



PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO NA CIDADE DE VITÓRIA - ESPÍRITO SANTO

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN THE CITY OF VITÓRIA - ESPÍRITO SANTO

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO EN LA CIUDAD DE VITÓRIA - ESPÍRITO SANTO

Yuri Venancio Soares ¹, Caroline Gastaldi Guerrieri ², & João Alexandre Três Pancoto ³

^{1,3} [Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo.](#)

² [Departamento de patologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo.](#)

¹ yuri.soares01@hotmail.com ² carolineguerrieri@hotmail.com ^{3*} joao_pancoto@yahoo.com.br

ARTIGO INFO.

Recebido: 17.01.2023

Aprovado: 07.03.2023

Disponibilizado: 20.03.2023

PALAVRAS-CHAVE: Lúpus; Epidemiologia; DATASUS; Comorbidades.

KEYWORDS: *Lupus; Epidemiology; DATASUS; Comorbidities.*

PALABRAS CLAVE: *Lupus; Epidemiología; DATASUS; Comorbidades.*

*Autor Correspondente: Pancoto, J. A. T.

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença crônica de caráter autoimune caracterizada por períodos de remissão e recidiva. Os pacientes com LES sofrem de um curso de doença crônica sobrecarregado com comorbidades em múltiplos órgãos. Estudos epidemiológicos sobre LES são muito escassos no Brasil, principalmente no estado do Espírito Santo (ES). Tendo em vista essa escassez de dados epidemiológicos o presente estudo realizou uma pesquisa epidemiológica em pacientes com LES, caracterizando as causas de mortalidade no município de Vitória-ES entre 2009 e 2019, utilizando o banco de dados DATASUS. De acordo com a análise dos óbitos de pacientes com LES ocorridos em Vitória-ES (n=269), as principais causas básicas de morte foram as doenças sistema osteomuscular e tecido conjuntivo, doenças infecciosas e parasitárias, doenças do aparelho respiratório, doenças do sistema circulatório e doenças do aparelho geniturinário, que juntas representaram 84,39% dos registros de óbitos. O sexo feminino apresentou maior número de óbitos em comparação aos com homens, os resultados foram significativos para mulheres de etnia parda e branca, com idade entre 10-49 anos, além disso, essa faixa etária apresentou o maior número de mortes ocorridas em Vitória-ES. Dos 269 óbitos registrados, 182 são de pacientes que não residem em Vitória, o que mostra que muitas cidades capixabas ainda não possuem especialistas para este tipo de atendimento e faltam serviços de saúde mais complexos para atendê-los nas cidades do interior do Espírito Santo.

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease characterized by periods of remission and relapse. Patients with SLE suffer from a chronic disease course burdened with multi-organ comorbidities. Epidemiological studies on SLE are very scarce in Brazil, mainly in the state of Espírito Santo(ES). In view of this scarcity of epidemiological

data, the present study carried out an epidemiological research in patients with SLE, characterizing the causes of mortality in the municipality of Vitória-ES between 2009 and 2019, using the DATASUS database. According to the analysis of deaths of patients with SLE that occurred in Vitória-ES (n=269), the main underlying causes of death were diseases of the musculoskeletal system and connective tissue, infectious and parasitic diseases, diseases of the respiratory system, diseases of the circulatory system and diseases of the genitourinary system, which together represented 84.39% of death records. The female sex had a higher number of deaths compared to men, the results were significant for women of brown and white ethnicity, aged between 10-49 years, in addition, this age group had the highest number of deaths in Vitória-ES. Of the 269 deaths recorded, 182 are of patients who do not live in Vitória, which shows that many cities in Espírito Santo still do not have specialists for this type of care and there is a lack of more complex health services to assist them in cities in the interior of Espírito Santo.

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por períodos de remisión y recaída. Los pacientes con LES sufren un curso de enfermedad crónica cargado de comorbilidades multiorgánicas. Los estudios epidemiológicos sobre LES son muy escasos en Brasil, principalmente en el estado de Espírito Santo (ES). Ante esa escasez de datos epidemiológicos, el presente estudio realizó una investigación epidemiológica en pacientes con LES, caracterizando las causas de mortalidad en el municipio de Vitória-ES entre 2009 y 2019, utilizando la base de datos DATASUS. Según el análisis de las muertes de pacientes con LES ocurridas en Vitória-ES (n=269), las principales causas básicas de muerte fueron enfermedades del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo, enfermedades infecciosas y parasitarias, enfermedades del sistema respiratorio, enfermedades del sistema circulatorio y enfermedades del sistema genitourinario, que en conjunto representaron el 84,39% de los registros de defunción. El sexo femenino tuvo mayor número de muertes en comparación con los hombres, los resultados fueron significativos para mujeres de etnia morena y blanca, con edades entre 10-49 años, además, este grupo de edad tuvo el mayor número de muertes en Vitória-ES. De las 269 muertes registradas, 182 son de pacientes que no viven en Vitória, lo que demuestra que muchos municipios de Espírito Santo aún no cuentan con especialistas para ese tipo de atención y faltan servicios de salud más complejos para atenderlos en las ciudades en el interior de Espírito Santo.



1. INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença crônica de caráter autoimune, que pode afetar múltiplos tecidos e órgãos, levando a uma ampla variedade de manifestações clínicas (Pego-Reigosa *et al.*, 2021), sendo caracterizado por fases de remissão e recidiva, lesões progressivas de órgãos-alvo e aumento da mortalidade (Murimi-Worstell *et al.*, 2020).

A etiologia do LES ainda não é completamente elucidada, porém, sabe-se que existe uma complexa interação genética, ambiental e hormonal que leva à desregulação imunológica e quebra da tolerância aos autoantígenos, resultando na produção de autoanticorpos, inflamação e destruição de órgãos terminais (Moulton *et al.*, 2017).

Estudos epidemiológicos sobre o LES são conduzidos, em sua maioria, em países da Europa ou nos Estados Unidos, o que dificulta o entendimento da epidemiologia da doença no Brasil. Os resultados desses estudos também mostram grandes variações em diferentes países (Nakashima *et al.*, 2011).

No Brasil, um país de condições climáticas diversas, nível socioeconômico variado e alto índice de miscigenação racial as estimativas indicam que existam cerca de 65.000 pessoas com LES, sendo a maioria mulheres, e apresenta taxas de incidência da doença variadas em diferentes regiões do país. (Klumb *et al.*, 2021; Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2019). Há relatos de incidência de 8,7 casos / 100.000 / ano na cidade nordestina de Natal e uma incidência consideravelmente menor de 4,2 casos / 100.000 / ano no sul do Brasil (Klumb *et al.*, 2021).

A doença promove um risco aumentado de desenvolvimento de múltiplas comorbidades que afetam o prognóstico em longo prazo e a mortalidade por todas as causas no LES. Visto que essa doença autoimune é bastante complicada e que potencialmente afeta qualquer órgão, a avaliação precisa da atividade da doença permanece uma tarefa pendente (Fan, Hao, & Zhang, 2020).

Normalmente, as principais comorbidades provenientes do LES são: doenças cardiovasculares, infecções graves, doenças renais como nefrite lúpica, doenças do sistema nervoso central e distúrbios do sistema músculo esquelético (Fan, Hao, & Zhang, 2020; Klumb *et al.*, 2021; McGlasson, Wiseman, Wardlaw, Dhaun, & Hunt, 2018; Skare, Dagostini, Zanardi, & Nisihara, 2016; Zeller & Appenzeller, 2008).

Segundo dados descritos na literatura, a mortalidade no LES é causada principalmente na fase inicial da doença por infecções, seguida pela falha grave na atividade renal ou do sistema nervoso central (SNC). Entretanto, nos estágios mais avançados da doença, a mortalidade ocorre devido a doenças cardiovasculares associadas à aterosclerose, parcialmente relacionadas a terapia com corticoides e com a inflamação crônica (Assis & Baaklini, 2009; Voss, Laustrup, Hjelmborg & Junker, 2013).

Conforme pode ser observado na literatura, os estudos epidemiológicos sobre LES são escassos e ainda faltam muitas informações, principalmente no Estado do Espírito Santo. Desta forma, um estudo epidemiológico com foco nos casos de LES na Grande Vitória é de grande importância para entender o número de pacientes acometidos por esta doença, conhecermos as principais comorbidades e relacioná-las com número de óbitos, destacando a



cidade de Vitória, é de grande importância para promover melhorias nos atendimentos a pacientes com LES, visando a melhora na qualidade de vida destes.

Considerando que o LES é uma doença de herança complexa e multifatorial, o estudo tem como objetivo realizar um estudo epidemiológico em pacientes com LES, caracterizando as causas de mortalidade no município de Vitória entre 2009 e 2019.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal, descritivo, no qual para realização deste estudo foram extraídas informações do banco de dados DATASUS/IBGE, 2021 de pessoas diagnosticadas com LES no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2019, os dados foram filtrados conforme código internacional de doença (CID)-10. Estas informações são anônimas e criptografadas e estão disponíveis publicamente (Julian, Rosim, Carneseca & Rigolon, 2020). Além disso, de acordo com a Resolução Brasileira de Ética no 510 de 7 de abril de 2016, estudos de informações de domínio público não requerem aprovação de comitês de ética.

O banco de dados foi preparado com o programa *Microsoft® Excel®* 2019. As variáveis selecionadas foram: a região em que o paciente vive (Vitória-ES), região de ocorrência de óbito (Vitória-ES), sexo (masculino ou feminino), etnia (mestiça, branca, negra, asiática e indígena), a idade e causas de morte (comorbidades) registradas nos anos do período avaliado. Os dados obtidos foram analisados para obtenção de valores absolutos, frequências e média e desvio padrão. Para análise estatística das tabelas de contingência, foi utilizado o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, sendo considerados valores estatisticamente significantes aqueles com valores de $p < 0,05$, *OddsRatio* (OR) e seus intervalos de confiança de 95% (IC95%), calculados a partir do software a *GraphPad Prisma* (version 5.0 CA, USA, 2007).

3. RESULTADOS

3.1 Distribuição das mortes de pacientes com LES ocorridas na cidade de Vitória

O estudo utilizou dados sobre pacientes que morreram devido ao LES como causa básica ou menção diagnóstica. Os registros de óbitos foram de residentes de Vitória, Espírito Santo ou de mortes ocorridas na cidade e registradas no banco de dados DATASUS do período de 2009 a 2019, desta forma, foram identificados 269 relatos de óbitos.

Na tabela 1 podem ser observados dados referentes a distribuição das mortes de pacientes com LES ocorridas em Vitória de acordo com as categorias gênero, etnia e idade. Quanto ao gênero, observou-se um predomínio significativo ($p < 0,0001$) do sexo feminino (89,97%) comparado ao sexo masculino (10,03%) (Tabela 1), apresentando uma proporção de 9 mulheres para 1 homem.

Em relação a avaliação da etnia foram encontrados: branca (n=82), negra (n=31) e parda (n=151) registros. O número de indivíduos de etnia parda foi estatisticamente significativo ($p < 0,0001$) na comparação com brancos e negros, adicionalmente o número de indivíduos de etnia branca foi estatisticamente significativo ($p < 0,0001$) na comparação com a etnia negra. Não foram observados registros de nenhuma morte da população identificada como amarela ou indígena e 5 mortes não estão na tabela 1 por estarem descritas como etnia não informada (Tabela 1).



Tabela 1. Óbitos de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ocorridos em Vitória, Espírito Santo entre 2009 e 2019, distribuídos por sexo, etnia e idade de morte.

Variáveis	Número de registros	%
Gênero		
Masculino	27	10.03
Feminino	242 *	89.97
Total	269	
Etnia a		
Branca	82	31.06 b
Negra	31	11.74
Amarela	0	0
Parda	151	57.20 c
Indígena	0	0
Total	264	
Idade		
0 - 9	9	3.35
10 - 19	46	17.10
20 - 29	51	18.95
30 - 39	68	25.28 ***
40 - 49	46	17.10
50 - 59	23	8.55
60 - 69	16	5.95
70 - 79	10	3.72
Total	269	

Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Fonte: DATASUS.

a - Nesta variável não consta nos dados da fonte a informação referente a 5 pessoas categorizadas como etnia não informado.

*P <0,0001 Teste qui-quadrado.

b - *P <0,0001 dados estatisticamente significativos na comparação variável etnia Branca vs Negra.

c - *P <0,0001 dados estatisticamente significativos na comparação variável etnia Parda vs Brancos e Negros.

*** P <0,0001 Teste qui-quadrado.

Sobre os dados de faixa etária avaliados, foram observados registros de mortes acima de 80 anos e a faixa-etária de 30-39 anos representou 25,28% das mortes apresentando dados estatisticamente relevantes ($p < 0,0001$) quando comparado com as demais faixas-etárias. De maneira geral conforme a tabela 1 houve predomínio significativo ($p < 0,0001$) de mulheres (89,97%), indivíduos pardos (57,20%) e com idade de 30 a 39 anos (25,28%) (Tabela 1).

A tabela 2 apresenta o número de pacientes residentes de Vitória, Espírito Santo que morreram com o LES de acordo com as categorias gênero, etnia e idade. Quanto ao gênero, pode-se observar um predomínio significativo ($p < 0,0001$) do sexo feminino (87,36%) comparado ao sexo masculino (12,64%) (Tabela 2). A etnia branca é a predominante em relação as demais apresentando (51,35%) dos registros, seguido pela etnia parda (37,84%) e negra (10,81%). Quanto a categoria idade os números de registros obtidos foram: 0-9 anos ($n=9$), 10-19 anos ($n=12$), 20-29 anos ($n=24$), 30-39 anos ($n=11$), 40-49 anos ($n=14$), 50-59 anos ($n=11$) e 70-79 anos ($n=6$). A faixa etária que apresentou dados significativamente estatísticos foi a de 20 a 29 anos representando 27,59% dos óbitos (Tabela 2).



Tabela 2. Óbitos de pacientes residentes de Vitória, Espírito Santo com lúpus eritematoso sistêmico entre 2009 e 2019, distribuídos por sexo, etnia e idade de morte.

Variáveis	Número de registros	%
Gênero		
Masculino	11	12,64
Feminino*	76	87,36
Total	87	
Etnia e		
Branca	38	51,35 ^a
Negra	8	10,81 ^b
Amarela	0	0
Parda	28	37,84 ^{c, d}
Indígena	0	0
Total	74	
Idade		
0 - 9	9	10,34
10 - 19	12	13,80
20 - 29**	24	27,59
30 - 39	11	12,64
40 - 49	14	16,09
50 - 59	11	12,64
70 - 79	6	6,90
Total	87	

Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Fonte: DATASUS.

*p<0,0001 Teste qui-quadrado gênero feminino vs masculino

a- *P <0,0001 Teste qui-quadrado, dados estatisticamente significativos na comparação variável etnia Branca vs as etnias Negra, Amarela e Indígena.

b- P <0,0064 Teste qui-quadrado, dados estatisticamente significativos na comparação variável etnia Negra vs as etnias Amarela e Indígena.

c- *P <0,0001 Teste qui-quadrado, dados estatisticamente significativos na comparação variável etnia Parda vs as etnias Amarela e Indígena.

d- *P <0,0002 Teste qui-quadrado, dados estatisticamente significativos na comparação variável etnia Parda vs Negra.

** P <0,05 Teste qui-quadrado, dados estatisticamente significativos na comparação faixa etária 20-29 anos em relação as faixas etárias 0-9, 10-19, 30-39, 50-59 e 70-79 anos.

e- Nesta variável não consta nos dados da fonte a informação referente a 13 pessoas categorizadas como etnia não informada.

A tabela 3 apresenta as taxas de mortalidade por 100.000 habitantes de pacientes com LES no período de 2009 e 2019. Conforme pode ser observado, os anos 2009, 2012 e 2014 foram os que ocorreram o maior número de registros de óbitos por 100.000 habitantes, sendo este número estatisticamente significativo (*p<0.0001) (Tabela 3).



Tabela 3. Registros de óbitos de pacientes residentes de Vitória, Espírito Santo com lúpus eritematoso sistêmico entre 2009 e 2019, distribuídos por taxa de mortalidade por 100 mil habitantes

Variáveis	Número de registros	Mortes/100.000 habitantes
Anos		
2009	12*	3,74
2010	8	2,45
2011	8	2,42
2012	13*	3,90
2013	5	1,43
2014	13*	3,69
2015	6	1,68
2016	4	1,11
2017	5	1,37
2018	5	1,39
2019	8	2,20

Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Fonte: DATASUS/IBGE- Estimativas de população.

*P <0,0001 Teste Análise de Variância (ANOVA) de Duas-Vias.

3.2 Causas de mortes em pacientes com LES por comorbidades decorrentes da doença

De acordo com a análise do número de causas de mortes em pacientes com LES por comorbidades decorrentes da doença, conforme pode ser observado na tabela 4, o grupo estratificado com a comorbidade CID-10 Distúrbios do Sistema Musculoesquelético e Tecido Conjuntivo (n=107) apresenta diferenças significativas ($p < 0,05$) em relação as demais comorbidades e são as principais causas de morte em pacientes com LES (39,78%), seguido por doenças infecciosas e parasitárias (14,50%), doenças do aparelho respiratório (12,27%), doenças do sistema circulatório (10,41%), doenças do aparelho geniturinário (7,43%), sintomas, sinais e achados anormais de exame clínico e laboratorial (5,20%), doenças do aparelho digestivo (3,72%), doenças do sistema nervoso (2,60%), doenças imunológicas (1,86%), doenças da pele e do tecido subcutâneo (1,12%), causas externas de morbidade e mortalidade (0,74%) e doenças endócrinas e metabólicas (0,37%) (Tabela 4).



Tabela 4. Distribuição das causas de morte em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ocorridas em Vitória, Espírito Santo entre 2009 e 2019.

Variáveis	Número de registros	%
Comorbidades		
Doenças sistema osteomuscular e tecido conjuntivo	107	39,78*
Doenças infecciosas e parasitárias	39	14,50
Doenças do aparelho respiratório	33	12,27
Doenças do sistema circulatório	28	10,41
Doenças do aparelho geniturinário	20	7,43
Sintomas, sinais e achados anormais de exame clínico e laboratorial	14	5,20
Doenças do aparelho digestivo	10	3,72
Doenças do sistema nervoso	7	2,60
Doenças Imunológicas	5	1,86
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	3	1,12
Causas externas de morbidade e mortalidade	2	0,74
Doenças endócrinas e metabólicas	1	0,37
Total	269	100%

Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Fonte: DATASUS.

*P <0,05 Teste Análise de Variância (ANOVA) de Duas-Vias.

A respeito da distribuição das mortes de pacientes com LES devido a comorbidades comparando a variável doença em relação a variável gênero, os dados obtidos podem ser observados na Tabela 5. Na comparação de comorbidades de acordo com o sexo houve diferenças significativas ($p < 0,0308$) de registros de mortes para o sexo feminino nas seguintes comorbidades decorrentes do LES: doenças sistema osteomuscular e tecido conjuntivo, doenças infecciosas e parasitárias, doenças do aparelho respiratório, doenças do sistema circulatório, doenças do aparelho geniturinário, sintomas, sinais e achados anormais de exame clínico e laboratorial, doenças do aparelho digestivo e doenças do sistema nervoso (Tabela 5).

Tabela 5. Distribuição das causas de morte em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ocorridas em Vitória, Espírito Santo entre 2009 e 2019, distribuídos por sexo.

Variáveis	Masculino	Feminino
Comorbidades		
Doenças sistema osteomuscular e tecido conjuntivo*	12	95
Doenças infecciosas e parasitárias*	5	34
Doenças do aparelho respiratório*	4	29
Doenças do sistema circulatório*	3	25
Doenças do aparelho geniturinário*	1	19
Sintomas, sinais e achados anormais de exame clínico e laboratorial*	1	13
Doenças do aparelho digestivo*	0	10
Doenças do sistema nervoso*	0	7
Doenças Imunológicas	0	5
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	0	3
Causas externas de morbidade e mortalidade	0	2
Doenças endócrinas e metabólicas	1	0
Total	27	242

Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Fonte: DATASUS.

*P <0,0308 Teste Análise de Variância (ANOVA) de Duas-Vias



Análises adicionais foram realizadas acerca dos dados sobre a distribuição das mortes de pacientes com LES devido a comorbidades decorrentes da doença e a etnia dos indivíduos. Dessa forma observamos diferenças significativas ($p < 0,0246$) nas comparações entre as etnias branca comparada com a negra e etnia parda em relação as etnias branca e negra ($p < 0,0049$) (Tabela 6).

Tabela 6. Distribuição das causas de morte em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico ocorridas em Vitória, Espírito Santo entre 2009 e 2019, distribuídos por etnia.

Variáveis Etnia: Comorbidades	Branca*	Negra	Parda**
Doenças sistema osteomuscular e tecido conjuntivo	32	13	60
Doenças infecciosas e parasitárias	13	5	20
Doenças do aparelho respiratório	8	4	21
Doenças do sistema circulatório	11	2	15
Doenças do aparelho geniturinário	7	1	12
Sintomas, sinais e achados anormais de exame clínico e laboratorial	4	3	6
Doenças do aparelho digestivo	2	1	6
Doenças do sistema nervoso	1	2	4
Doenças Imunológicas	2	0	3
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	0	0	3
Causas externas de morbidade e mortalidade	2	0	0
Doenças endócrinas e metabólicas	0	0	1
Total	82	31	151

Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Fonte: DATASUS.

* $P < 0,0246$ Teste Análise de Variância (ANOVA) de Duas-Vias (Etnia Branca vs Negra).

** $P < 0,0049$ Teste Análise de Variância (ANOVA) de Duas-Vias (Etnia Parda vs Branca vs Negra).

4. DISCUSSÃO

O número de óbitos em pessoas diagnosticadas com LES é superior em mulheres comparado aos homens, com uma relação do sexo feminino para o masculino de 9 para 1. Estes dados corroboram com os dados de incidência da doença descritos na literatura conforme observado por Fava & Petri (2019) e Justiz Vaillant, Goyal, Bansal & Varacallo (2021).

O LES é caracterizado por uma proporção de incidência de doença de 9 mulheres para 1 homem, com uma predominância feminina ainda maior durante a idade reprodutiva (Chakravarty, Bush, Manzi, Clarke, & Ward 2007; Petri, 2002; Weckerle & Niewold, 2011). O pico de incidência da doença para mulheres é durante os anos reprodutivos (20-30 anos) (Weckerle & Niewold, 2011). A influência hormonal pode explicar a incidência aumentada de LES em mulheres, haja vista que os hormônios sexuais podem atuar como moduladores da resposta imune (Roved, Westerdahl, & Hasselquist, 2017).

Um mecanismo proposto de desenvolvimento de lúpus sugere o envolvimento da regulação anormal da função das células T (Abdou, Wall, Lindsley, Halsey, & Suzuki, 1981; Sagawa & Abdou, 1978; Rider *et al.*, 2001), que pode ser influenciada por estimulação do receptor de



estrogênio ligado as moléculas de superfície celular, cuja função é transdução do sinal, para ativação das células T (Abdou *et al.*, 1981; Rider *et al.*, 2001; Sagawa & Abdou, 1978). Adicionalmente, a hiperatividade de células T em doenças autoimunes pode ser induzida pela superexpressão de moléculas de sinalização celular como o ligante CD40 (CD40L) em células T auxiliares (Datta & Kalled, 1997; Rider *et al.*, 2001), contribuindo assim para a patogênese do lúpus.

Acredita-se que o IFN- α elevado desempenhe um papel patogênico no LES (Niewold, Hua, Lehman, Harley, & Crow, 2007), e essa citocina é expressa na placenta, e o agrupamento de genes que codifica essa citocina sofreu uma evolução dramática em mamíferos placentários (Pestka, Krause, & Walter, 2004). Weckerle & Niewold (2011) sugerem que o IFN- α contribui para o sucesso da reprodução placentária e que a potencial regulação positiva desse sistema de citocinas em fêmeas poderia aumentar tanto a aptidão reprodutiva e simultaneamente aumentar a suscetibilidade ao LES.

Outra grande diferença entre homens e mulheres está na relação do número de cromossomos X. Tanto o número de cromossomos X quanto as variantes genéticas no cromossomo X estão relacionados ao risco de desenvolvimento de LES. Dois cromossomos X funcionais, seja por sexo ou por translocação ou duplicação, parecem conferir um risco maior de LES do que um cromossomo X (Weckerle & Niewold, 2011).

Em relação a idade de óbito dos pacientes com LES analisados, os dados mostraram que a maioria dos óbitos ocorreram entre 10 e 49 anos, o que pode ser explicado pela faixa etária em que se há maior nível de produção de hormônios como o estrogênio no organismo dos pacientes; e isso pode ser um dos motivos que estaria influenciando a incidência da doença (Weckerle & Niewold, 2011).

A média de idade em que ocorreu o maior número de óbitos foi na faixa etária de 30 e 39 anos, óbitos estes de pessoas provenientes de outras cidades, porém faleceram em Vitória. Entretanto, a faixa etária de 20 a 29 anos também apresentou um número elevado de óbitos, todavia estes indivíduos residiam no município de Vitória. Vale ressaltar que o número de óbitos de pacientes entre 10 a 19 anos se encontra consideravelmente alto para a idade jovem dos pacientes. Os óbitos nessa faixa etária representaram (17,10%) das mortes ocorridas em Vitória, entretanto este dado constitui uma soma entre indivíduos residentes e não residentes no município. O LES com início juvenil (11 a 18 anos) tende a ter uma forma mais agressiva, altas taxas de envolvimento de órgãos e aumento da necessidade de medicamentos imunossupressores a longo prazo; isso provavelmente causa um maior risco de danos acumulativos e, por consequência, morbidade e mortalidade precoces no grupo de início juvenil (Amaral, Murphy, Ioannou, & Isenberg, 2014; McGill & Ambrose, 2018).

Em 2010 um estudo realizado no Estado de São Paulo analisou a mortalidade de pacientes com LES entre os anos de 1985 a 2004, a média de idade de óbito no período foi compreendida na faixa etária de 20 a 50 anos (Souza, Santo, & Sato, 2010). Já para Costi *et al.*, (2017) em sua pesquisa sobre a mortalidade em pacientes com LES no Brasil do período de 2002 a 2011, relatou que 45,61% dos óbitos ocorreram entre 20 e 39 anos. Além disso, Tedde-Filho *et al.*, (2021) relataram que a média de idade dos pacientes internados com LES



no Brasil foi de 32 anos. Entretanto este trabalho não analisou o número de óbitos por faixa-etária, somente em estados no Brasil, destacando o estado de São Paulo onde ocorreu o maior número de óbitos no período avaliado. Desta forma os dados observados por Souza *et al.*, 2010 e Costi *et al.*, (2017) são semelhantes aos encontrados neste estudo. É importante ressaltar que não há um número grande de óbitos em pacientes com idade acima de 60 anos neste estudo e nos artigos de Souza *et al.*, (2010) e Costi *et al.*, (2017) além disso, no período avaliado nesse estudo, não ocorreram mortes de paciente acima de 80 anos.

Os dados sobre a etnia dos pacientes mostraram que para os casos de óbitos ocorridos na cidade de Vitória a cor parda foi a mais afetada pela doença, seguido de branca e a cor negra. Em relação aos casos de óbitos dos residentes de Vitória mostraram dados diferentes, a cor mais acometida foi a branca, seguido pela cor parda e negra, o que pode significar um aumento de pessoas pardas e negras buscando serviços de saúde mais complexos na cidade de Vitória. Geralmente as pessoas pardas e negras estão mais inseridas em uma parcela de menor poder aquisitivo da população e, considerando que 182 óbitos dos 269 registrados são de pacientes que não residem em Vitória, pode ser explicado que esta parcela da população utiliza os serviços públicos de saúde em Vitória, pois a maioria das cidades no Espírito Santo não possui especialista para este tipo de atendimento.

Por mais que exista uma tendência de óbitos de brancos e pardos no estudo, esses números também podem ser influenciados pela composição étnica do local. Nos Estados Unidos por exemplo Krishnan & Hubert (2006) em sua pesquisa concluíram que afro-americanos com lúpus têm risco de mortalidade de 2 a 3 vezes maior do que os caucasianos. Ademais, Tedde-Filho *et al.*, (2021) observaram que avaliando a mortalidade por LES no Brasil entre 2009 e 2018, estratificando a análise por etnia, demonstraram que os negros ocupam a primeira posição (a cada 100 negros diagnosticados com LES 2,25 evoluem para óbito). Em relação a variável etnia, a carência de dados sobre a incidência da doença no estado do Espírito Santo e no Brasil, não permite inferir com certeza se negros apresentam um prognóstico pior ou têm maior tendência a serem acometidos pela doença.

A taxa de mortalidade média por 100.000 habitantes de pacientes com LES no estudo foi de 2,30 óbitos/100.000 habitantes para os residentes em Vitória no período de 2009 a 2019, essa média óbitos/100.000 habitantes foi menor em comparação aos dados de Costi *et al.*, (2017) no qual observaram que no período de 2002 a 2011 no Sudeste a taxa de mortalidade foi de 5,23 óbitos/100.000 habitantes.

Analisar a mortalidade estratificando por comorbidades desenvolvidas no LES permite a identificação de doenças adicionais presentes no registro de óbito e que podem ter participado no processo que evoluiu para a mortalidade do paciente. Assim, há um melhor conhecimento das causas de morte no LES (Ishitani & França, 2001).

Em relação a análise das comorbidades associadas aos óbitos no LES, de acordo com nossos resultados as principais comorbidades encontradas foram: Doenças sistema osteomuscular e tecido conjuntivo, Doenças infecciosas e parasitárias, Doenças do aparelho respiratório, Doenças do sistema circulatório e Doenças do aparelho geniturinário. Juntas estas comorbidades representaram 84,39% dos registros de óbitos. Há muito se reconhece que os



pacientes com LES sofrem de um curso de doença crônica sobrecarregado com comorbidades em múltiplos órgãos (Gergianaki *et al.*, 2021). A doença promove um risco aumentado de desenvolvimento de múltiplas comorbidades que afetam o prognóstico em longo prazo e a mortalidade. Haja vista que essa doença autoimune é bastante complicada e potencialmente afeta qualquer órgão (Fan, Hao & Zhang, 2020).

Em pacientes com LES, o grupo do CID-10 Distúrbios do Sistema Musculoesquelético e Tecido Conjuntivo (n=107) foi o mais citado como causa básica de morte. O LES (M32) faz parte desse grupo de doenças do CID-10 sendo provavelmente o principal responsável pelos registros de óbitos. Nesta classificação, estão inseridas as doenças reumáticas (ou doenças do tecido conjuntivo) que se apresentam como um grupo de doenças heterogêneas, cujo processo de instalação baseia-se em inflamações causadas por uma desregulação do sistema imune (Camelier, 2015). Dentro desse item estão doenças reumáticas (tendinite e bursites), artrose, fibromialgia, osteoporose, gota, doenças autoimunes (lúpus e artrite reumatoide, vasculites, infecções articulares e ósseas, tumores ósseos e das articulações (ICD-10, 2016, WHO, 2016). No estudo feito por Costi *et al.*, (2017), os distúrbios do sistema musculoesquelético e do tecido conjuntivo são mencionados como a causa subjacente de morte em 77,5% dos casos de óbitos de pacientes com LES no Brasil do período de 2002 a 2011; também foram observadas doenças do sistema circulatório e infecciosas e parasitárias, embora em menor frequência.

As infecções são relatadas na literatura como uma das principais causas de morbidade e mortalidade no LES (Danza & Ruiz-Irastorza, 2013). A atividade da doença prejudica a resposta imunológica, sendo por si condição predisponente para infecções, assim como doses altas de glicocorticoides como prednisona, metilprednisolona, ou o tratamento com imunossupressores como a ciclofosfamida (Danza & Ruiz-Irastorza, 2013). Essas doses elevadas de medicamentos também podem aumentar significativamente o risco de infarto do miocárdio e eventos cerebrovasculares (Ruiz-Irastorza, Danza, & Khamashta, 2012).

Os antimaláricos apresentam um papel protetor bem conhecido contra a infecção, e a hidroxiquina é amplamente utilizada no tratamento de pacientes com LES (Danza & Ruiz-Irastorza, 2013). As propriedades imunomoduladoras e anti-infecciosas dos antimaláricos têm sido reconhecidas há mais de 40 anos. (Andrade & Alarcón, 2006). Tanto a hidroxiquina quanto a cloroquina são medicamentos bem tolerados e mostram bons perfis de segurança, entretanto, existem alguns efeitos adversos pouco comuns, porém importantes nesses medicamentos. A retinopatia, resultado do metabolismo interrompido do epitélio pigmentado a retina, que leva a degeneração de fotorreceptores é um dos possíveis efeitos tóxicos na retina associados aos antimaláricos. O primeiro sintoma de lesão na retina é a perda da função dos campos visuais paracentrais, com perda da visão de cores. Efeitos neuromiotóxicos e cardiotoxicos, apesar de raros, são complicações potencialmente fatais da terapia antimalárica (Lee, Silverman, & Bargman, 2011).

Em relação as análises de distribuições de mortes provocadas por comorbidades desenvolvidas no LES estratificadas por sexo, observamos destaque nas doenças do aparelho geniturinário que apresentaram uma relação de 19 mulheres para 1 homem. Exemplos de doenças do aparelho geniturinário são doenças glomerulares, insuficiência renal, doenças dos órgãos genitais masculinos e femininos e outros distúrbios do rim e ureter (ICD-10, 2016). A



nefrite lúpica (NL) é uma manifestação grave do LES e está associada a grande morbidade e mortalidade dos pacientes (Yap & Lai, 2015). A nefrite resulta principalmente da deposição glomerular de complexos imunes de autoanticorpos e autoantígenos, com engajamento de receptores Fc (FcRs) nas células do sistema imunológico junto com a fixação do complemento (Choi, Kim, & Craft, 2012). O anticorpo anti-DNA é um dos autoanticorpos bem estudados que se correlaciona com a atividade da doença e tem efeitos nocivos diretos nas células renais residentes e em vários componentes glomerulares. Outros autoanticorpos importantes na patogênese da NL incluem anticorpos anti-C1q e antinucleossomo. Alterações nas células B também contribuem na patogenia, como produção de autoanticorpos, secreção de citocinas pró-inflamatórias e apresentação de autoantígenos às células efetoras (Yap & Lai, 2015).

No que se refere a influência do sexo nas comorbidades renais a longo prazo, este fator ainda é controverso (Hsu *et al.*, 2011), e as diferenças na patologia da nefrite em homens comparados com mulheres ainda precisam ser mais bem elucidadas ou estudadas (Schwartzman-Morris & Putterman, 2012). Existem inconsistências entre os estudos, pois vários trabalhos não conseguiram detectar tal correlação (Ramírez Sepúlveda *et al.*, 2019). Essa inconsistência pode ser explicada pela natureza retrospectiva dos estudos, pequenos tamanhos de amostra e seleção dos controles do sexo feminino (Mok, 2005). Fatores como demora no diagnóstico, baixa procura aos serviços de saúde e baixa adesão ao tratamento em homens constituem razões que explicam um pior prognóstico da doença em homens (Mok, 2005). Hahn *et al.*, (2012) relatam que aproximadamente 35% dos adultos com LES nos Estados Unidos apresentam alguma evidência clínica de nefrite quando recebem o diagnóstico e aproximadamente 50-60% destes pacientes desenvolvem nefrite nos primeiros 10 anos da doença.

O diagnóstico tardio do LES acontece com frequência no Brasil, o que pode resultar em graves consequências. A demora para realizar o diagnóstico pode, por exemplo, ter relação com uma atividade sustentada da doença, o que promove o desenvolvimento de danos nos órgãos na ausência de terapia adequada para uma doença que não foi diagnosticada (Kernder *et al.*, 2021). O estudo de Bruce *et al.*, (2015) relata que o atraso diagnóstico no LES pode favorecer um acúmulo acelerado de danos, o que, por sua vez, leva à diminuição da qualidade de vida, fadiga e aumento da mortalidade.

Em referência ao diagnóstico e tratamento precoce, este são fatores essenciais para garantir saúde ao paciente e evitar altos custos ao mesmo e ao sistema de saúde (Klumb *et al.*, 2021). Embora a natureza complexa da doença promova atrasos no diagnóstico, causas extrínsecas também são responsáveis por esse atraso, por exemplo o acesso limitado a cuidados especializados. Em 2018, foi relatado 2.380 reumatologistas com certificação no Brasil, ou seja, o equivalente a proporção de 1 reumatologista para 87.600 pessoas, um número insuficiente para atender a população (Mendoza, 2021).

Adicionalmente, a grande maioria de profissionais envolvidos no atendimento ao LES como patologistas, reumatologistas e nefrologistas normalmente se concentra nas capitais, fato que compromete o diagnóstico de pacientes em cidades do interior (Klumb *et al.*, 2021). Assim como, há também falta de dados específicos do LES para fornecer informações



epidemiológicas e acerca da doença de LES no DATASUS, por exemplo, não há dados específicos sobre Morbidade Hospitalar no SUS sobre o LES em pessoas vivas.

O farmacêutico muitas vezes é o primeiro profissional da saúde que a população procura para conversar sobre algum problema de saúde, em especial em cidades onde faltam médicos especializados para tratar de doenças como o LES. Sendo assim, é de grande importância a participação desse profissional, juntamente com uma equipe multiprofissional ajudando no monitoramento da doença, aconselhamento, interpretação de exames, intervenções não farmacológicas e uso racional de medicamentos, de modo que haja uma melhora na qualidade de vida do paciente, otimização do tratamento e aumento da expectativa de vida.

5. CONCLUSÃO

A análise do número de óbitos de pacientes com LES ocorridos em Vitória mostrou que as principais causas básicas de mortes foram as doenças do sistema osteomuscular e tecido conjuntivo, doenças infecciosas e parasitárias, doenças do aparelho respiratório, doenças do sistema circulatório e doenças do aparelho geniturinário. A avaliação dos dados de óbitos, mostrou que mulheres de etnia parda e branca e com idade entre 10-49 anos são as mais acometidas pelo LES. Não houve aumento constante da taxa de mortalidade da doença apesar do aumento da população. Dos 269 óbitos registrados, 182 são de pacientes que não residem em Vitória, o que mostra que muitas cidades capixabas ainda não possuem especialistas para este tipo de atendimento e faltam serviços de saúde mais complexos para atendê-los em suas regiões. A partir desse cenário apresentado no estudo pode-se concluir que é necessário aumentar os dados específicos sobre o LES no Brasil, manter os protocolos para tratamento do LES atualizados e priorizar o diagnóstico precoce e orientações sobre tratamento não farmacológico, além de incentivar a diminuição da distribuição desigual de profissionais de saúde especializados para atender pacientes com LES além de outras doenças autoimunes nas cidades do interior no estado do Espírito Santo.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdou, N. I., Wall, H., Lindsley, H. B., Halsey, J. F., & Suzuki, T. (1981). Network theory in autoimmunity. In vitro suppression of serum anti-DNA antibody binding to DNA by anti-idiotypic antibody in systemic lupus erythematosus. *The Journal of clinical investigation*, 67(5), 1297–1304. <https://doi.org/10.1172/jci110158>

Amaral, B., Murphy, G., Ioannou, Y., & Isenberg, D. A. (2014). A comparison of the outcome of adolescent and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford, England)*, 53(6), 1130–1135. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket488>

Andrade, R. M., & Alarcón, G. S. (2006). Antimalarials in systemic lupus erythematosus: benefits beyond disease activity. *Future Rheumatol*, 1(2), p. 225–233. 10.2217/17460816.1.2.225

Assis, M. R. D., & Baaklini, C. E. (2009). Lúpus eritematoso sistêmico. *RBM rev. bras. med*, 274-285.

Bruce, I. N., O'Keefe, A. G., Farewell, V., Hanly, J. G., Manzi, S., Su, L., Gladman, D. D., Bae, S. C., Sanchez-Guerrero, J., Romero-Diaz, J., Gordon, C., Wallace, D. J., Clarke, A. E., Bernatsky, S., Ginzler, E. M., Isenberg, D. A., Rahman, A., Merrill, J. T., Alarcón, G. S., Fessler, B. J., ... Urowitz, M. B. (2015). Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International



Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Annals of the rheumatic diseases*, 74(9), 1706–1713. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205171>

Camelier, Aquiles. (2005). O Pulmão e as Doenças Reumáticas. Recuperado em 19 de janeiro, 2022 de: <https://www.reumatologia.org.br/orientacoes-ao-paciente/o-pulmao-e-as-doencas-reumaticas/>

Chakravarty, E. F., Bush, T. M., Manzi, S., Clarke, A. E., & Ward, M. M. (2007). Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. *Arthritis and rheumatism*, 56(6), 2092–2094. <https://doi.org/10.1002/art.22641>

Choi, J., Kim, S. T., & Craft, J. (2012). The pathogenesis of systemic lupus erythematosus-an update. *Current opinion in immunology*, 24(6), 651–657. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2012.10.004>

Costi, L. R., Iwamoto, H. M., Neves, D. C. de O., & Caldas, C. A. M. (2017). Mortalidade por lúpus eritematoso sistêmico no Brasil: avaliação das causas de acordo com o banco de dados de saúde do governo. *REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA*, 57(6) 574–582. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.09.001>

Danza, A., & Ruiz-Irastorza, G. (2013). Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus*, 22(12), 1286–1294. <https://doi.org/10.1177/0961203313493032>

Datta, S. K., & Kalled, S. L. (1997). CD40-CD40 ligand interaction in autoimmune disease. *Arthritis and rheumatism*, 40(10), 1735–1745. <https://doi.org/10.1002/art.1780401002>

Fan, Y., Hao, Y. J., & Zhang, Z. L. (2020). Systemic lupus erythematosus: year in review 2019. *Chinese medical journal*, 133(18), 2189–2196. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000983>

Fava, A., & Petri, M. (2019). Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *Journal of autoimmunity*, 96, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001>

Gergianaki, I., Garantziotis, P., Adamichou, C., Saridakis, I., Spyrou, G., Sidiropoulos, P., & Bertias, G. (2021). High comorbidity burden in patients with SLE: data from the community-based lupus registry of crete. *Journal of Clinical Medicine*, 10(5), 998. <https://doi.org/10.3390/jcm10050998>

Hahn, B. H., McMahon, M. A., Wilkinson, A., Wallace, W. D., Daikh, D. I., Fitzgerald, J. D., Karpouzas, G. A., Merrill, J. T., Wallace, D. J., Yazdany, J., Ramsey-Goldman, R., Singh, K., Khalighi, M., Choi, S. I., Gogia, M., Kafaja, S., Kamgar, M., Lau, C., Martin, W. J., Parikh, S., ... American College of Rheumatology (2012). American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis care & research*, 64(6), 797–808. <https://doi.org/10.1002/acr.21664>

Hsu, C. Y., Chiu, W. C., Yang, T. S., Chen, C. J., Chen, Y. C., Lai, H. M., Yu, S. F., Su, Y. J., & Cheng, T. T. (2011). Age- and gender-related long-term renal outcome in patients with lupus nephritis. *Lupus*, 20(11), 1135–1141. <https://doi.org/10.1177/0961203311404912>

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). (2021). Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação. Recuperado em 06 de setembro, 2021 de: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>



International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD). (2016). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-WHO Version for ;2016. Recuperado em 01 de janeiro, 2022 em: <https://icd.who.int/browse10/2016/en>

Ishitani, Lenice Harumi, & França, Elisabeth. (2001). Uso das causas múltiplas de morte em saúde pública. *Informe Epidemiológico do Sus*, 10(4), 163-175. <https://dx.doi.org/10.5123/S0104-16732001000400003>

Julian, G. S., Rosim, R. P., Carneseca, E. C., & Rigolon, J. (2020). Annualized hospitalization rate with natalizumab vs fingolimod in second-line treatment for RRMS in the public healthcare system in Brazil: A claim database approach. *PloS one*, 15(3), e0229768. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229768>

Justiz Vaillant, A. A., Goyal, A., Bansal, P., & Varacallo, M. (2021). Systemic Lupus Erythematosus. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Kernder, A., Richter, J. G., Fischer-Betz, R., Winkler-Rohlfing, B., Brinks, R., Aringer, M., Schneider, M., & Chehab, G. (2021). Delayed diagnosis adversely affects outcome in systemic lupus erythematosus: Cross sectional analysis of the LuLa cohort. *Lupus*, 30(3), 431–438. <https://doi.org/10.1177/0961203320983445>

Klumb, E. M., Scheinberg, M., Souza, V. A., Xavier, R. M., Azevedo, V. F., McElwee, E., Restrepo, M. R., & Monticielo, O. A. (2021). The landscape of systemic lupus erythematosus in Brazil: An expert panel review and recommendations. *Lupus*, 30(10), 1684–1695. <https://doi.org/10.1177/09612033211030008>

Krishnan, E., & Hubert, H. B. (2006). Ethnicity and mortality from systemic lupus erythematosus in the US. *Annals of the rheumatic diseases*, 65(11), 1500–1505. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.040907>

Lee, S. J., Silverman, E., & Bargman, J. M. (2011). The role of antimalarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. *Nature reviews. Nephrology*, 7(12), 718–729. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.150>

McGill, G., & Ambrose, N. (2018). The management of lupus in young people. *The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners*, 68(667), 96–97. <https://doi.org/10.3399/bjgp18X694805>

McGlasson, S., Wiseman, S., Wardlaw, J., Dhaun, N., & Hunt, D. (2018). Neurological Disease in Lupus: Toward a Personalized Medicine Approach. *Frontiers in immunology*, 9, 1146. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01146>

Mendoza, J. (2021). Number of licensed rheumatologists in Brazil between 2013 and 2018. Recuperado em 05 de janeiro, 2022 de: <https://www.statista.com/statistics/962380/number-licensed-rheumatologists-brazil/>

Mok, C. C. (2005). Prognostic factors in lupus nephritis. *Lupus*, 14(1), 39–44.

Moulton, V. R., Suarez-Fueyo, A., Meidan, E., Li, H., Mizui, M., & Tsokos, G. C. (2017). Pathogenesis of Human Systemic Lupus Erythematosus: A Cellular Perspective. *Trends in molecular medicine*, 23(7), 615–635. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.05.006>

Murimi-Worstell, I. B., Lin, D. H., Nab, H., Kan, H. J., Onasanya, O., Tierce, J. C., Wang, X., Desta, B., Alexander, G. C., & Hammond, E. R. (2020). Association between organ damage and mortality in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 10(5), e031850. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031850>



- Nakashima, C. A., Kenji, G., Ana Paula, Silva, J. F. M. da., Fiorenzano, G. Rodrigues., Santos, A. B. da Silva dos., Leite, M. F. Silva., Nogueira, M. Augusto., Menolli, P. V. da Silva., & Menolli, R. Andrade. (2011). Incidência e aspectos clínico-laboratoriais do Lúpus eritematoso sistêmico em cidade do Sul do Brasil. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 51(3), 235–239. [10.1590/s0482-50042011000300004](https://doi.org/10.1590/s0482-50042011000300004)
- Niewold, T. B., Hua, J., Lehman, T. J., Harley, J. B., & Crow, M. K. (2007). High serum IFN-alpha activity is a heritable risk factor for systemic lupus erythematosus. *Genes and immunity*, 8(6), 492–502. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364408>
- Pego-Reigosa, J. M., Nicholson, L., Pooley, N., Langham, S., Embleton, N., Marjenberg, Z., Barut, V., Desta, B., Wang, X., Langham, J., & Hammond, E. R. (2021). The risk of infections in adult patients with systemic lupus erythematosus: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 60(1), 60–72. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa478>
- Pestka, S., Krause, C. D., & Walter, M. R. (2004). Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunological reviews*, 202, 8–32. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2004.00204.x>
- Petri M. (2002). Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 16(5), 847–858. <https://doi.org/10.1053/berh.2002.0259>
- Ramírez Sepúlveda, J. I., Bolin, K., Mofors, J., Leonard, D., Svenungsson, E., Jönsen, A., Bengtsson, C., DISSECT consortium, Nordmark, G., Rantapää Dahlqvist, S., Bengtsson, A. A., Rönnblom, L., Sjöwall, C., Gunnarsson, I., & Wahren-Herlenius, M. (2019). Sex differences in clinical presentation of systemic lupus erythematosus. *Biology of sex differences*, 10(1), 60. <https://doi.org/10.1186/s13293-019-0274-2>
- Rider, V., Jones, S., Evans, M., Bassiri, H., Afsar, Z., & Abdou, N. I. (2001). Estrogen increases CD40 ligand expression in T cells from women with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, 28(12), 2644–2649. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11764210/>
- Roved, J., Westerdahl, H., & Hasselquist, D. (2017). Sex differences in immune responses: Hormonal effects, antagonistic selection, and evolutionary consequences. *Hormones and behavior*, 88, 95–105. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.11.017>
- Ruiz-Irastorza, G., Danza, A., & Khamashta, M. (2012). Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford, England)*, 51(7), 1145–1153. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker410>
- Sagawa, Akira., & Abdou, Nabih. (1978). Suppressor-Cell Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus CELLS INVOLVED AND IN VITRO CORRECTION. *The Journal of clinical investigation*, 62(4), 789–796. 0021-9738/78/1001-789
- Schwartzman-Morris, J., & Putterman, C. (2012). Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis. *Clinical & developmental immunology*, 2012, 604892. <https://doi.org/10.1155/2012/604892>
- Skare, T. L., Dagostini, J. S., Zanardi, P. I., & Nisihara, R. M. (2016). Infections and systemic lupus erythematosus. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 14(1), 47–51. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016AO3490>



Sociedade Brasileira de Reumatologia. (2019). Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Recuperado em 25 de agosto, 2021 em: <https://www.reumatologia.org.br/doencas/principais-doencas/lupus-eritematoso-sistemico-les/>

Souza, D. C., Santo, A. H., & Sato, E. I. (2010). Trends in systemic lupus erythematosus mortality rates in the state of Sao Paulo, Brazil from 1985 to 2004. *Clinical and experimental rheumatology*, 28(4), 519–524.

Tedde-Filho, G., Nunes, M. S., Júnior, J. C. G., Júnior, W. D., Peterle, V. U., & Gomides, A. P. M. (2021). Hospital admissions and mortality in patients with systemic lupus erythematosus in Brazil. *Brazilian Journal of Development*, 7(6), 54091–54100. [10.34117/bjdv7n6-011](https://doi.org/10.34117/bjdv7n6-011)

Voss, A., Lastrup, H., Hjelmberg, J., & Junker, P. (2013). Survival in systemic lupus erythematosus, 1995–2010. A prospective study in a Danish community. *Lupus*, 22(11), 1185-1191. <https://doi.org/10.1177/0961203313498796>

Weckerle, C. E., & Niewold, T. B. (2011). The unexplained female predominance of systemic lupus erythematosus: clues from genetic and cytokine studies. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 40(1), 42–49. <https://doi.org/10.1007/s12016-009-8192-4>

World Health Organization. (2016). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-WHO Version for, 2016. Recuperado em 01 de setembro, 2021 em: <https://icd.who.int/browse10/2016/en>

Yap, D. Y., & Lai, K. N. (2015). Pathogenesis of renal disease in systemic lupus erythematosus--the role of autoantibodies and lymphocytes subset abnormalities. *International journal of molecular sciences*, 16(4), 7917–7931. <https://doi.org/10.3390/ijms16047917>

Zeller, C. B., & Appenzeller, S. (2008). Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: the role of traditional and lupus related risk factors. *Current cardiology reviews*, 4(2), 116–122. <https://doi.org/10.2174/157340308784245775>

