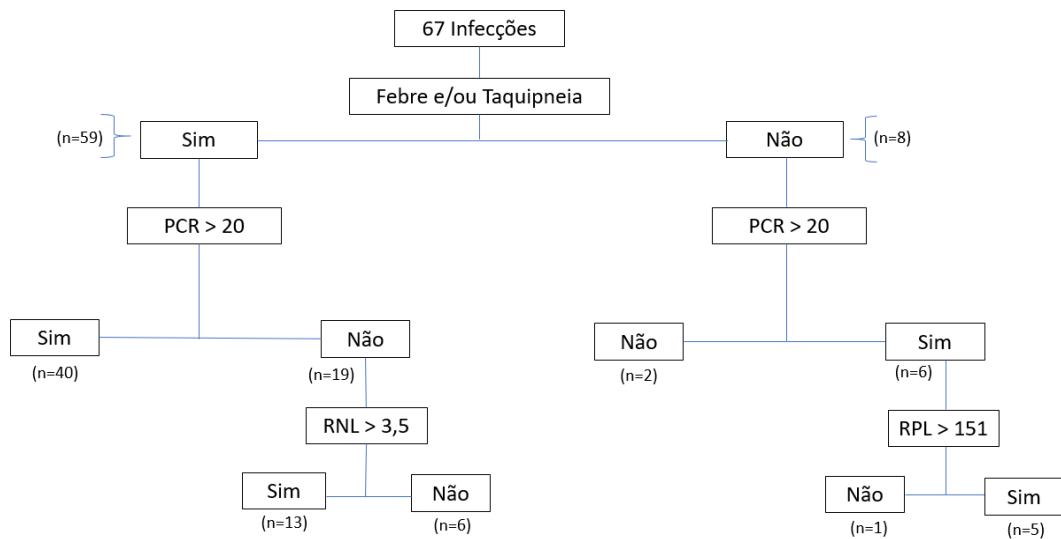


Figura 6: Fluxograma para diagnóstico de infecção nos pacientes com LES.

4. DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou marcadores de infecção em uma população específica de pacientes com LES, internados em um hospital de referência por complicação infecciosa, atividade de doença ou ambos. As variáveis clínicas febre e taquipneia tiveram forte associação com infecção, independente da presença de atividade da doença. Os valores dos marcadores de infecção avaliados tiveram significativa variação de acordo com o motivo da internação. A mediana da PCR, RNL, RPL e dos leucócitos totais foi mais alta nos pacientes infectados, intermediária no grupo misto e menor no grupo de pacientes com atividade da doença. Neste estudo, em concordância com estudo prévio⁽²²⁾, a PCR apresentou melhor desempenho para predição de infecção que a RNL e a RPL.

Os valores dos marcadores de infecção foram mais baixos nos pacientes com infecção e atividade de doença comparado com pacientes com infecção com baixa ou sem atividade de doença, apesar de somente a mediana da RNL ter sido significativamente diferente entre os grupos. O resultado encontrado demonstra a dificuldade do diagnóstico de infecção neste grupo de pacientes, que, muitas vezes, resulta em abordagem terapêutica tardia e pior prognóstico. Neste contexto, merece destaque a RPL, que apresentou associação com infecção quando avaliada neste grupo de pacientes com infecção e atividade de doença. Nestes pacientes a cada variação de uma unidade da RPL, aumenta-se uma vez a chance de infecção. Firooz e colaboradores também descreveram valores intermediários da PCR no grupo de pacientes com LES com infecção e atividade de doença⁽¹⁰⁾. Algumas hipóteses foram descritas para explicar os valores mais baixos do PCR nos processos inflamatórios desencadeados pela atividade da doença, como a presença de anticorpos anti-PCR⁽³⁸⁾, alterações genéticas adquiridas e produção deficiente de IL-6 ou baixa resposta ao estímulo desta citocina^(39,40). Estudos mostraram discordância entre níveis de IL-6 e PCR nos pacientes com LES⁽⁴¹⁾, assim como das proteínas de fase aguda, fibrinogênio e amiloide⁽⁴²⁾, também dependentes de IL-6. Gabay e colaboradores sugeriram que os receptores de IL-6 nos hepatócitos possivelmente seriam regulados negativamente nos pacientes com LES com atividade da doença, o que pode justificar a menor resposta à infecção nestes pacientes⁽⁴¹⁾. Em relação as razões RNL e RPL, os valores intermediários no grupo misto precisam ser melhor estudados.

Os resultados da análise multivariada ressaltam o valor das manifestações clínicas no diagnóstico de infecção. As variáveis taquipneia e febre foram independentemente associadas com infecção com razão de chances de 13,2 e 9,9, respectivamente. Em 2017, Kim e colaboradores também observaram maior frequência de febre nos pacientes infectados (90%), quando comparado com aqueles com atividade de doença (35%)⁽²²⁾.

No estudo de Kim e colaboradores⁽²²⁾, em concordância com o estudo em questão, os valores da PCR (4,42 versus 0,10, $p < 0,001$), RNL (14,2 versus 3,3, $p < 0,001$) e RPL (357,7 versus 231,7, $p = 0,012$) foram mais altos no grupo de pacientes infectados comparado com pacientes com atividade da doença. Porém, o desempenho das variáveis PCR (AUC 0,942, IC 95% 0,897 - 0,987, S 93% e E 91%) e RNL (AUC 0,872, IC 95% 0,809 - 0,936, S 75% e E 90%) como preditoras de infecção foi superior ao encontrado no presente estudo, com exceção da RPL, que apresentou acurácia semelhante nos dois estudos. A grande diferença na acurácia encontrada da PCR e da RNL talvez seja justificada pela maior atividade da doença nos pacientes do presente estudo (mediana do SLEDAI de 8) comparada com o estudo de Kim e colaboradores⁽²²⁾, no qual a mediana do SLEDAI foi de 4. Portanto, o grupo de pacientes infectados do estudo em questão apresentava maior atividade da doença, e como discutido previamente, estes pacientes tendem a apresentar valores mais baixos da PCR e da RNL.

No presente estudo a PCR teve melhor desempenho para prever infecção que a RNL e a RPL. Em diversos estudos a PCR demonstrou melhor desempenho que diferentes biomarcadores como a PCT⁽⁴³⁾, VHS⁽¹¹⁾, RNL⁽²²⁾ e RPL⁽²²⁾ para diferenciar infecção de atividade de doença. Com a meta de identificar novos marcadores esses estudos concluíram que a PCR, marcador inflamatório tradicional e de baixo custo, até o momento, é o melhor parâmetro laboratorial disponível para diferenciação entre infecção e atividade nos pacientes com LES.

Entretanto, o presente estudo, em concordância com Ospina e colaboradores, chama atenção para o fato de que para aprimorar o diagnóstico de infecção em pacientes com LES, mais que um novo marcador, é necessário estudar a combinação de diversos exames laboratoriais com dados clínicos⁽⁴⁴⁾. Considerando a fisiopatologia complexa do LES, dificilmente um marcador de forma isolada agregará elevada

sensibilidade e especificidade com acessibilidade e baixo custo. Seguindo tal premissa, neste estudo, avaliou-se o uso combinado de manifestações clínicas (presença de febre e/ou taquipneia) com a PCR, RNL e RPL. Partindo-se da primeira pergunta “o paciente apresentou febre e/ou taquipneia?”, os pacientes foram em seguida divididos pela PCR. A avaliação mostrou que a maior parte dos pacientes infectados apresentou febre e/ou taquipneia e PCR acima de 20 mg/dL (60%). A RNL mostrou-se útil para identificar infecção no grupo de pacientes com manifestações clínicas como febre e/ou taquipneia, mas com PCR baixo. No grupo de pacientes sem manifestações clínicas (ausência de febre e/ou taquipneia) e com valores mais altos do PCR (acima de 20), a RPL foi efetiva para identificar os pacientes infectados. Em síntese, a RNL e RPL contribuíram para diferenciar infecção de atividade de doença nos pacientes com somente uma manifestação sugestiva de infecção, clínica ou laboratorial (PCR). O fluxograma proposto apresentou S de 86,6% e E de 81%, com falso positivo de 6,7% e falso negativo de 8,6%, sendo seu desempenho superior à dos marcadores avaliados individualmente.

As principais limitações deste estudo são aquelas inerentes ao desenho, com análise retrospectiva, unicêntrico e com risco de viés de seleção, pois o SLEDAI foi calculado baseado nas informações descritas no prontuário. O grande diferencial é a inclusão de um grupo de pacientes com infecção e atividade, que geralmente é excluído de estudos que avaliam a acurácia de marcadores de infecção em pacientes com LES. A inclusão no mesmo grupo de pacientes com diferentes graus de atividade inflamatória interfere nos valores dos marcadores e pode comprometer a análise final. Outro grande mérito do estudo é demonstrar que a avaliação clínica detalhada, somada aos marcadores de uso rotineiro apresentam bom desempenho para diferenciar entre infecção e atividade da doença e propõe um fluxograma de fácil execução e baixo custo. Todavia, estudos com amostras maiores e prospectivos serão necessários para validar o uso deste fluxograma na prática clínica.

5. CONCLUSÃO

As razões estudadas, RNL e RPL, apresentaram desempenho inferior a PCR para o diagnóstico de infecção nos pacientes com LES. No entanto, o uso combinado das variáveis clínicas e laboratoriais conforme fluxograma proposto, apresentou boa acurácia para diferir infecção de atividade inflamatória da doença, com potencial para

uso futuro na prática clínica, considerando o baixo custo e acessibilidade. Ao aprimorar o diagnóstico diferencial entre infecção e atividade da doença, espera-se que o tratamento ocorra de forma mais precoce e direcionada, reduzindo o tempo de internação hospitalar, custos em saúde e a morbimortalidade da doença⁽²³⁾.

REFERÊNCIAS

1. Gladman DD, Hussain F, Ibanez D, Urowitz MB, et al. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2002;11(4):234-9.
2. Tektonidou MG, Wang Z, Dasgupta A, Ward MM, et al. Burden of Serious infections in adults with systemic lupus erythematosus: A National Population-Based Study, 1996-2011. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(8):1078-85.
3. Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998;24(2):423-56.
4. Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Avina-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(4):608-16.
5. Kamen DL. How can we reduce the risk of serious infection for patients with systemic lupus erythematosus? *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):129.
6. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus*. 2013;22(12):1286-94.
7. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martinez-Berriotxo A, et al. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R109.
8. Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A, Brito-Zerón P, et al. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus*. 2008;17(4):281-8.
9. Caza T, Oaks Z, Perl A. Interplay of infections, autoimmunity, and immunosuppression in systemic lupus erythematosus. *Int Rev Immunol*. 2014;33(4):330-63.
10. Firooz N, Albert DA, Wallace DJ, Ishimori M, et al. High-sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(6):588-97.
11. Littlejohn E, Marder W, Lewis E, Francis S, et al. The ratio of erythrocyte sedimentation rate to C-reactive protein is useful in distinguishing infection from flare in systemic lupus erythematosus patients presenting with fever. *Lupus*. 2018;27(7):1123-9.
12. Ospina FE, Echeverri A, Zambrano D, Suso JP, et al. Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2016.
13. Liu LN, Wang P, Guan SY, Li XM, et al. Comparison of plasma/serum levels of procalcitonin between infection and febrile disease flare in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2017;37(12):1991-8.
14. Hammad M, Shehata OZ, Abdel-Latif SM, El-Din AMM, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in Behcet's disease: which and when to use? *Clin Rheumatol*. 2018;37(10):2811-7.

15. Balkarli A, Kucuk A, Babur H, Erbasan F, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and mean platelet volume in Behcet's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(14):3045-50.
16. Kim DS, Shin D, Lee MS, Kim HJ, et al. Assessments of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *J Dermatol*. 2016;43(3):305-10.
17. Mercan R, Bitik B, Tufan A, Bozbulut UB, et al. The Association Between Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(5):597-601.
18. Pan L, Du J, Li T, Liao H, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with disease activity in patients with Takayasu's arteritis: a case-control study. *BMJ Open*. 2017;7(4):e014451.
19. Park HJ, Jung SM, Song JJ, Park YB, et al. Platelet to lymphocyte ratio is associated with the current activity of ANCA-associated vasculitis at diagnosis: a retrospective monocentric study. *Rheumatol Int*. 2018;38(10):1865-71.
20. Wu Y, Chen Y, Yang X, Chen L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol*. 2016;36:94-9.
21. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Mod Rheumatol*. 2016;26(3):372-6.
22. Kim HA, Jung JY, Suh CH. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a biomarker for diagnosing infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2017;36(11):2479-85.
23. Han BK, Bhatia R, Traisak P, Hunter K, et al. Clinical presentations and outcomes of systemic lupus erythematosus patients with infection admitted to the intensive care unit. *Lupus*. 2013;22(7):690-6.
24. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
25. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86.
26. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017;151 Suppl 1:S43-s7.
27. Uribe AG, Vila LM, McGwin G, Jr., Sanchez ML, et al. 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*. 2004;31(10):1934-40.
28. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288-91.
29. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(5):685-708.
30. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309-32.
31. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14(1):R15.

32. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45(3):486-552.
33. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S13-s27.
34. Turner JR, Viera AJ, Shimbo D. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice: a review. *Am J Med*. 2015;128(1):14-20.
35. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.
36. Abbiss H, Maker GL, Trengove RD. Metabolomics Approaches for the Diagnosis and Understanding of Kidney Diseases. *Metabolites*. 2019;9(2).
37. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. *J Rheumatol*. 2000;27(2):373-6.
38. Sjöwall C, Wetterö J. Pathogenic implications for autoantibodies against C-reactive protein and other acute phase proteins. *Clin Chim Acta*. 2007;378(1-2):13-23.
39. Peterson E, Robertson AD, Emlen W. Serum and urinary interleukin-6 in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1996;5(6):571-5.
40. Swaak AJ, van Rooyen A, Aarden LA. Interleukin-6 (IL-6) and acute phase proteins in the disease course of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 1989;8(6):263-8.
41. Gabay C, Roux-Lombard P, de Moerloose P, Dayer JM, et al. Absence of correlation between interleukin 6 and C-reactive protein blood levels in systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1993;20(5):815-21.
42. Nijsten MW, de Groot ER, ten Duis HJ, Klasen HJ, et al. Serum levels of interleukin-6 and acute phase responses. *Lancet*. 2. England1987. p. 921.
43. El-Serougy E, Zayed HS, Ibrahim NM, Maged LA, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of infection in systemic lupus erythematosus: the controversy continues. *Lupus*. 2019 Oct;28(11):1329-1336.
44. Ospina FE, Echeverri A, Zambrano D, Suso JP, et al. Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(suppl_1):i46-i54.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico de infecção representa sempre um grande desafio para os profissionais que cuidam dos pacientes com LES hospitalizados. Nesse estudo concluiu-se que os marcadores clínicos, febre e taquipneia, apresentam forte associação com infecção, assim como a PCR se mostrou o marcador laboratorial com melhor desempenho. Apesar das razões RNL e RPL terem apresentado acurácia inferior a PCR para o diagnóstico de infecção em pacientes com LES, o uso associado de variáveis clínicas e laboratoriais mostrou-se útil nesta amostra de pacientes.

Este projeto faz parte de uma linha de pesquisa “Lupus Eritematoso Sistêmico: aspectos hematológicos e imunológicos” (CAAE: 01928412.8.0000.5149), que possui quatro publicações e possibilitou a conclusão de três dissertações de mestrado e duas teses de doutorado.

Entretanto, é importante discutir as limitações do estudo. Trata-se de um estudo retrospectivo, que incluiu pacientes com uma doença pouco prevalente na população geral e, portanto, resultou em uma amostra pequena. Apesar da análise dos dados clínicos ter sido realizada de forma padronizada, há riscos de viés de registro. Existe também risco de viés de seleção já que o SLEDAI, instrumento de avaliação global utilizado para classificar os pacientes de acordo com atividade inflamatória da doença, possui falhas como, por exemplo, pontuar de forma semelhante diferentes níveis de plaquetopenia ou de hemólise, que podem refletir atividade leve ou grave da doença.

Em relação as perspectivas do estudo, está programado a execução da segunda fase do projeto em questão, que avaliará de forma prospectiva, os pacientes com LES internados com quadro febril a esclarecer. Os marcadores laboratoriais que serão estudados ainda não foram definidos. Pretende-se além de avaliar novos marcadores, continuar estudando a PCR e as razões RNL e RPL neste grupo de pacientes. Além disso, a equipe do estudo tem a proposta de comparar o uso do fluxograma para diagnóstico proposto com a avaliação clínica de rotina já realizada pelo especialista e assim verificar se o modelo, reduziu os erros diagnósticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, *et al.* First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1549-57.
2. Siripaitoon B, Lertwises S, Uea-Areewongsa P, Khwannimit B, *et al.* A study of Thai patients with systemic lupus erythematosus in the medical intensive care unit: epidemiology and predictors of mortality. *Lupus.* 2015;24(1):98-106.
3. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun.* 2014;48-49:10-3.
4. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, *et al.* The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(11):1945-61.
5. Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus.* 2002;11(8):528-32.
6. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, *et al.* Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol.* 2004;31(3):594-7.
7. Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(10):675-80.
8. La Paglia GMC, Leone MC, Lepri G, Vagelli R, *et al.* One year in review 2017: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(4):551-61.
9. Nikpour M, Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD, *et al.* Frequency and determinants of flare and persistently active disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1152-8.
10. Rao V, Gordon C. Advances in the assessment of lupus disease activity and damage. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(5):510-9.
11. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
12. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, *et al.* Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86.
13. Romero-Diaz J, Isenberg D, Ramsey-Goldman R. Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11:S37-46.
14. Gladman DD. Indicators of disease activity, prognosis, and treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 1994;6(5):487-92.
15. Symmons DP, Coppock JS, Bacon PA, Bresnihan B, *et al.* Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). *Q J Med.* 1988;69(259):927-37.

16. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, *et al.* BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(7):902-6.
17. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, *et al.* Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol*. 1992;10(5):541-7.
18. Bae SC, Koh HK, Chang DK, Kim MH, *et al.* Reliability and validity of systemic lupus activity measure-revised (SLAM-R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10(6):405-9.
19. Petri M, Hellmann D, Hochberg M. Validity and reliability of lupus activity measures in the routine clinic setting. *J Rheumatol*. 1992;19(1):53-9.
20. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288-91.
21. Uribe AG, Vila LM, McGwin G, Jr., Sanchez ML, *et al.* 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*. 2004;31(10):1934-40.
22. Yee CS, Farewell VT, Isenberg DA, Griffiths B, *et al.* The use of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 to define active disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(5):982-8.
23. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, *et al.* Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992;35(6):630-40.
24. Ward MM, Marx AS, Barry NN. Comparison of the validity and sensitivity to change of 5 activity indices in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2000;27(3):664-70.
25. Souza DC, Santo AH, Sato EI. Mortality profile related to systemic lupus erythematosus: a multiple cause-of-death analysis. *J Rheumatol*. 2012;39(3):496-503.
26. Fors Nieves CE, Izmirly PM. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: an Updated Review. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(4):21.
27. Rubin LA, Urowitz MB, Gladman DD. Mortality in systemic lupus erythematosus: the bimodal pattern revisited. *Q J Med*. 1985;55(216):87-98.
28. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, *et al.* Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2550-7.
29. Thomas G, Mancini J, Jourde-Chiche N, Sarlon G, *et al.* Mortality associated with systemic lupus erythematosus in France assessed by multiple-cause-of-death analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2503-11.
30. Tikly M, Navarra SV. Lupus in the developing world--is it any different? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(4):643-55.
31. Telles RW, Lanna CC, Souza FL, Rodrigues LA, *et al.* Causes and predictors of death in Brazilian lupus patients. *Rheumatol Int*. 2013;33(2):467-73.
32. Kamen DL. How can we reduce the risk of serious infection for patients with systemic lupus erythematosus? *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):129.

33. Sciascia S, Cuadrado MJ, Karim MY. Management of infection in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(3):377-89.
34. Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24(2):423-56.
35. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martinez-Berriotxo A, *et al.* Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R109.
36. Gladman DD, Hussain F, Ibanez D, Urowitz MB, *et al.* The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2002;11(4):234-9.
37. Firooz N, Albert DA, Wallace DJ, Ishimori M, *et al.* High-sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20(6):588-97.
38. Caza T, Oaks Z, Perl A. Interplay of infections, autoimmunity, and immunosuppression in systemic lupus erythematosus. *Int Rev Immunol.* 2014;33(4):330-63.
39. Han BK, Bhatia R, Traisak P, Hunter K, *et al.* Clinical presentations and outcomes of systemic lupus erythematosus patients with infection admitted to the intensive care unit. *Lupus.* 2013;22(7):690-6.
40. Littlejohn E, Marder W, Lewis E, Francis S, *et al.* The ratio of erythrocyte sedimentation rate to C-reactive protein is useful in distinguishing infection from flare in systemic lupus erythematosus patients presenting with fever. *Lupus.* 2018;27(7):1123-9.
41. Sciascia S, Ceberio L, Garcia-Fernandez C, Roccatello D, *et al.* Systemic lupus erythematosus and infections: clinical importance of conventional and upcoming biomarkers. *Autoimmun Rev.* 2012;12(2):157-63.
42. Beca S, Rodriguez-Pinto I, Alba MA, Cervera R, *et al.* Development and validation of a risk calculator to differentiate flares from infections in systemic lupus erythematosus patients with fever. *Autoimmun Rev.* 2015;14(7):586-93.
43. Dima A, Opris D, Jurcut C, Baicus C, *et al.* Is there still a place for erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in systemic lupus erythematosus? *Lupus.* 2016;25(11):1173-9.
44. Sjöwall C, Wetterö J. Pathogenic implications for autoantibodies against C-reactive protein and other acute phase proteins. *Clin Chim Acta.* 2007;378(1-2):13-23.
45. Peterson E, Robertson AD, Emlen W. Serum and urinary interleukin-6 in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1996;5(6):571-5.
46. Swaak AJ, van Rooyen A, Aarden LA. Interleukin-6 (IL-6) and acute phase proteins in the disease course of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 1989;8(6):263-8.
47. Gabay C, Roux-Lombard P, de Moerloose P, Dayer JM, *et al.* Absence of correlation between interleukin 6 and C-reactive protein blood levels in systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1993;20(5):815-21.
48. Nijsten MW, de Groot ER, ten Duis HJ, Klasen HJ, *et al.* Serum levels of interleukin-6 and acute phase responses. *Lancet.* 2. England 1987. p. 921.
49. Moutsopoulos HM, Mavridis AK, Acritidis NC, Avgerinos PC, *et al.* High C-reactive protein response in lupus polyarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1983;1(1):53-5.

50. Spronk PE, ter Borg EJ, Kallenberg CG. Patients with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy: a clinical subset with an increased C reactive protein response? *Ann Rheum Dis*. 1992;51(3):358-61.
51. Quintana G, Medina YF, Rojas C, Fernandez A, *et al*. The use of procalcitonin determinations in evaluation of systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2008;14(3):138-42.
52. Lanoix JP, Bourgeois AM, Schmidt J, Desblache J, *et al*. Serum procalcitonin does not differentiate between infection and disease flare in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(2):125-30.
53. Serio I, Arnaud L, Mathian A, Hausfater P, *et al*. Can procalcitonin be used to distinguish between disease flare and infection in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2014;33(9):1209-15.
54. Liu LN, Wang P, Guan SY, Li XM, *et al*. Comparison of plasma/serum levels of procalcitonin between infection and febrile disease flare in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2017;37(12):1991-8.
55. Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, Jeon K, *et al*. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *Am J Emerg Med*. 2017;35(2):234-9.
56. Goutham-Reddy K, Jagadesh M, Ranjan Shetty K, Devasia T. Association of serum platelet-lymphocyte ratio (PLR), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), non-HDL cholesterol levels with severity of acute coronary syndrome. *J Assoc Physicians India*. 2016;64(1):80.
57. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(5):573-7.
58. Faria SS, Fernandes PC, Jr., Silva MJ, Lima VC, *et al*. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience*. 2016;10:702.
59. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.
60. Duksal F, Alaygut D, Guven AS, Ekici M, *et al*. Neutrophil-lymphocyte ratio in children with familial Mediterranean fever: Original article. *Eur J Rheumatol*. 2015;2(1):20-3.
61. Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, Darcin T, *et al*. Can neutrophil-lymphocyte ratio be independent risk factor for predicting acute kidney injury in patients with severe sepsis? *Ren Fail*. 2015;37(2):225-9.
62. Caputo D, Caricato M, Coppola A, La Vaccara V, *et al*. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and Derived Neutrophil to Lymphocyte Ratio (d-NLR) Predict Non-Responders and Postoperative Complications in Patients Undergoing Radical Surgery After Neo-Adjuvant Radio-Chemotherapy for Rectal Adenocarcinoma. *Cancer Invest*. 2016:1-12.
63. Balkarli A, Kucuk A, Babur H, Erbasan F, *et al*. Neutrophil/lymphocyte ratio and mean platelet volume in Behcet's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(14):3045-50.
64. Ertem AG, Yayla C, Acar B, Kirbas O, *et al*. Relation between lymphocyte to monocyte ratio and short-term mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Clin Respir J*. 2016.
65. Xiao Y, Xie Z, Shao Z, Chen W, *et al*. Neutrophil and lymphocyte counts at diagnosis are associated with overall survival of pancreatic cancer: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):e5024.

66. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, *et al.* Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(7):1204-12.
67. Li MX, Liu XM, Zhang XF, Zhang JF, *et al.* Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2014;134(10):2403-13.
68. Dong CH, Wang ZM, Chen SY. Neutrophil to lymphocyte ratio predict mortality and major adverse cardiac events in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem.* 2018;52:131-6.
69. Zhang HB, Chen J, Lan QF, Ma XJ, *et al.* Diagnostic values of red cell distribution width, platelet distribution width and neutrophil-lymphocyte count ratio for sepsis. *Exp Ther Med.* 2016;12(4):2215-9.
70. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, *et al.* A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336(4):243-50.
71. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, *et al.* Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58(5):377-82.
72. Cataudella E, Giraffa CM, Di Marca S, Pulvirenti A, *et al.* Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker Predicting Prognosis in Elderly Adults with Community-Acquired Pneumonia. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(8):1796-801.
73. Li L, Xia Y, Chen C, Cheng P, *et al.* Neutrophil-lymphocyte ratio in systemic lupus erythematosus disease: a retrospective study. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(7):11026-31.
74. Ozturk K, Ekinçi Z. Is neutrophil-to-lymphocyte ratio valid to predict organ involvement in Henoch-Schonlein purpura? *Rheumatol Int.* 36. Germany2016. p. 1147-8.
75. Oehadian A, Suryadinata H, Dewi S, Pramudyo R, *et al.* The role of neutrophil lymphocyte count ratio as an inflammatory marker in systemic lupus erythematosus. *Acta Med Indones.* 2013;45(3):170-4.
76. Wu Y, Chen Y, Yang X, Chen L, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol.* 2016;36:94-9.
77. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Mod Rheumatol.* 2016;26(3):372-6.
78. Ayna AB, Ermurat S, Coskun BN, Harman H, *et al.* Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume as Inflammatory Indicators in Systemic Lupus Erythematosus Nephritis. *Arch Rheumatol.* 2017;32(1):21-5.
79. Park HJ, Jung SM, Song JJ, Park YB, *et al.* Platelet to lymphocyte ratio is associated with the current activity of ANCA-associated vasculitis at diagnosis: a retrospective monocentric study. *Rheumatol Int.* 2018;38(10):1865-71.
80. Lee YH, Song GG, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume and platelet-to-lymphocyte ratio in Behcet's disease and their correlation with disease activity: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2018.
81. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, *et al.* Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia

- better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care*. 2010;14(5):R192.
82. Soliman WM, Sherif NM, Ghanima IM, El-Badawy MA, *et al*. Neutrophil to Lymphocyte and Platelet to Lymphocyte Ratios in Systemic Lupus Erythematosus: Relation With Disease Activity and Lupus Nephritis. *Reumatol Clin*. 2018.
 83. Uslu AU, Kucuk A, Sahin A, Ugan Y, *et al*. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(7):731-5.
 84. Pan L, Du J, Li T, Liao H, *et al*. Platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with disease activity in patients with Takayasu's arteritis: a case-control study. *BMJ Open*. 2017;7(4):e014451.
 85. Kim HA, Jung JY, Suh CH, *et al*. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a biomarker for diagnosing infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2017;36(11):2479-85.
 86. Yu J, Zeng T, Wu Y, Tian Y, *et al*. Neutrophil-to-C3 ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Lab Anal*. 2018:e22633.
 87. Ospina FE, Echeverri A, Zambrano D, Suso JP, *et al*. Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(suppl_1):i46-i54.
 88. Dimoula A, Pradier O, Kassenger Z, Dalcomune D, *et al*. Serial determinations of neutrophil CD64 expression for the diagnosis and monitoring of sepsis in critically ill patients. *Clin Infect Dis*. 2014;58(6):820-9.
 89. Hussein OA, El-Toukhy MA, El-Rahman HS, *et al*. Neutrophil CD64 expression in inflammatory autoimmune diseases: its value in distinguishing infection from disease flare. *Immunol Invest*. 2010;39(7):699-712.
 90. Echeverri A, Naranjo-Escobar J, Posso-Osorio I, Aguirre-Valencia D, *et al*. Neutrophil CD64 expression, procalcitonin and presepsin are useful to differentiate infections from flares in SLE patients with SIRS. *Lupus*. 2018;27(7):1130-9.
 91. Nahm CH, Choi JW, Lee J. Delta neutrophil index in automated immature granulocyte counts for assessing disease severity of patients with sepsis. *Ann Clin Lab Sci*. 2008;38(3):241-6.
 92. Pyo JY, Park JS, Park YB, Lee SK, *et al*. Delta neutrophil index as a marker for differential diagnosis between flare and infection in febrile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2013;22(11):1102-9.
 93. Ospina FE, Echeverri A, Zambrano D, Suso JP, *et al*. Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2016.
 94. Lee JW, Park DJ, Kang JH, Choi SE, *et al*. The rate of and risk factors for frequent hospitalization in systemic lupus erythematosus: results from the Korean lupus network registry. *Lupus*. 2016.
 95. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, *et al*. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45(3):486-552.
 96. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14(1):R15.

97. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309-32.
98. Masajtis-Zagajewska A, Nowicki M. New markers of urinary tract infection. *Clin Chim Acta*. 2017;471:286-91.
99. Yoon YK, Park CS, Kim JW, Hwang K, *et al*. Guidelines for the Antibiotic Use in Adults with Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Infect Chemother*. 2017;49(4):326-52.
100. Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. *Med Clin North Am*. 2019;103(3):487-501.
101. Anevlavis S, Bouros D, *et al*. Community acquired bacterial pneumonia. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(3):361-74.
102. Abrahamowicz M, Fortin PR, du Berger R, Nayak V, *et al*. The relationship between disease activity and expert physician's decision to start major treatment in active systemic lupus erythematosus: a decision aid for development of entry criteria for clinical trials. *J Rheumatol*. 1998;25(2):277-84.
103. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, Louthrenoo W, *et al*. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1615-21.
104. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, *et al*. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. *J Rheumatol*. 2000;27(2):373-6.
105. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017;151 Suppl 1:S43-s7.
106. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, *et al*. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.

APÊNDICE A: Descrição do desempenho das variáveis PCR, RNL e RPL para diagnóstico de infecção nos pacientes com LES por diferentes pontos de coorte

PCR	S	E	VPP	VPN
5	0,90	0,12	0,64	0,39
10	0,85	0,35	0,70	0,57
15	0,70	0,50	0,71	0,48
20	0,67	0,67	0,78	0,53
31	0,54	0,82	0,84	0,50
34	0,50	0,82	0,84	0,48
50	0,41	0,91	0,89	0,47
69	0,30	0,91	0,86	0,42
80	0,27	0,97	0,94	0,43
106	0,22	0,97	0,93	0,41
204	0,13	1	1	0,39
RNL	S	E	VPP	VPN
1,52	0,80	0,06	0,60	0,15
1,90	0,71	0,17	0,63	0,32
2,07	0,79	0,23	0,64	0,39
2,54	0,72	0,29	0,64	0,37
3,08	0,68	0,44	0,68	0,44
3,53	0,65	0,58	0,73	0,49
4,13	0,61	0,64	0,75	0,48
4,55	0,54	0,64	0,73	0,44
5,05	0,49	0,76	0,78	0,45
7,17	0,37	0,82	0,79	0,42
10,06	0,28	0,94	0,89	0,42
15,60	0,19	1	1	0,41
RPL	S	E	VPP	VPN
57,3	0,91	0,05	0,63	0,30
104,1	0,84	0,23	0,66	0,45
131,5	0,79	0,47	0,72	0,56
135,8	0,78	0,53	0,75	0,57
151,4	0,71	0,53	0,73	0,51
171,4	0,67	0,62	0,76	0,51
201,1	0,59	0,67	0,77	0,48
248,8	0,50	0,76	0,79	0,47
270,2	0,45	0,82	0,82	0,46
303,5	0,37	0,82	0,79	0,43
504,9	0,19	0,94	0,85	0,39

ANEXO A: Critérios Classificatórios para Lupus Eritematoso Sistêmico - ACR 1982/1997

-
1. **Eritema malar:** lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo.
 2. **Lesão discóide:** lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
 3. **Fotossensibilidade:** exantema cutâneo como reação não-usual à exposição à luz solar, de acordo com a história do paciente ou observado pelo médico.
 4. **Úlceras orais/nasais:** úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico.
 5. **Artrite:** não-erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.
 6. **Serosite:** pleuris (caracterizada por história convincente de dor pleurítica, atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdico).
 7. **Comprometimento renal:** proteinúria persistente ($> 0,5$ g/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal.
 8. **Alterações neurológicas:** convulsão (na ausência de outra causa) ou psicose (na ausência de outra causa).
 9. **Alterações hematológicas:** anemia hemolítica ou leucopenia (menor que $4.000/\text{mm}^3$ em duas ou mais ocasiões) ou linfopenia (menor que $1.500/\text{mm}^3$ em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que $100.000/\text{mm}^3$ na ausência de outra causa).
 10. **Alterações imunológicas:** anticorpo anti-DNA nativo ou anti-Sm ou presença de anticorpo antifosfolípide com base em:
 - a) níveis anormais de IgG ou IgM anticardiolipina;
 - b) teste positivo para anticoagulante lúpico; ou
 - c) teste falso-positivo para sífilis, por, no mínimo, seis meses.
 11. **Anticorpos antinucleares:** título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas.
-

Nota: Classifica-se como LES o paciente que preenche quatro dos 11 itens.

ANEXO B: Critérios Classificatórios para Lúpus Eritematoso Sistêmico - SLICC 2012

1. Lúpus cutâneo agudo: inclui rash malar, lúpus bolhoso, e rash fotossensível;
2. Lúpus cutâneo crônico: rash discoide, hipertrófico ou paniculite lúpica;
3. Úlceras orais: palato, boca e língua; ou úlceras nasais;
4. Alopecia não cicatricial;
5. Sinovite de duas ou mais articulações, com edema ou derrame articular (ou artralgia, e rigidez matinal maior que 30 minutos);
6. Serosite: dor pleurítica típica por mais de um dia ou derrame pleural ou atrito pleural; dor pericárdica típica por mais de um dia ou efusão pericárdica ou atrito pericárdico ou eletrocardiograma com sinais de pericardite;
7. Renal: relação entre proteína e creatinina urinárias (ou proteinúria de 24 horas) com mais de 500mg de proteínas nas 24 horas, ou cilindros hemáticos;
8. Neurológico: convulsão, psicose, mielite; mononeurite múltipla, neuropatia cranial ou periférica, estado confusional agudo;
9. Anemia hemolítica;
10. Leucopenia $<4000/\text{mm}^3$ ou linfopenia $<1000/\text{mm}^3$, na ausência de outra causa conhecida;
11. Trombocitopenia $<100000/\text{mm}^3$, na ausência de outra causa conhecida;
12. Fator antinuclear positivo;
13. Anticorpo anti-DNA positivo;
14. Anticorpo anti-5m positivo;
15. Positividade de anticorpos antifosfolipídeos;
16. Complemento reduzido (frações C3, C4, CH50);
17. Coombs direto positivo (na ausência de anemia hemolítica).

Nota: Classifica-se como LES o paciente com quatro destes critérios, sendo pelo menos um clínico e um imunológico.

ANEXO C: System Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)

Sinais/sintomas	Pontuação
Cefaleia	8
Convulsão	8
Psicose	8
AVC	8
Síndrome cerebral orgânica	8
Alterações de nervos cranianos	8
Alterações visuais	8
Alopécia	2
Novo <i>rash</i>	2
Úlceras de mucosa	2
Febre	1
Hematúria	4
Proteinúria	4
Leucocitúria	4
Cilindros urinários	4
Vasculites	8
Pericardite	2
Pleurite	2
Miosite	4
Artrite	4
Plaquetopenia	1
Leucopenia	1
Anti-DNA	2
Consumo de complemento	2

Nota: Os dois últimos itens, anti-DNA e complemento não são considerados quando se utiliza o SLEDAI-2K modificado.

ANEXO E: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Projeto: CAAE – 01928412.8.0000.5149

**Interessado(a): Profa. Maria das Graças Carvalho
Depto. de Análises Clínicas e Toxicológicas
Faculdade de Farmácia - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 27 de junho de 2012, o projeto de pesquisa intitulado **"Lúpus eritematoso sistêmico: aspectos hematológicos e imunológicos"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.



**Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

ANEXO F: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para o armazenamento de amostras biológicas

BANCO DE DADOS E DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS DESTINADO AO ESTUDO DE PARÂMETROS GENÉTICOS, BIOQUÍMICOS, HEMATOLÓGICOS E IMUNOLÓGICOS RELACIONADOS A DOENÇAS AUTOIMUNES

Projeto de pesquisa:

“Lupus eritematoso sistêmico: aspectos hematológicos e imunológicos”

Prezado(a) Senhor(a),

O Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais está realizando um estudo em amostras de sangue de pacientes com “Lupus Eritematoso Sistêmico”. Este estudo tem como objetivo a obtenção de conhecimentos importantes sobre esta doença, podendo facilitar, no futuro, o tratamento. Os dados clínicos e laboratoriais que serão obtidos nesta pesquisa poderão ajudar o médico a entender melhor esta doença.

As informações obtidas nesta pesquisa poderão não lhe trazer benefícios imediatos, mas poderão trazer benefícios para outros indivíduos com a mesma doença no futuro.

Se você quiser participar desta pesquisa, poderá fazê-lo doando uma amostra de 15mL de sangue para realizarmos exames laboratoriais. A retirada da pequena amostra de sangue poderá lhe causar um leve desconforto proveniente da picada da agulha e o local onde se coletou o sangue pode ficar roxo.

Caso você não queira participar desta pesquisa não haverá qualquer prejuízo no seu tratamento. Toda informação obtida nessa pesquisa será mantida em segredo. Sua amostra de sangue deverá fazer parte de um banco de dados e de amostras biológicas que poderão ser utilizadas no futuro para novas pesquisas. Todas as informações e amostras receberão um código de modo que ninguém saberá que esta amostra é sua, com exceção dos pesquisadores deste projeto. No entanto, qualquer pesquisa futura com o seu sangue deverá ser aprovada por um comitê de ética, sem necessidade de contactar você.

Qualquer outra informação sobre esta pesquisa poderá ser obtida com a pesquisadora principal Professora Maria das Graças Carvalho (31-34096881) ou com o médico reumatologista responsável Dra. Gilda Aparecida Ferreira (31-32489300).

Desde já, agradecemos a sua colaboração!

Termo de consentimento

Declaro que, após convenientemente esclarecido(a) pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, autorizo a coleta de 15mL de sangue para ser utilizado na pesquisa acima.

Nome completo

Assinatura

____ / ____ / ____
Data

Para contato:

COEP - Comitê de Ética em Pesquisa

Av. Antônio Carlos, 6627 - Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005 - Pampulha
31270-901 Belo Horizonte, MG - Brasil

ANEXO G: Protocolo de Coleta de Dados - LES e Infecção

DADOS PESSOAIS (IDENTIFICAÇÃO)	1.1 Registro pesquisa:
1.2 Registro prontuário (HC):	1.3 Data de preenchimento: / /
1.4 Nome:	
1.5 Data de nascimento: / /	1.5a Idade: anos 1.6 Sexo: (0) M (1) F
1.14 Data do diagnóstico do LES:	

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO LES (ACR-1997)	
Legenda: (0) Não (1) Sim (7) Informação não disponível no prontuário	
(1) Rash malar / / .	(2) Rash discóide / / .
(3) Artrite / / .	(4) Serosite / / .
(5) Fotossensibilidade / / .	(6) Nefrite / / .
(7) Úlceras orais / / .	(8) Psicose/convulsões / / .
(9) Imunol. Técnica para fosfolípides: () Início [] Confirmar	(a) Anti-DNA / / . (b) Anti-SM / / . (c) ACL-IgG* T: / / () [] (d) ACL-IGM* T: / / () [] (e) AL* / / () [] (f) VDRL / / .T:_____
1- PPT	(10) FAN/ANA / / . T:_____ Padrão:_____ (11) Hemat.
2- Veneno de víbora	(a) A / / . (b) LG / / / / (<4000 2x)
3- Kaolin	(c) Lyn / / / / (<1500 2x) (d) Plaq / / (<100.000)

COMORBIDADES:
Seria interessante descrever critério de cada uma destas condições crônicas: DIAGNÓSTICO MÉDICO
(1) DM Tipo _____ (2) Dislipidemia (HDL<40 / LDL >130 / em uso de estatinas)
(3) OSTEONECROSE (4) HAS (5) DRC

SOROLOGIAS PRÉVIAS:
(1) Anti-Sm (3) Anti-La (5) FR (7) Anti-DNA
(2) Anti-Ro (4) Anti-RNP (6) ANCA

IMUNOSSUPRESSORES OU DROGAS DE FUNDO PARA LES USADOS PREVIAMENTE:
(1) Ciclofosfamida (2) Mofetil micofenolato (3) Ciclosporina (4) Dapsona
(5) Azatioprina (6) Talidomida (7) Metotrexate (8) Pulso Metil
(9) Difosfato de cloroquina (10) Hidroxicloroquina

DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE (SAAF):	
Critérios Clínicos:	
(1). Trombose vascular (≥1 episódios de trombose confirmados - imagem ou histopatológico - excluir vasculite)	(2b) ≥1 prematuros feto normal com ≤34 sem. por (pré)eclampsia ou insuficiência placentária; (2c) ≥3 abortamentos espontâneos antes de 10 sem. com causas maternas anatômicas ou hormonais, ou causas cromossomais paternas ou maternas excluídas.
2. Morbidade gestacional:	
(2a) ≥1 mortes fetal com > 10 sem. IG/ morfologia normal US ou exame direto do feto;	
Critérios Laboratoriais: (intervalo mínimo 12 semanas)	
(3). LA ___/___/___ > ___/___/___	(4a). ACL IgG ___/___/___ > ___/___/___ T: ___ (>40)
(4b) ACL IgM ___/___/___ > ___/___/___ T: ___ (>40)	(5) Ac anti-P2 GPI IgG ou IgM ___/___/___ > ___/___/___

- INTERNAÇÃO -

DATA: ___/___/___

MOTIVO DA INTERNAÇÃO: _____

GRUPO: G1: infecção () G2: atividade + atividade () G3: atividade isolada ()

SLICC : _____

SLEDAI (na admissão):		Score:
<input type="checkbox"/> convulsão 8	<input type="checkbox"/> cefaléia 8	<input type="checkbox"/> cilindros urinários 4
<input type="checkbox"/> alopecia 2	<input type="checkbox"/> novo rash 2	<input type="checkbox"/> psicose 8
<input type="checkbox"/> AVC 8	<input type="checkbox"/> hematúria 4	<input type="checkbox"/> úlceras de mucosas 2
<input type="checkbox"/> febre 1	<input type="checkbox"/> sind orgânica cerebral 8	<input type="checkbox"/> vasculites 8
<input type="checkbox"/> proteinúria 4	<input type="checkbox"/> pleurite 2	<input type="checkbox"/> plaquetas <100.000 1
<input type="checkbox"/> alt visuais 8	<input type="checkbox"/> artrites 4	<input type="checkbox"/> leucocitúria 4
<input type="checkbox"/> pericardite 2	<input type="checkbox"/> leucopenia <3.000 1	<input type="checkbox"/> nervos cranianos 8
<input type="checkbox"/> miosites 4		

MANIFESTAÇÕES DO LES MOMENTO DA INTERNAÇÃO		
Legenda: (0) Não (1) Sim (7) Informação não disponível no prontuário)		
1- () Neuropsiquiátricas (ACR):		
(1) meningite asséptica	(2) d. cerebrovascular	(3) S. desmielinizante
(4) cefaleia	(5) Dist. de movimento	(6) Mielopatia
(7) Convulsão	(8) Estado confusional agudo	(9) Ansiedade
(10) Dist. Cognição	(11) Dist. Humor	(12) S. Guillain- Barré
(13) Neuropatia autonômica	(14) mononeuropatia	(15) Miastenia gravis
(16) Neuropatia craniana	(17) Plexopatia	(18) Polineuropatia
2- () Vasculite cutânea:		
2.1 () Ulceração	2.2 () Gangrena	
2.3 () Nódulos em dedos	2.4 () Infartos periungueais	
2.5 () Hemorragias "splinter"		
3- () Outras vasculites? Qual?		4- () Artrite
5- () Miosite		
6- () Nefrite	6.1 () Proteinúria >0,5g	
6.2 () Proteinúria >3,5g	6.3 () Hematúria	
6.4 () Piúria	6.5 () Cilindrúria	
7- () Pele e mucosas		
7.2 () Lúpus subagudo	7.1 () Lúpus agudo	
7.4 () Úlcera mucosa	7.3 () Lúpus discóide	
8- () Serosite		8.1 () Pericardite
		8.2 () Pleurite
9- () Febre		10- () Anemia hemolítica
12- Pneumonite / DIP:		13- Pulmão encolhido
14- Miocardite		

MEDICAÇÕES EM USO ATUAL (DOSES):			
MEDICAÇÃO	DOSE DIÁRIA	MEDICAÇÃO	DOSE DIÁRIA
3.1 Prednisona		2.16	
3.2 Azatioprina		2.17	
3.3 Metotrexate: () SC () Oral		2.18	
3.4 Antimalárico:		2.19	
3.5 Mofetil Micofenolato		2.20	
3.6 Talidomida		2.21	
3.7 Ciclofosfamida		2.22	
3.8 Ciclosporina		2.23	
3.9. Dapsona		2.24	
3.10 Rituximabe		2.25	
3.11 Belimumabe		2.26	

Exames da Admissão D1								
PCR	Lactato	HB	LT	Neu	Ly	PQT	RNL	RPL
C3		C4		coombs		Anti DNA		TGO
Crea				Ureia				

Exames da Admissão D3								
PCR	Lactato	HB	LT	Neu	Ly	PQT	RNL	RPL
Crea				Ureia				

MANIFESTAÇÕES DE INFECCÃO - sim (1) não (2)

- | | |
|---|--|
| (1) Febre: sim () não () | (5) sintomas urinários: sim () não () |
| (2) Comprometimento do estado geral:
sim () não () | (6) sintomas respiratórios:
sim () não () |
| (3) hipotensão: sim () não () | (7) foco visível: sim () não () |
| (4) taquicardia: sim () não () | (8) imagem positiva: sim () não () |
| (5) EAS alterado: sim () não () | (9) culturas positivas: sim () não () |

Culturas

Hemocultura DATA: ___/___/___

Colhido: sim () não ()

Resultado:

Urocultura: DATA: ___/___/___

Colhido: sim () não ()

Resultado:

Líquidos corporais DATA: ___/___/___

Colhido: sim () não ()

Resultado:

Imagem: descrever

Radiografia:

Data: / /

Tomografia:

Data: / /

US

Data: / /

Uso Antibiótico – na primeira semana de internação
--

1- sim () 2- não ()

Qual? _____ Período: _____

Intervenção // Tratamento

- | | |
|----------------------|------------------------|
| 1- antibiótico () | 2- plasmaferese |
| 3 – pulsoterapia () | 4- Imunossupressor () |

Outros: _____

Evolução

- | | | |
|-------------|--------------------------|-----------------|
| (1) melhora | (2) estabilidade clínica | (3) Hemodiálise |
| (4) óbito | | |

--

ANEXO H: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus (SLICC/ACR)

O dano deve iniciar-se a partir do início do Lúpus Sistêmico, ser confirmado por critérios clínicos e estar presente por, pelo menos, seis meses. A mesma lesão não pode ser pontuada duas vezes.

ITEM	ESCORE	DATA
OCULAR - qualquer olho, avaliação clínica		
Catarata	1	__/__/__
Lesão retiniana ou atrofia ótica	1	__/__/__
NEUROPSIQUIÁTRICA		
Alteração Cognitiva (ex. déficit de memória, dificuldade de cálculo, baixa concentração, dificuldade de falar ou escrever) ou psicose	1	__/__/__
Convulsão necessitando de terapia por 6 meses	1	__/__/__
Acidente vascular cerebral em qualquer momento (escore 2 se >1)	(2)	__/__/__
Neuropatia periférica ou craniana (excluir ótica)	1	__/__/__
Mielite transversa	1	__/__/__
RENAL		
RFG estimado ou medido <50%	1	__/__/__
Proteinúria >3,5 mg/24hs ou	1	__/__/__
IRC terminal (diálise ou transplante)	3	__/__/__
PULMONAR		
Hipertensão pulmonar (proeminência de VD ou hiperfonese de B2)	1	__/__/__
Fibrose pulmonar (exame físico ou radiografia)	1	__/__/__
Pulmão retraído (radiografia)	1	__/__/__
Fibrose pleural (radiografia)	1	__/__/__
Infarto pulmonar (radiografia)	1	__/__/__
CARDIOVASCULAR		
Angina ou bypass coronariano	1	__/__/__
Infarto do miocárdio (escore 2 se >1)	(2)	__/__/__
Miocardiopatia (disfunção ventricular)	1	__/__/__
Doença valvular (sopro diastólico ou sistólico >3/6)	1	__/__/__
Pericardite por 6 meses ou pericardiectomia	1	__/__/__
DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA		
Claudicação por 6 meses	1	__/__/__
Perda tecidual pequena (polpa)	1	__/__/__
Perda tecidual significativa (ex. perda digital ou membro) (escore 2 se >1 local)	(2)	__/__/__
Trombose venosa com edema, ulceração ou estase venosa	1	__/__/__

GASTROINTESTINAL		
Infarto ou ressecção intestinal abaixo do duodeno, baço, fígado ou vesícula biliar, por qualquer causa (escore 2 se >1 local)	1 (2)	___/___/___ ___/___/___
Insuficiência mesentérica	1	___/___/___
Peritonite crônica	1	___/___/___
Estenose ou cirurgia do trato gastrointestinal superior em qualquer momento	1	___/___/___
MUSCULOESQUELÉTICA		
Atrofia ou fraqueza muscular	1	___/___/___
Artrite erosiva ou deformante (inclusive deformidades redutíveis, excluindo necrose avascular)	1	___/___/___
Osteoporose com fratura ou colapso vertebral (excluindo necrose avascular)	1	___/___/___
Necrose avascular (escore 2 se >1)	1	___/___/___
Lembrar que são estes os casos e não pode ser encontrado nos controles	(2)	___/___/___
Osteomielite	1	
PELE		
Alopecia crônica cicatricial	1	
Cicatriz extensa em outro local além de couro cabeludo e polpa digital	1	
Ulceração cutânea (excluindo trombose) por > 6 meses	1	
FALÊNCIA GONADAL PREMATURA (< 40 anos)	1	
DIABETE MELITO (independente de tratamento)	1	
MALIGNIDADE (excluindo displasia)	1	
(escore 2 se >1 local)	(2)	
SLICC: ___ Data: ___/___/___; SLICC: ___ Data: ___/___/___; SLICC: ___ Data: ___/___/___		