



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Elisa Esteves Rossini

Associação entre experiências adversas na infância com as manifestações clínicas e a presença de danos permanentes causados pelo lúpus eritematoso sistêmico em mulheres adultas

Maceió
2022

Elisa Esteves Rossini

Associação entre experiências adversas na infância com as manifestações clínicas e a presença de danos permanentes causados pelo lúpus eritematoso sistêmico em mulheres adultas

Exame de Defesa de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Alagoas-UFAL, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de concentração: Epidemiologia, fisiopatologia e terapêutica em Ciências Médicas.

Orientadora: Prof^a Dra. Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira

Co-orientador: Prof. Dr. Valfrido Leão de Melo Neto

Maceió
2022

**Catálogo na Fonte Universidade
Federal de Alagoas Biblioteca
Central
Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

R835a Rossini, Elisa Esteves.

Associação entre experiências adversas na infância com as manifestações clínicas e a presença de danos permanentes causados pelo lúpus eritematoso sistêmico em mulheres adultas / Elisa Esteves Rossini. – 2022.

62 f. : il.

Orientadora: Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira

Co-orientador: Valdrido Leão de Melo Neto.

Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Maceió, 2022.

Inclui produto educacional.

Bibliografia: f. 41-45.

Apêndices: f. 46-56.

Anexos: f. 57-62.

1. Lúpus eritematoso sistêmico. 2. Experiências adversas na infância. 3. Sinais e sintomas. I. Título.

CDU: 616.51

Dedico essa dissertação à minha namorada, Gabriela Loss, que me incentivou todos os dias a continuar nessa jornada, por compreender o tempo que abdiquei de estar ao seu lado, os passeios e momentos que não vivemos juntas para estudar e concluir mais uma etapa da minha formação acadêmica. O amor vive em nós.

AGRADECIMENTOS

À minha namorada, companheira inseparável, cuidou e protegeu do nosso bem estar, nunca reclamou, sempre esteve ao meu lado, gratidão por existir na minha vida.

À minha família que mora tão distante, pelos momentos que deixei de estar com vocês para chegar até aqui, segui firme no caminho, honrei o propósito que vocês confiaram a mim.

Aos meus amigos por compreenderem todos os não's que eu disse quando me chamavam para passear e as palavras de incentivo: você consegue.

À minha mais que especial orientadora Prof^a Dr^a Michelle Cavalcante, por todos esses anos juntas, desde minha graduação ela acreditou no meu potencial e investiu, quando pensei que não seria capaz, ela estendeu a sua mão e disse: eu estou contigo. Gratidão pela paciência, perseverança, carisma, dedicação de tempo, um tempo precioso de uma pessoa tão requisitada, sempre arrumou uma brecha na sua agenda para me orientar, era dia, era noite, feriado e finais de semana, não tinha hora, sempre solícita. Subimos juntas a cada degrau dessa jornada, se eu cheguei até aqui foi graças a ela.

Ao Prof Dr Valfrido Leão meu co-orientador pela presença ativa na montagem e elaboração da pesquisa, com seu entusiasmo e ideias brilhantes, grande parte do que executamos vieram de suas contribuições, seu papel foi essencial na construção deste projeto. Gratidão por estar presente e acreditar.

Ao Dr Thiago Fragoso, à Dra Vanessa Miranda e toda sua equipe da reumatologia do Hospital Universitário Prof Alberto Antunes as quais forneceram todo o apoio para desenvolver a pesquisa.

À Universidade Federal de Alagoas por investir no Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica a qual fiz parte por dois anos consecutivos, em 2020 e 2021.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas por apoiar e oferecer aos mestrados a oportunidade de desenvolver a pesquisa em Alagoas.

Aos meus colegas de mestrado que sempre estiveram ao meu lado ajudando na construção do projeto e pelo companheirismo em sala de aula.

RESUMO

Introdução: As experiências adversas na infância (EAI) aumentam a prevalência de distúrbios neuropsicológicos, alterações no desenvolvimento infantil e surgimento de doenças autoimunes com complicações na vida adulta. **Objetivo:** Associar as EAI com a presença de danos permanentes e as manifestações clínicas do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) em mulheres adultas. **Métodos:** Trata-se de um estudo analítico observacional transversal em uma amostra de 97 mulheres diagnosticadas com LES, cujos dados foram coletados por entrevistas e revisão dos prontuários médicos. As EAI foram identificadas utilizando o questionário *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ) onde aborda os tipos de abusos (físico, emocional e sexual) e negligências (física e emocional) na infância, com 5 questões de cada subnível, cuja pontuação 5 significa ausência de EAI e pontuação ≥ 6 presença de EAI. As EAI foram associadas, considerando significativamente estatísticos os valores de $p < 0,05$, com os dados sociodemográficos, manifestações clínicas e a presença de danos (índice de dano permanente > 6 meses) no LES. **Resultados:** Entre as 97 mulheres entrevistadas, neste estudo, foi observado que todas as participantes pontuaram em pelo menos um subtipo de EAI. Foram encontradas associações significativas para os subníveis e as manifestações clínicas, como o abuso físico com hipertensão arterial sistêmica ($p=0,034$) e nefrite ($p=0,006$); para o abuso emocional com fotossensibilidade ($p=0,006$); para o abuso sexual com síndrome de Sjogren ($p=0,004$), úlcera oral ($p=0,030$) e acometimento do sistema pulmonar ($p=0,006$); e para a negligência física com diabetes mellitus ($p=0,022$) e vírus da imunodeficiência humana ($p=0,041$). As participantes com média ≥ 6 para EAI apresentaram associação significativa com a incapacidade de trabalhar, todavia não foram encontradas associações significativas com a presença de danos permanentes e negligência física. **Conclusão:** O presente estudo evidencia que algumas manifestações clínicas do LES estão significativamente associadas a alguns subtipos de EAI, isso mostra a importância de prevenir o trauma infantil em busca de melhorar a saúde na fase adulta.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico; experiências adversas na infância; manifestações clínicas.

ABSTRACT

Background: Adverse childhood experiences (ACE) increase the prevalence of neuropsychological disorders, changes in child development and the emergence of autoimmune diseases with complications in adult life. **Objective:** To associate ACE with the presence of permanent damage and the clinical manifestations of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in adult women. **Methods:** This is a cross-sectional observational analytical study in a sample of 97 women diagnosed with SLE, whose data were collected through interviews and review of medical records. ACE were identified using the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) which addresses the types of abuse (physical, emotional and sexual) and neglect (physical and emotional) in childhood, with 5 questions from each sublevel, whose score 5 means absence of ACE and score ≥ 6 presence of ACE. ACE were associated, considering p-values < 0.05 as statistically significant, with sociodemographic data, clinical manifestations and the presence of damage (permanent damage index > 6 months) in SLE. **Results:** Among the 97 women interviewed in this study, it was observed that all participants scored in at least one subtype of ACE. Significant associations were found for sublevels and clinical manifestations, such as physical abuse with systemic arterial hypertension ($p=0.034$) and nephritis ($p=0.006$); for emotional abuse with photosensitivity ($p=0.006$); for sexual abuse with Sjogren's syndrome ($p=0.004$), oral ulcer ($p=0.030$) and involvement of the pulmonary system ($p=0.006$); and for physical neglect with diabetes mellitus ($p=0.022$) and human immunodeficiency virus ($p=0.041$). Patients with a mean ≥ 6 for ACE showed a significant association with the inability to work, however, no significant associations were found with the presence of permanent damage and physical neglect. **Conclusion:** The present study shows that some clinical manifestations of SLE are significantly associated with some subtypes of ACE, which shows the importance of preventing childhood trauma in order to improve health in adulthood.

Keywords: systemic lupus erythematosus; adverse childhood experiences; clinical manifestations.

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Especificações dos tipos de experiências traumáticas que ocorrem na infância	15
Quadro 2. Pontuações de corte para cada subtipo de EAI	16
Quadro 3. Atualização de 1997 dos Critérios Revisados do American College of Rheumatology de 1982 para a Classificação do LES	18
Tabela 1. Associação das características socioeconômicas e hábitos de vida com as EAI	30
Tabela 2. Associação entre a farmacologia e as EAI	30
Tabela 3. Características clínicas da amostra associadas à presença de EAI	31
Tabela 4. Características clínicas com associações significativas aos subtipos de EAI	32
Tabela 5. Associações entre os subtipos de EAI e a presença de danos permanentes	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AL	Alagoas
ANA	Auto-anticorpo Antinuclear
APC	Células Apresentadoras de Antígenos
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
DC	Células Dendríticas
EAI	Experiências Adversas na Infância
EUA	Estados Unidos da América
EULAR	Liga Europeia Contra o Reumatismo
FAN	Fator Antinúcleo
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPA	Eixo Hipotálamo-Pituitária Adrenal
HUPAA	Hospital Universitário Professor Alberto Antunes
IL-1 β	Interleucina-1 β
IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina-6
IFN	Interferon
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MCP-1	<i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
NK	Células <i>Natural Killer</i>
PCR	Proteína C Reativa
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
SLICC/ACR/DI	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology/Damage Index</i>
TAG	Transtorno de Ansiedade Generalizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral- α
UFAL	Universidade Federal de Alagoas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	13
2.1 Objetivo Geral	13
2.2 Objetivos Específicos	13
3 REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1 Experiências Adversas na Infância	14
3.2 Lúpus Eritematoso Sistêmico	17
3.3 Experiências Adversas na Infância e o Lúpus Eritematoso Sistêmico	20
4 METODOLOGIA	22
4.1 Tipo e local do estudo	22
4.2 Definição da população	22
4.2.1 Critérios de inclusão	22
4.2.2 Critérios de exclusão	22
4.3 Aspectos éticos	22
4.4 Coleta de dados	22
4.5 Avaliação laboratorial	23
4.6 Análise estatística	24
5 PRODUTO	25
5.1 Associação entre experiências adversas na infância e as manifestações clínicas com presença de danos permanentes causados pelo lúpus eritematoso sistêmico em mulheres adultas	25
6 CONCLUSÕES	40
7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	41
8 REFERÊNCIAS	42
APÊNDICE	47
ANEXO	58

1 INTRODUÇÃO

As experiências adversas na infância (EAI) englobam toda e qualquer injúria direcionada intencionalmente ou sem intenção de afetar a uma criança. Elas podem ser classificadas como abuso físico, abuso emocional, abuso sexual, negligência física e negligência emocional (DE BEAUMONT *et al.*, 2019).

A longo prazo, as EAI podem alterar o sistema imune, o estresse crônico provoca o aumento das citocinas TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-2, levando o organismo a produzir defesas de origem inflamatória, a resposta imune inata estimula a resposta imune adaptativa formando auto-anticorpos contra células saudáveis aumentando o risco de desenvolver doenças autoimunes (NGUYEN e THURSTON, 2020), isso ocorre devido às alterações imunológicas mediadas pelas citocinas pró-inflamatórias, desregulação do eixo HPA e do sistema nervoso autônomo (FELDMAN *et al.*, 2019).

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune de origem multifatorial, que produz auto-anticorpos contra células saudáveis do organismo. O diagnóstico do LES é dado por exclusão utilizando os critérios do American College of Rheumatology (ACR) (UMARE *et al.*, 2017). Pessoas com história positiva de EAI possuem maior risco de desenvolver doenças autoimunes como o LES (FELDMAN *et al.*, 2019).

Portanto, é de suma importância investigar a associação entre as EAI com a presença de dano permanente e as manifestações clínicas do LES para entender o impacto do trauma infantil na saúde do adulto.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Investigar as possíveis associações entre as EAI e o LES em mulheres adultas.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil epidemiológico, socioeconômico e clínico das mulheres com LES;
- Identificar as EAI dessa população;
- Identificar a presença ou não de danos permanentes do LES na amostra;
- Avaliar a associação das variáveis sociodemográficas, medicamentosa, manifestações clínicas e danos permanentes relacionadas com as EAI e o LES;
- Associar os diferentes subtipos de EAI com a apresentação clínica do LES.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Experiências Adversas na Infância

A infância, em toda extensão, carrega uma quase nula autonomia do indivíduo. A criança vive um período influenciado por tudo à sua volta com baixa consciência de suas próprias necessidades, suas características físicas e psíquicas são moldadas de acordo com os eventos vivenciados ao seu redor. Nesse contexto, observa-se a complexidade dos fatores envolvidos durante o desenvolvimento do corpo humano, desde a primeira infância até a fase adulta, o organismo sofre inúmeras mudanças físicas, químicas e biológicas. Em indivíduos saudáveis, as reações orgânicas ocorrem em perfeita sincronia de acordo com cada fase da vida, todavia tais etapas estão expostas a modificações externas e internas reversíveis ou irreversíveis, prejudiciais ou não, a depender da extensão, intensidade e local da lesão (FELDMAN *et al.*, 2019).

As EAI abordam qualquer ação, intencional ou não, prejudicial ao desenvolvimento infantil. Observam-se os componentes traumáticos na infância como abuso físico, emocional ou sexual, bem como a negligência física e emocional, como fragmentações relevantes para classificar as situações nocivas ocorridas na infância (GRASSI-OLIVEIRA *et al.*, 2006).

O abuso emocional relaciona-se com comportamentos ofensivos, ameaças verbais, xingamentos, falar alto, alterações grosseiras na voz, conversas de cunho agressivo as quais despertam a tristeza, medo, raiva, insegurança, ou seja, sentimentos negativos. O abuso físico compreende qualquer ato corpóreo, desde bater com as próprias mãos ou utilizando algum objeto como chinelo, cinto, vara, corda, pedaço de madeira, até mesmo o trabalho infantil, bem como terceirizar a responsabilidade do cuidar de uma criança para outra criança. O abuso sexual envolve desde um olhar malicioso, proferir frases indecentes, ameaçar, contar mentiras, forçar a assistir algo sobre sexo, até a aproximação físico tendenciosa, tocar as partes íntimas, obrigar a fazer algo sexual, agredir sexualmente, molestar. A negligência física inclui os maus tratos como não dar banho, colocar roupas sujas, deixar passar fome, sede, deixar a criança sozinha em casa, não levar ao médico quando precisa, negar o acesso à educação. A negligência emocional afeta o sentir-se amado(a), protegido(a), fere a consciência de ser especial ou importante para alguém, aflora a solidão pela falta de atenção, gestos de aproximação ou conversas acolhedoras (DE BEAUMONT *et al.*, 2019).

A estimativa para EAI abrange cerca de 10-15% da população infantil mundial, dessas o abuso sexual chega a 15% e cerca de 4-16% das crianças sofrem abuso físico anualmente.

Nos Estados Unidos, estima-se que 9,1 por 1.000 crianças foram consideradas vítimas de abuso ou negligência na infância em 2016 (NGUYEN e THURSTON, 2020). Vale ressaltar que estes cálculos estão relacionados aos casos oficialmente reportados, as dificuldades de denunciar os maus tratos infantil ocultam a quantidade real das estimativas. No Brasil, há poucos casos oficialmente relatados, todavia há indicativos de grande prevalência, estima-se que cerca de um quinto da população vivenciou algum tipo de abuso infantil (BROWN *et al.*, 2019).

Os eventos adversos vivenciados na infância podem provocar disfunções imunológicas, neurológicas, cardiovasculares e psiquiátricas cumulativas, prejudiciais também na vida adulta (GRASSI-OLIVEIRA, 2006). Há relatos na literatura em que o estado de saúde relatado pelo paciente demonstrou uma dose resposta diretamente proporcional à maior pontuação das EAI com maior atividade da doença do LES, danos permanentes e depressão, como também uma relação inversamente proporcional à função física e o estado geral de saúde (DE QUATTRO *et al.*, 2020). Visto isso, as EAI são consideradas um fator de pior prognóstico a diversos sistemas e merecem atenção na geração infantil atual para evitar disfunções orgânicas futuras.

A detecção das EAI, durante a adolescência ou vida adulta, auxilia em tratamentos mais direcionados, promove a interrupção do ciclo traumático e ajuda na prevenção de recaídas, conseqüentemente melhora a qualidade de vida do indivíduo. Desse modo, há diversos instrumentos de avaliação para identificar as EAI, precedidos de entrevistas ou questionários autoaplicáveis. No entanto, o questionário mais utilizado na prática é o *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ) (Apêndice D), desenvolvido por Bernstein e colaboradores, com 70 questões originalmente e sua versão reduzida, mais utilizada, com 28 questões, aplicável em pessoas maiores de 12 anos, aborda cinco tipos de trauma precoce: abuso físico (5 questões), abuso emocional (5 questões), abuso sexual (5 questões), negligência física (5 questões), negligência emocional (5 questões) e três questões de minimização/negação, com pontuações variando de 1 a 5, como demonstrado no apêndice D (BERNSTEIN *et al.*, 1994).

O resultado final é interpretado da seguinte maneira: quanto maior a pontuação, maiores serão as experiências adversas vivenciadas na infância na amostra, sendo a totalidade da pontuação mínima de 28 pontos e a máxima de 140 pontos. O quadro 1 traz uma explicação geral dos subníveis de EAI (GORENSTEIN *et al.*, 2016).

Quadro 1. Especificações dos tipos de experiências traumáticas que ocorrem na infância (adaptado de GORENSTEIN *et al.*, 2016)

Abuso físico (AF) é todo tipo de ação na qual dor ou ferimentos, temporários ou permanentes, são causados a uma criança por uma pessoa mais velha. São exemplos de AF: castigos corporais, espancamentos, estrangulamentos, queimaduras causadas por cigarro, ferro de passar, etc.

Abuso emocional (AE) é caracterizado por agressões verbais que crianças sofrem de cuidadores. Exemplo de AE são: xingamentos, desaprovações excessivas, humilhações, ridicularizações, isolamento, etc.

Abuso sexual (AS) é todo tipo de evento no qual há violência física direcionada aos genitais ou aos órgãos sexuais de crianças. O AS corresponde não apenas ao efetivo estabelecimento de violência, mas também à tentativa de estabelecimento de tal contato. Além disso, é considerado todo tipo de comportamento que submeta uma criança a assumir um papel sexual incompatível com sua idade ou estágio do desenvolvimento. Exemplos de formas de AS são: penetração forçada, exposição a estímulos sexuais (como vídeos e fotos), contato sexual íntimo, assédio sexual, etc.

Negligência física (NF) é a falha dos cuidadores em atender as necessidades físicas de uma criança. Exemplos de NF são: privação de vestuário adequado, privação de nutrição adequada ou falta de recursos de higiene e assistência médica.

Negligência emocional (NE) corresponde à falha dos cuidadores da criança em protegê-la da exposição a eventos excessivamente estressantes. Além disso, corresponde também ao fracasso dos responsáveis em oferecer suporte emocional à criança, de forma que não estimulem seu desenvolvimento emocional, intelectual e social. Exemplos de NE são: a falha dos cuidadores em fazer as crianças se sentirem amadas, protegidas e queridas.

Bernstein e Fink (1994) estabeleceram pontuações de corte para níveis de exposição em nenhum, leve, moderado e grave para cada tipo de trauma infantil. Os dados foram dicotomizados em dois grupos para cada uma das cinco categorias de abuso e negligência, os indivíduos com pontuação na faixa nunca-leve foram classificados como negativos para exposição e os indivíduos com pontuação na faixa moderada-grave foram classificados como positivos para exposição. Quanto maior for a pontuação, maior será a gravidade do abuso para essa escala. O quadro 2 traz os subtipos de adversidades divididos em quatro categorias de gravidade: nenhum, leve, moderado e grave (ao extremo) (BERNSTEIN *et al.*, 1994).

Quadro 2. Pontuações de corte para cada subtipo de EAI

Nível de abuso	Abuso emocional	Abuso físico	Abuso sexual	Negligência emocional	Negligência física
Nenhum	5-8	5-7	5	5-9	5-7
Leve	8-12	8-9	6-7	10-14	8-9
Moderado	13-15	10-12	8-12	15-17	10-12
Grave	16+	13+	13+	18+	13+

3.2 Lúpus Eritematoso Sistêmico

O LES é uma afecção inflamatória crônica imunomediada, pleomórfica e disseminativa, de origem genética, hormonal e/ou ambiental, a qual flutua em períodos ativos e remissivos, diverge em graus de intensidade e perfis clínicos, com diagnóstico desafiador (STOJAN e PETRI, 2018).

Na epidemiologia do LES há maior prevalência e taxa de incidência em mulheres comparadas aos homens (relação de 9:1), usualmente o quadro inicia na puberdade, entre a segunda e terceira década de vida (PONS-ESTEL *et al.*, 2017). Em um estudo epidemiológico nacional realizado na França obteve da amostra total dos portadores de LES 86,5% eram mulheres com idade média de 45,7 [16,5] anos (MAGEAU *et al.*, 2019). Há uma predileção por afrodescendentes comparados às etnias hispânicas, asiáticas e caucasianas, como também uma taxa de mortalidade três vezes maior nos portadores de LES comparados com a população geral (STOJAN e PETRI, 2018).

Há uma interação multifatorial que pode desencadear ou exacerbar o LES, como fatores genéticos, ambientais e hormonais. Os fatores genéticos envolvem mais de 100 genes, embora apenas 10% dos pacientes possuem algum parente de 1º grau e apenas 2% possuem algum filho(a) acometido(a) (KIRIAKIDOU e CHING, 2020). Os fatores ambientais relacionam-se principalmente com a exposição a raios ultravioletas A/B, ganhando importância tanto para desencadear quanto para reativar o LES, surgem lesões por fotossensibilidade na pele e estão presentes em cerca de 75% dos indivíduos com LES. Outro fator ambiental importante é o tabagismo que apresenta maior risco de desenvolver o lúpus discóide. Menos frequente, a exposição à sílica e mercúrio, bem como as infecções virais, principalmente pelo vírus Epstein Barr, podem ser um gatilho inicial para o desenvolvimento do LES (KUHN *et al.*, 2016). Outro fator predisponente é o hormônio estrógeno, isso pode justificar o predomínio em mulheres após a puberdade, em terapia de reposição hormonal ou anticoncepção estrogênica, os estrógenos diminuem a apoptose dos linfócitos B, responsáveis pela produção de anticorpos (KIRIAKIDOU e CHING, 2020).

A nefrite lúpica tem uma prevalência de 75% nos pacientes afrodescendentes e 50% nos caucasianos, geralmente surge nos primeiros cinco anos de doença, tem pior prognóstico, mais comum no LES juvenil. A lesão base ocorre através de glomerulonefrite por deposição de imunocomplexos, normalmente assintomática, inicia-se a investigação quando há alterações nos exames de rotina como sedimento urinário, cilindros hemáticos, hematúria dismórfica, proteinúria ou elevação da creatinina sérica. Para fechar diagnóstico recomenda-se a biópsia renal, mesmo com a clínica muito sugestiva, pela capacidade de

detectar outras lesões, todavia há indicações específicas para realizá-la como proteinúria \geq 500 mg e hematúria ou cilindros hemáticos; proteinúria \geq 1g; perda de função renal sem causa aparente. O anticorpo anti-ds DNA apresenta-se positivo, um facilitador para a classificação. Nas formas muito graves, o paciente pode evoluir com disfunção renal importante, anasarca e hipertensão arterial sistêmica (KLUMB *et al.*, 2015).

As manifestações clínicas no LES abrangem todos os sistemas, podem aparecer isoladas ou associadas e o profissional de saúde deve valorizar todos os detalhes colhidos durante a anamnese para garantir maior precisão na classificação da doença. De forma geral, as manifestações agrupam-se por sistemas ou órgãos, acometendo cabeça, orelhas, olhos, nariz, garganta, cutâneo, cardiopulmonar, gastrointestinal, neurológico, hematológico, vascular, musculoesquelético e constitucionais (PONS-ESTEL *et al.*, 2017).

O diagnóstico do LES inicia-se pela exclusão de outras doenças e devido a sua origem multifatorial deve-se utilizar estratégias pré-determinadas, para confirmar de fato a doença. As associações mundiais dedicadas ao estudo da doença sugerem unir os aspectos clínicos, imunológicos e epidemiológicos para chegar a um consenso classificatório. Um exemplo amplamente difundido são os critérios de classificação da American College of Rheumatology (ACR). O Colégio Americano de Reumatologia estabeleceu os critérios para classificação do LES pela primeira vez em 1971, desde então ocorreram revisões subsequentes em 1982, 1997 (Quadro 3), 2012 e 2019 (ARINGER *et al.*, 2019).

A atualização de 1997 exige que 4 dos 11 critérios devem ser atendidos para o diagnóstico do LES. Embora visem auxiliar na classificação, os critérios do ACR oferecem uma ferramenta altamente sensível e específica para o diagnóstico de LES, com base nas manifestações objetivas da doença (KIRIAKIDOU e CHING, 2020).

Quadro 3. Atualização de 1997 dos Critérios Revisados do *American College of Rheumatology* de 1982 para a Classificação do LES (adaptado de HOCHBERG *et al.*, 2016)

Critério	Definição
Eritema malar	Lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo.
Erupção discóide	lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia
Fotossensibilidade	Exantema cutâneo como reação não-usual à exposição à luz solar, de acordo com a história do paciente ou observado pelo médico.
Úlceras orais/nasais	Úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico.
Artrite	Não-erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.

Serosite	Pleurite (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).
Comprometimento renal	Proteinúria persistente (> 0,5 g/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal.
Alterações Neurológicas	Convulsões (na ausência de outras causas) Psicose (na ausência de outras causas)
Alterações Hematológicas	Anemia hemolítica ou leucopenia (menor que 4.000/mm ³ em duas ou mais ocasiões) ou linfopenia (menor que 1.500/mm ³ em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que 100.000/mm ³ na ausência de outra causa).
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.
Anticorpo Antinuclear ou fator antinúcleo (FAN)	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.

O grupo do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) publicou, em 2012, os critérios de classificação de pacientes com LES (*SLICC Classification Criteria*) e mais tarde, em 2019, a EULAR (Liga Européia Contra o Reumatismo) e a ACR (*2019 EULAR/ACR Classification Criteria*) incluíram novos critérios de classificação com maior sensibilidade e especificidade (ARINGER *et al.*, 2019).

O índice de dano do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology/Damage Index* (SLICC/ACR/DI) (apêndice C) avalia o índice de danos permanentes por pelos menos 6 meses, subdivididos em 12 sistemas orgânicos e identifica a injúria tecidual a qual pode progredir para um dano orgânico irreversível (GLADMAN & UROWITZ, 1997).

Inicia-se o tratamento do lúpus com glicocorticóides como a prednisona, agentes antimaláricos, como a hidroxicloroquina com início na menor dose possível. Importante cessar o tabagismo por provocar manifestações cutâneas mais graves. Os anti-inflamatórios não esteroidais ocupam a primeira linha de tratamento, com associação de inibidor de bomba de prótons para prevenir gastropatias. Os glicocorticóides também podem atuar, bem como o metotrexato, que em casos de intolerância utiliza-se azatioprina ou micofenolato de mofetila (KIRIAKIDOU e CHING, 2020).

O principal objetivo no tratamento é manter o LES em remissão ou em fase de manutenção com agentes citotóxicos durante vários meses. Vale ressaltar a importância de controlar as comorbidades como a pressão arterial, dislipidemia e a síndrome do anticorpo antifosfolípide, bem como interromper o uso de estrogênio pelo alto risco de trombose (MARGEAU *et al.*, 2019).

A indução de remissão da doença pode ser feita com pulsoterapia, a qual pode iniciar-se com corticoide (metilprednisolona/ciclofosfamida) na menor dose possível, com alvo no desmame, importante associar uma droga poupadora de corticóide de efeito mais tardio (hidroxicloroquina, metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetila, ciclofosfamida) na tentativa de minimizar os efeitos colaterais da imunossupressão, como hipertensão, toxicidade renal, diarreia, ganho de peso (KIRIAKIDOU e CHING, 2020).

3.3 Experiências Adversas na Infância e o Lúpus Eritematoso Sistêmico

O recrutamento de células pró-inflamatórias do sistema imune inato, tais como IL-6, IL-1 e TNF- α , expressa a principal estratégia adotada pelo organismo durante a resposta inflamatória aguda primária. As citocinas desempenham um papel importante na regulação e produção de anticorpos pelas células B e T no combate a infecções patogênicas. A inflamação autoimune tem como principais indutores as células TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-2. O LES é uma doença autoimune inflamatória crônica, tais citocinas produzidas durante a resposta imune inata estimulam a resposta imune adaptativa, formando auto-anticorpos contra células saudáveis. Nesse contexto, a IL-2, um heterodímero tipo I, secretada por células dendríticas e macrófagos, estimula a produção de células T e INF- γ e promove a diferenciação de células TH1, principal influência da resposta inata a respostas imunológicas adaptativas. Além disso, tem como principais alvos celulares e efeitos biológicos as células T, atuando na proliferação e diferenciação em células efetoras e de memória, promovendo o desenvolvimento de células T regulatórias, prolongando sua sobrevivência e função, com isso as células *natural killer* (NK) agem na proliferação e sua ativação, por fim as células B desempenham sua proliferação e síntese de anticorpos (UMARE *et al.*, 2017).

As EAI estão frequentemente associadas a fatores genéticos, epigenéticos, clínicos, ambientais e sociais do indivíduo (BROWN *et al.*, 2019). Há relatos de que o TDM e as EAI estão relacionados com o processo de ativação do sistema imune e ao aumento da inflamação através dos mediadores pró-inflamatórios TNF- α e IL-6, os pacientes adultos com TDM e com história de trauma na infância cursam com resistência a psicofarmacologia e psicoterapia, por serem menos propensos a responder aos antidepressivos convencionais, essas pessoas

podem se beneficiar do tratamento adjuvante com medicamentos anti-inflamatórios (NGUYEN e THURSTON, 2020). Além disso, pacientes com história de trauma na infância cursam com sintomas mais graves no TDM, tem um aumento da cronicidade, resistência a psicofarmacologia e psicoterapia, indução da hipersonia e aumento do apetite (BROWN *et al.*, 2019).

A patogenia e sintomatologia do transtorno de ansiedade generalizada (TAG) está associada a inflamação crônica induzida pelas citocinas pró e anti-inflamatórias, como o TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IFN- γ , PCR e MCP-1, liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e aumento no estado de estresse oxidativo (DE BEAUMONT *et al.*, 2019). As adversidades na infância também estão associadas à desregulação crônica da resposta do organismo ao estresse, promovendo uma maior expressão de genes pró-inflamatórios na vida adulta. Ademais, indivíduos com história de adversidades na infância possuem níveis circulantes elevados de biomarcadores inflamatórios, tais biomarcadores inflamatórios, como PCR e IL-6, estão largamente envolvidos nas pesquisas de associação entre adversidades na infância e processos inflamatórios (NGUYEN e THURSTON, 2020). Portanto, as EAI estão intimamente relacionadas a diversos transtornos mentais.

Pessoas com história de EAI possuem maior risco de desenvolver doenças autoimunes. Mulheres expostas às EAI possuem um risco quase três vezes maior de desenvolver o LES, a hipótese fomentada inclui alterações imunológicas mediadas por citocinas pró-inflamatórias, desregulação do eixo HPA e do sistema nervoso autônomo (FELDMAN *et al.*, 2019). Portanto, identificar as EAI e associá-las com as manifestações clínicas e presença de danos permanentes em mulheres lúpicas ajuda a entender a relevância de prevenir as EAI com o objetivo de garantir maior qualidade de vida na geração futura.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo e local do estudo

Trata-se de um estudo analítico observacional transversal. A pesquisa foi desenvolvida em mulheres diagnosticadas com LES em acompanhamento ambulatorial no Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas (HUPAA-UFAL) no período compreendido entre junho de 2018 e março de 2022 na cidade de Maceió, Alagoas.

4.2 Definição da população

A amostra do presente estudo foi extraída de forma não-probabilística por conveniência da população previamente diagnosticada com LES em seguimento no ambulatório de Reumatologia do HUPAA-UFAL. O diagnóstico do LES foi feito através de dados clínicos, epidemiológicos e exames laboratoriais conforme preconizado pelo *American College of Rheumatology* (ACR 1997), sendo necessários no mínimo quatro dos onze critérios definidos (Quadro 1).

4.2.1 Critérios de inclusão

- Mulheres maiores de 18 anos de idade;
- Gênero feminino;
- Diagnóstico confirmado de LES pelos critérios ACR 1997;
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

4.2.2 Critérios de exclusão

- Mulheres com déficit cognitivo que apresentam dificuldades de entendimento dos questionários aplicados durante a entrevista.

4.3 Aspectos éticos

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFAL, através da plataforma Brasil sob o número CAAE: 59049916.0.0000.5013 e parecer 2.725.374 (anexo A).

4.4 Coleta dos dados

As participantes foram convidadas para participar da pesquisa com explicação de todas as etapas do estudo, após a aceitação da participação, fez-se a leitura e coletou-se a assinatura

do termo de consentimento livre e esclarecido TCLE (apêndice A), conforme resolução nº 196/96 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde.

As entrevistas foram realizadas no setor de pesquisa da reumatologia no HUPAA, onde foram preenchidos o questionário específico (apêndice B) e o SLICC/ACR/DI (apêndice C) pelo pesquisador responsável.

O entrevistador perguntou as 28 questões do CTQ para as integrantes, cobrindo os cinco domínios: abuso físico (5 questões), abuso emocional (5 questões), abuso sexual (5 questões), negligência física (5 questões), negligência emocional (5 questões) e minimização/negação (3 questões). Para cada questão do CTQ a resposta foi padronizada em “nunca” que equivale a uma pontuação de 1; “poucas vezes” equivale a 2; “às vezes” equivale a 3; “muitas vezes” equivale a 4; “sempre” equivale a 5 pontos. Assim, as pontuações de cada subnível de adversidade variam de 5 a 25, com pontuações mais altas refletindo maior exposição às EAI, exceto as questões de minimização que variam de 5 a 15 pontos.

Foram consideradas as pontuações de corte para os níveis de exposição em nenhum, leve, moderado e grave para cada tipo de trauma infantil. Os dados foram dicotomizados em dois grupos para cada uma das cinco categorias de abuso e negligência, os indivíduos com pontuação na faixa nunca-leve foram classificados como negativos para exposição e os indivíduos com pontuação na faixa moderada-grave foram classificados como positivos para exposição. A classificação entre nenhum, leve, moderado e grave sofre divergência a depender do tipo de trauma, no abuso emocional (8>12>15>16), abuso físico (7>9>12>13), abuso sexual (5>7>12>13), negligência emocional (9>14>17>18) e negligência física (7>9>12>13), respectivamente. Quanto maior for a pontuação, maior será a gravidade do abuso para essa escala.

Durante a coleta de dados e aplicação dos questionários observou-se que as participantes que necessitaram de acompanhamento psicológico/psiquiátrico foram encaminhadas para os ambulatórios do HUPAA, dando-se especial atenção à saúde mental das que precisavam de seguimento.

4.5 Avaliação laboratorial

Para realizar a avaliação laboratorial geral foram colhidas informações dos prontuários das integrantes. A taxa de filtração glomerular foi estimada através da creatinina plasmática, pela equação do Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (LEVEY *et al.*, 2009).

4.6 Análise estatística

Os dados coletados durante as entrevistas foram tabulados em planilhas eletrônicas no programa Excel 2019 (Microsoft®, NY, EUA). Após a tabulação, utilizamos o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) – versão 22.0 para a análise estatística.

Os dados quantitativos foram descritos estatisticamente em termos de média e desvio padrão (DP) ou mediana (variação), enquanto os resultados qualitativos foram apresentados como número e porcentagem. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para determinar a normalidade da distribuição das variáveis numéricas. O teste paramétrico de Student foi realizado para comparar variáveis quantitativas com distribuição normal entre os grupos e o teste não paramétrico de Mann-Whitney para variáveis quantitativas com distribuição não normal. O teste do qui-quadrado de Pearson (χ^2) foi utilizado para comparar grupos (com EAI e sem EAI) envolvendo variáveis categóricas qualitativas. Um valor de probabilidade bicaudal (valor de p) inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

5 PRODUTO

5.1 ASSOCIAÇÃO ENTRE EXPERIÊNCIAS ADVERSAS NA INFÂNCIA COM AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E PRESENÇA DE DANOS PERMANENTES CAUSADOS PELO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO EM MULHERES ADULTAS

5.1.1 Resumo

Introdução: Pacientes com história de experiências adversas na infância (EAI) possuem maior incidência de desenvolver doenças autoimunes como o lúpus eritematoso sistêmico.

Objetivo: Associar as EAI com a presença de danos permanentes e as manifestações clínicas do LES em mulheres adultas. **Método:** Trata-se de um estudo analítico observacional transversal em uma amostra de 97 mulheres diagnosticadas com LES, cujos dados foram coletados por entrevistas e revisão dos prontuários médicos. As EAI foram identificadas utilizando o questionário *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ) e associadas com os dados sociodemográficos, clínicos e a presença de danos. **Resultados:** Foram encontradas associações significativas para o abuso físico com hipertensão arterial sistêmica ($p=0,034$) e nefrite ($p=0,006$); para o abuso emocional com fotossensibilidade ($p=0,006$); para o abuso sexual com síndrome de Sjogren ($p=0,004$), úlcera oral ($p=0,030$) e acometimento do sistema pulmonar ($p=0,006$); e para a negligência física com diabetes mellitus ($p=0,022$) e vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) ($p=0,041$). **Conclusão:** Pessoas com história positiva de EAI possuem associações significativas para algumas manifestações clínicas do LES e os subtipos de EAI, isso mostra a importância de prevenir o trauma infantil em busca de melhorar a saúde na fase adulta. Mais estudos são necessários para elucidar o impacto das EAI na saúde dos adultos.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico; experiências adversas na infância; manifestações clínicas.

5.1.2 Introdução

As experiências adversas na infância (EAI) englobam fatores que podem afetar negativamente o desenvolvimento infantil e trazer complicações reversíveis ou irreversíveis com impacto na vida adulta. As EAI podem ser subdivididas em: abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligência física e negligência emocional (DE BEAUMONT *et al.*, 2019).

A estimativa para EAI abrange cerca de 10-15% da população infantil mundial, dessas o abuso sexual chega a 15% anualmente. Cerca de 4-16% das crianças sofrem abuso físico por ano. Nos Estados Unidos, estima-se que 9,1 por 1.000 crianças foram consideradas vítimas de abuso ou negligência na infância no ano de 2016 (NGUYEN e THURSTON, 2020). Vale ressaltar que estes cálculos estão relacionados aos casos oficialmente reportados, as dificuldades de denunciar os maus tratos infantil ocultam a quantidade real das estimativas. No Brasil, há poucos casos oficialmente relatados, todavia há indicativos de grande prevalência, estima-se que cerca de um quinto da população vivenciou algum tipo de abuso infantil (BROWN *et al.*, 2019).

As EAI podem provocar disfunções imunológicas, neurológicas, cardiovasculares e psiquiátricas cumulativas, prejudiciais também na vida adulta (GRASSI-OLIVEIRA, 2006). A primeira e segunda décadas de vida de qualquer indivíduo suportam mudanças físicas e psíquicas complexas, moldadas pela carga genética e influências externas do meio em que se vive. A capacidade de suprir as necessidades básicas de sobrevivência durante a infância podem elevar ou diminuir a qualidade de vida na fase adulta (RASMUSSEN *et al.*, 2020). As EAI podem gerar danos irreparáveis a longo prazo como a desregulação crônica da resposta imune que induz o aumento de citocinas TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-2, levando o organismo a produzir defesas de origem inflamatória, a resposta imune inata estimula a resposta imune adaptativa formando auto-anticorpos contra células saudáveis predispondo o desenvolvimento de doenças autoimunes (NGUYEN e THURSTON, 2020).

As doenças autoimunes iniciam um contra ataque de destruição das células do próprio organismo. Tal disfunção do sistema imune, provocada por diversos fatores, gera anticorpos capazes de reconhecer células saudáveis como antígenos (CURADO *et al.*, 2016). Nesse contexto, o lúpus eritematoso sistêmico (LES) ganha destaque, uma doença inflamatória autoimune com perda de tolerância a auto-antígenos nucleares, de maior prevalência nas mulheres comparado aos homens, manifesta-se inicialmente nas segunda e terceira décadas de vida, atinge uma população economicamente ativa, em fase reprodutiva, com prejuízo inestimável para a sociedade (KIRIAKIDOU e CHING, 2020).

Os critérios para a classificação do LES englobam eritema malar, erupção discóide, fotossensibilidade, úlceras orais/nasais, artrite, serosite, comprometimento renal, alterações neurológicas, hematológicas, imunológicas, título anormal de anticorpo antinuclear, entre outros. Além disso, há um aumento de biomarcadores inflamatórios que causam danos a múltiplos sistemas e órgãos (TIMÓTEO *et al.*, 2016). O aumento da proteína C reativa (PCR) na fase aguda do LES deve-se a desregulação de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e a interleucina-1 β (IL-1 β) (UMARE *et al.*, 2017).

A exposição prolongada às EAI pode alterar, de uma maneira diretamente proporcional, o sistema imune inflamatório. A estimulação crônica do estresse produz as células reativas de oxigênio (ROS) no cérebro, as quais possibilitam a metilação (inserção do grupo metil -CH₃) do DNA alterando sua conformação. A depender do local onde acontece a metilação do DNA, haverá ou não repercussões no sistema fisiológico do indivíduo. O DNA possui zonas neutras sem função orgânica, todavia quando a metilação ocorre em zonas de funções importantes ocorre um desequilíbrio fisiológico. Tais alterações no sistema imune estão frequentemente precedidas de fatores genéticos, epigenéticos, clínicos, ambientais e sociais do indivíduo (BROWN *et al.*, 2019). A depender da intensidade das alterações imunológicas provocadas pelas adversidades o indivíduo pode apresentar na vida adulta atitudes criminosas, alterações comportamentais, ganho de peso, comorbidades, promiscuidade, prostituição, consumo de drogas ilícitas, risco de suicídio, bem como alterações psicológicas como o transtorno depressivo maior (TDM), transtorno bipolar (TB), transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e o transtorno de conduta (TC) (KRUGERS *et al.*, 2017).

Pessoas com história de EAI possuem maior risco de desenvolver doenças autoimunes, Feldman publicou que mulheres expostas às EAI possuem um risco quase três vezes maior de desenvolver o LES, a hipótese fomentada inclui alterações imunológicas mediadas por citocinas pró-inflamatórias, desregulação do eixo Hipotálamo-Pituitária Adrenal (HPA) e do sistema nervoso autônomo (FELDMAN *et al.*, 2019). Portanto, identificar as EAI e associá-las com as manifestações clínicas e a presença de danos permanentes em mulheres lúpicas ajuda a entender a importância de prevenir as EAI com o objetivo de garantir maior qualidade de vida da geração futura.

5.1.3 Material e Métodos

Trata-se de um estudo analítico observacional transversal. A pesquisa foi desenvolvida em mulheres diagnosticadas com LES em acompanhamento ambulatorial em um hospital universitário no município de Maceió/AL (Brasil), no período compreendido entre junho de 2018 e março de 2022, aprovado pelo CEP/UFAL (CAAE: 59049916.0.0000.5013) e parecer 2.725.374.

A amostra das 97 participantes foi extraída de forma não-probabilística por conveniência da população previamente diagnosticada com LES em seguimento no ambulatório de reumatologia. Os critérios de inclusão foram mulheres, maiores de 18 anos de idade, com diagnóstico confirmado de LES pelos critérios ACR 1997 e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Os critérios de exclusão foram mulheres com déficit cognitivo que apresentavam dificuldades de entendimento dos questionários aplicados durante a entrevista.

O diagnóstico do LES foi feito através de dados clínicos, epidemiológicos e exames laboratoriais conforme preconizado pelo *American College of Rheumatology* (ACR 1997). As integrantes foram convidadas para participar da pesquisa com explicação prévia de todas as etapas do estudo, após a aceitação da participação, fez-se a leitura e coletou-se a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, conforme resolução nº 196/96 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde.

As entrevistas foram realizadas no setor de pesquisa da reumatologia do hospital, onde foram preenchidos os questionários socioeconômico, o *Childhood Trauma Questionnaire* (BERNSTEIN *et al.*, 1994) e o *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology/Damage Index* (SLICC/ACR/DI) (GLADMAN & UROWITZ, 1997) pelo pesquisador responsável. Para realizar a avaliação laboratorial geral foram colhidas informações dos prontuários das pacientes. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada através da creatinina plasmática, pela equação do *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (LEVEY *et al.*, 2009).

O entrevistador perguntou as 28 questões do CTQ para as integrantes, cobrindo os cinco domínios: abuso físico (5 questões), abuso emocional (5 questões), abuso sexual (5 questões), negligência física (5 questões), negligência emocional (5 questões) e minimização/negação (3 questões). Para cada questão do CTQ a resposta foi padronizada em “nunca” que equivale a uma pontuação de 1; “poucas vezes” equivale a 2; “às vezes” equivale a 3; “muitas vezes” equivale a 4; “sempre” equivale a 5 pontos. Assim, as pontuações de cada

subnível de adversidade variam de 5 a 25, com pontuações mais altas refletindo maior exposição às EAI, exceto as questões de minimização que variam de 5 a 15 pontos.

Foram consideradas as pontuações de corte para os níveis de exposição em nenhum, leve, moderado e grave para cada tipo de trauma infantil. Os dados foram dicotomizados em dois grupos para cada uma das cinco categorias de abuso e negligência, os indivíduos com pontuação na faixa nunca-leve foram classificados como negativos para exposição e os indivíduos com pontuação na faixa moderada-grave foram classificados como positivos para exposição. A classificação entre nenhum, leve, moderado e grave sofre divergência a depender do tipo de trauma, no abuso emocional (8>12>15>16), abuso físico (7>9>12>13), abuso sexual (5>7>12>13), negligência emocional (9>14>17>18) e negligência física (7>9>12>13), respectivamente. Quanto maior for a pontuação, maior será a gravidade do abuso para essa escala.

Durante a coleta de dados e aplicação dos questionários observou-se as participantes que necessitaram de acompanhamento psicológico/psiquiátrico foram encaminhadas para os ambulatórios do hospital, dando-se especial atenção à saúde mental das que precisavam de seguimento.

Os dados coletados durante as entrevistas foram tabulados em planilhas eletrônicas no programa Excel 2019 (Microsoft®, NY, EUA). Após a tabulação, utilizamos o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) – versão 22.0 para a análise estatística. Os dados quantitativos foram descritos estatisticamente em termos de média e desvio padrão (DP), enquanto os resultados qualitativos foram apresentados como número e porcentagem. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para determinar a normalidade da distribuição das variáveis numéricas. O teste paramétrico de Student foi realizado para comparar variáveis quantitativas com distribuição normal entre os grupos e o teste não paramétrico de Mann-Whitney para variáveis quantitativas com distribuição não normal. O teste do qui-quadrado de Pearson (χ^2) foi utilizado para comparar grupos (com EAI e sem EAI) envolvendo variáveis categóricas qualitativas. Um valor de probabilidade bicaudal (valor de p) inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

5.1.4 Resultados

Foram entrevistadas 97 mulheres, cerca de $\frac{1}{3}$ das pacientes atendidas no hospital universitário, diagnosticadas com LES atendendo os critérios da ACR e os critérios de inclusão citados no item 4.2.1. O perfil socioeconômico e os hábitos de vida estão representados na tabela 1. A média de idade entre as mulheres entrevistadas foi de $37,9 \pm 12,0$

anos. Entre as mulheres com história positiva de EAI encontrou-se um perfil de etnia não branca 34 (63,0%), casadas 31 (57,4%), com tempo de estudo $9,2 \pm 3,0$ anos, incapazes de trabalhar 45 (83,3%), renda $747,2 \pm 560,6$ reais, casa própria atual 39 (72,2%), casa própria na infância 32 (59,3%), tabagistas 10 (18,5%) e estilistas 26 (48,1%). Encontrou-se uma associação significativa entre as EAI e a incapacidade de trabalhar ($p=0,039$).

Tabela 1. Associação das características socioeconômicas e hábitos de vida com as EAI

	Total, N=97	Com EAI, n=54	Sem EAI, n=43	Valor <i>p</i>
Características socioeconômicas				
<i>Idade, anos (Média/dp)</i>	37,9 (12,0)	37,4 (12,2)	38,6 (12,0)	0,356
<i>Etnia não branca (%)</i>	64 (66,0)	34 (63,0)	30 (69,8)	0,482
<i>Casadas (%)</i>	58 (59,8)	31 (57,4)	27 (62,8)	0,591
<i>Estudos, anos (Média/dp)</i>	9,7 (3,6)	9,2 (3,0)	10,5 (4,2)	0,072
<i>Inativas (%)</i>	73 (75,2)	45 (83,3)	28 (65,1)	0,039 ^A
<i>Renda, real (Média/dp)</i>	884,5 (739,4)	747,2 (560,6)	1056,9 (893,5)	0,138
<i>Casa própria (%)</i>				
<i>Atual</i>	77 (79,4)	39 (72,2)	38 (88,4)	0,051
<i>Infância</i>	64 (66,0)	32 (59,3)	32 (74,4)	0,117
Hábitos de vida				
<i>Tabagistas (%)</i>	17 (17,5)	10 (18,5)	7 (16,3)	0,773
<i>Etilistas (%)</i>	45 (46,4)	26 (48,1)	19 (44,2)	0,697

^Achi-square test $X^2 = 4,27$

A tabela 2 mostra os principais medicamentos que as mulheres fazem ou já fizeram uso no tratamento do LES nesta amostra. A hidroxicloroquina estava presente em todos os tratamentos. A frequência do uso de medicamentos em mulheres com EAI positiva foi de prednisona 52 (96,3%), azatioprina 36 (66,7%), ciclofosfamida 27 (50,0%), rituximabe 8 (14,8%), metotrexato 6 (11,1%), micofenolato 8 (14,8%), pregabalina 4 (7,4%), gabapentina 1 (1,85%), anti-hipertensivos 34 (63,0%) e antidepressivos 19 (35,2%). Não foram encontradas associações significativas entre as EAI e o uso de medicamentos conforme visto na tabela 2.

Tabela 2. Associação entre a farmacologia e as EAI

	Total, N=97	Com EAI, n=54	Sem EAI, n=43	Valor <i>p</i>
<i>Hidroxicloroquina (%)</i>	97 (100)	54 (100)	43 (100)	0,264
<i>Prednisona (%)</i>	90 (92,8)	52 (96,3)	38 (88,4)	0,134
<i>Azatioprina (%)</i>	67 (69,1)	36 (66,7)	31 (72,1)	0,566
<i>Ciclofosfamida (%)</i>	52 (53,6)	27 (50,0)	25 (58,1)	0,425
<i>Rituximabe (%)</i>	13 (13,4)	8 (14,8)	5 (11,6)	0,647
<i>Metotrexato (%)</i>	9 (9,3)	6 (11,1)	3 (7,0)	0,486
<i>Micofenolato (%)</i>	13 (13,4)	8 (14,8)	5 (11,6)	0,647
<i>Pregabalina (%)</i>	9 (9,3)	4 (7,4)	5 (11,6)	0,477

<i>Gabapentina (%)</i>	1 (1,0)	1 (1,85)	0 (0)	0,370
<i>Anti-hipertensivo (%)</i>	53 (54,6)	34 (63,0)	19 (44,2)	0,065
<i>Antidepressivo (%)</i>	28 (28,9)	19 (35,2)	9 (21,0)	0,124

As características clínicas da amostra envolveram diversos aspectos encontrados na patologia do LES, conforme visualizados na tabela 3. Nota-se uma amostra com média de tempo de diagnóstico $6,6 \pm 5,4$ anos, IMC $26,2 \pm 5,3$ e menarca 12 ± 1 anos. O perfil clínico observado das mulheres com história positiva de EAI foi: hipertensas 34 (63,0%), DM 4 (7,4%), Síndrome de Sjogren 6 (11,1%), HIV 1 (1,85%), rash malar 40 (74,1%), fotossensibilidade 44 (81,5%), rash discóide 25 (46,3%), úlcera oral 25 (46,3%), artrite 45 (83,3%), polineuropatia 21 (38,9%), esclerodermia 2 (3,7%), alopecia 15 (27,8%), acometimento cardíaco 23 (42,6%), hematológico 39 (72,2%), vascular 9 (16,7%), pulmonar 10 (18,5%), oftalmológico 9 (16,7%), renal 26 (48,1%), nefrite 23 (42,6%), proteinúria $> 3,5g$ 6 (11,1%) e TFG $92,3 \pm 30,3$ mL/min/1,73m². O FAN foi positivo em 100% da amostra. Na análise das EAI dicotomizadas não houve associação significativa para as apresentações clínicas da amostra.

Tabela 3. Características clínicas da amostra associadas à presença de EAI

	Total, N=97	Com EAI, n=54	Sem EAI, n=43	Valor <i>p</i>
<i>Tempo de diagnóstico, anos (Média/dp)</i>	6,6 (5,4)	6,5 (5,1)	6,7 (5,8)	0,983
<i>IMC (Média/dp)</i>	26,2 (5,3)	26,0 (5,1)	26,6 (5,6)	0,752
<i>Menarca, idade (Média/dp)</i>	12 (1)	12,1 (1,0)	12,3 (1,1)	0,521
<i>HAS (%)</i>	53 (54,6)	34 (63,0)	19 (44,2)	0,065
<i>DM (%)</i>	9 (9,3)	4 (7,4)	5 (11,6)	0,477
<i>Síndrome de Sjogren (%)</i>	7 (7,2)	6 (11,1)	1 (2,3)	0,097
<i>HIV (%)</i>	1 (1,0)	1 (1,85)	0 (0)	0,370
<i>Rash Malar (%)</i>	73 (75,3)	40 (74,1)	33 (76,7)	0,762
<i>Fotossensibilidade (%)</i>	81 (83,5)	44 (81,5)	37 (86,0)	0,547
<i>Rash Discóide (%)</i>	41 (42,3)	25 (46,3)	16 (37,2)	0,368
<i>Úlcera Oral (%)</i>	41 (42,3)	25 (46,3)	16 (37,2)	0,368
<i>Artrite (%)</i>	81 (83,5)	45 (83,3)	36 (83,7)	0,959
<i>Polineuropatia (%)</i>	32 (33,0)	21 (38,9)	11 (2,32)	0,166
<i>Esclerodermia (%)</i>	7 (7,2)	2 (3,7)	5 (11,6)	0,134
<i>Alopecia (%)</i>	26 (26,8)	15 (27,8)	11 (25,6)	0,808
<i>Cardíaca (%)</i>	36 (37,1)	23 (42,6)	13 (30,2)	0,211
<i>Hematológica (%)</i>	72 (74,2)	39 (72,2)	33 (76,7)	0,613
<i>Vascular (%)</i>	19 (19,6)	9 (16,7)	10 (23,3)	0,417
<i>Pulmonar (%)</i>	17 (17,5)	10 (18,5)	7 (16,3)	0,773
<i>Oftalmológica (%)</i>	15 (15,5)	9 (16,7)	6 (14,0)	0,714
<i>Renal (%)</i>	48 (49,5)	26 (48,1)	22 (51,2)	0,768
<i>Nefrite (%)</i>	38 (39,2)	23 (42,6)	15 (34,9)	0,440
<i>Proteinúria > 3,5g (%)</i>	11 (11,3)	6 (11,1)	5 (11,6)	0,936
<i>TFG, mL/min/1,73m² (Média/dp)</i>	92,2 (28,8)	92,3 (30,3)	92,0 (27,1)	0,769
<i>FAN (%)</i>	97 (100)	54 (100)	43 (100)	0,264

A tabela 4 mostra as associações significativas entre os subtipos de EAI e as manifestações clínicas encontradas na amostra. Encontraram-se associações significativas para o abuso físico com hipertensão arterial sistêmica ($p=0,034$) e nefrite ($p=0,006$); para o abuso emocional com fotossensibilidade ($p=0,006$); para o abuso sexual com síndrome de Sjogren ($p=0,004$), úlcera oral ($p=0,030$) e acometimento pulmonar ($p=0,006$); para a negligência emocional com diabetes mellitus ($p=0,022$) e HIV ($p=0,041$). Não encontraram-se associações significativas para negligência física e as manifestações clínicas.

Tabela 4. Características clínicas com associações significativas aos subtipos de EAI

Manifestação clínica (Média/DP)	Total, N=97	AF n=18	AE n=23	AS n=18	NF n=24	NE n=43	Valor p
HAS	52,6 (12,0)	8,04 (3,1)	-	-	-	-	0,034 ^B
DM	49,3 (11,4)	-	-	-	-	6,6 (2,6)	0,022 ^B
Síndrome de Sjogren	58,6 (14,3)	-	-	10,7 (5,9)	-	-	0,004 ^B
HIV	75,0 (.)	-	-	-	-	21,0 (.)	0,041 ^B
Fotossensibilidade	51,7 (12,2)	-	9,6 (4,1)	-	-	-	0,006 ^B
Úlcera Oral	54,6 (14,0)	-	-	7,7 (4,4)	-	-	0,030 ^B
Pulmonar	53,4 (13,2)	-	-	9,1 (5,4)	-	-	0,006 ^B
Nefrite	52,6 (11,9)	8,58 (3,5)	-	-	-	-	0,006 ^B

^BMann-Whitney Test

O total de EAI encontrado na amostra foi de 54 (55,7%) e os subtipos observados foram: abuso físico 36 (37,1%); abuso emocional 45 (46,4%); abuso sexual 28 (28,9%), negligência física 39 (40,2%) e negligência emocional 54 (55,7%). Todos os subtipos apresentaram uma média entre nenhum a leve intensidade. Na tabela 5, visualiza-se a associação entre a presença ou ausência de danos permanentes com o escore total do CTQ e com suas subdivisões expressadas em média e desvio padrão. Não foram encontradas associações significativas entre a presença de danos permanentes e as EAI na amostra.

Tabela 5. Associações entre os subtipos de EAI e a presença de danos permanentes

	Total, N=97	Com dano, n=45	Sem dano, n=52	Valor p
EAI (Média/dp)	51,6 (1,2)	50,1 (11,9)	52,9 (12,0)	0,146
Abuso físico (Média/dp)	7,66 (0,3)	7,3 (2,5)	8,0 (3,8)	0,536
Abuso emocional (Média/dp)	9,16 (0,4)	8,8 (4,4)	9,5 (4,0)	0,199
Abuso sexual (Média/dp)	6,69 (0,4)	6,2 (2,5)	7,2 (4,3)	0,324
Negligência física (Média/dp)	7,54 (0,3)	7,6 (3,4)	7,4 (2,9)	0,732
Negligência emocional (Média/dp)	9,75 (0,5)	9,0 (4,5)	10,4 (5,1)	0,097

5.1.5 Discussão

As EAI podem desregular as funções imunológicas da criança, provocar a produção excedente de citocinas e ativar um estado inflamatório crônico, o qual favorece o desenvolvimento de doenças autoimunes, cursando com pior qualidade de vida e problemas de saúde na fase adulta (FELDMAN *et al.*, 2019 & COZIER *et al.*, 2022). As EAI são frequentes em pessoas com LES e estão relacionadas a piores resultados em questionários padronizados (DE QUATTRO *et al.*, 2020). Entre as 97 mulheres entrevistadas, neste estudo, foi observado que 54 (55,7%) delas tiveram alguma EAI pontuada nos subtipos com intensidade de moderada a grave, sendo que as restantes experimentaram pelo menos uma EAI pontuada nos subtipos em intensidade leve, todas as participantes pontuaram em pelo menos um subnível das EAI. Como visto, há uma forte relação entre o LES e as EAI (TARGUM & NEMEROFF, 2019).

Não foi encontrada associação significativa entre as EAI e os dados sociodemográficos, descritos na tabela 1. O perfil da amostra evidenciou uma média de idade de $37,9 \pm 12,0$ anos, durante as terceira, quarta e quinta décadas de vida, mulheres ainda no período fértil, em produção ovariana ativa de estrógenos, um dos fatores de risco para o desenvolvimento do LES (MAGEAU *et al.*, 2019). A média do IMC encontrada foi levemente acima do peso ideal e da idade da menarca durante a fase natural da pré-adolescência.

Nota-se um predomínio de mulheres de etnia não branca 64 (66,0%) na amostra. O Brasil é um país tropical, colonizado por diversas raças, principalmente a não branca, essa frequência aumentada na amostra pode estar relacionada a diversos fatores, apesar de haver relatos na literatura que mulheres negras possuem maior incidência de desenvolver o LES (COZIER *et al.*, 2022). A média do tempo do diagnóstico encontrado, $6,6 \pm 5,4$ anos, pode estar relacionado ao tempo de serviço do ambulatório do hospital público, iniciado em 2015, devido à dificuldade de acesso anteriormente aos serviços de saúde pública para um diagnóstico mais recente ao início dos sintomas. As características econômicas dessa amostra foram predominantemente de baixa renda, inativas, poucos anos de estudos, simbolizam a dificuldade de acesso a serviços qualificados de saúde (ALBUQUERQUE *et al.*, 2022).

A taxa de mulheres inativas 73 (75,2%), apresentada neste estudo, mostra o quanto o LES prejudica a qualidade de vida dessas pessoas. Neste caso, foi encontrada associação significativa entre as EAI e a inatividade ($p=0,039$). O LES é incapacitante, indivíduos com LES e história positiva de EAI merecem maior atenção nos cuidados da saúde (DE QUATTRO *et al.*, 2020 & STOJAN e PETRI, 2018). A inatividade pode estar relacionada à

dificuldade de praticar exercícios físicos, desemprego, má adesão ao tratamento e pior prognóstico da doença. No estudo realizado por Albuquerque foi evidenciado que pacientes com LES que não praticam exercício físico possuem 3,71 vezes mais chances de não aderir ao tratamento medicamentoso (ALBUQUERQUE *et al.*, 2022).

Não foram encontradas associações significativas entre a presença positiva de EAI com o uso de medicamentos e a manifestações clínicas, conforme as tabelas 2 e 3, respectivamente. O tratamento do LES depende do estado geral do paciente e da resposta imune, não há valor comparativo entre a quantidade ou tipos de medicamentos utilizados com a clínica apresentada. Embora a terapia medicamentosa para o LES seja multivariada, vale ressaltar a adesão em massa no uso de hidroxicloroquina 97 (100%) nesta população, uma vez que este fármaco é utilizado como primeira opção terapêutica, com alta taxa de resposta na melhora clínica, de baixo custo e poucos efeitos colaterais (PONTICELLI e MORONI, 2016).

O Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, em 2012, recebeu 3,4 milhões de encaminhamentos para os serviços de proteção infantil, incluindo negligência (78,3%), abuso físico (18,3%) e/ou abuso sexual (9,3%) (TARGUM & NEMEROFF, 2019). Os escores dos subtipos de EAI (abuso físico, abuso emocional, abuso sexual, negligência física e negligência emocional) foram analisados com a clínica do LES e a presença de danos permanentes, conforme demonstrado nas tabelas 4 e 5 respectivamente, para entender de forma mais detalhada a associação que o trauma infantil pode ter no estado geral de saúde da pessoa com LES.

O abuso físico, nesta pesquisa, foi associado significativamente à hipertensão arterial sistêmica ($p=0,034$) e à nefrite ($p=0,006$). A ocorrência de nefrite 38 (39,2%) merece atenção para o risco cardiovascular nestes indivíduos, pois quem tem/teve nefrite possui uma taxa de risco nove vezes maior em relação aos pacientes sem história de nefrite (STOJAN e PETRI, 2018). Há dados na literatura que mostram uma associação significativa encontrada entre o abuso físico com a maior incidência de LES em mulheres negras no *Black Women's Health Study* (COZIER *et al.*, 2022) e na pesquisa *Nurses' Health Study II* foram encontradas que a exposição ao abuso físico mais alto versus o mais baixo também foi associada a um risco 2,57 vezes maior de incidência de LES (IC 95% 1,30–5,12) (FELDMAN *et al.*, 2019).

O abuso emocional, neste trabalho, foi associado significativamente a fotossensibilidade ($p=0,006$). Na pesquisa *Nurses' Health Study II* também foram encontradas associações com o abuso emocional mais alto versus o mais baixo associado a um risco 2,57 vezes maior de incidência de LES (IC 95% 1,30–5,12) (FELDMAN, 2019).

O abuso sexual, neste estudo, foi associado significativamente com a síndrome de Sjogren ($p=0,004$), úlcera oral ($p=0,030$) e acometimento pulmonar ($p=0,006$). No estudo *Black Women's Health Study* foi encontrado associação significativa entre o abuso sexual com a maior incidência de LES em mulheres negras (COZIER *et al.*, 2022).

A negligência emocional, neste projeto, foi associada significativamente com diabetes mellitus ($p=0,022$) e HIV ($p=0,041$). Na literatura, há relatos de que a negligência foi associada significativamente à pior atividade da doença relatada pelos pacientes, depressão e estado de saúde, mas não associados à coleta de dados ambulatoriais dos prontuários médicos (DE QUATTRO *et al.*, 2020). Uma associação que agrega na literatura, pois são doenças crônicas que afetam o estado geral de saúde.

Não foram encontradas, nesta pesquisa, associações significativas para negligência física e as manifestações clínicas, como também não foram encontradas associações significativas entre a presença de danos permanentes e os subtipos de EAI. Como visto nos entrevistados do *California Lupus Epidemiology Study* e do *California Behavioral Risk Factor Surveillance System* as quais as EAI não foram significativamente associadas à atividade, dano permanente ou gravidade do LES (DE QUATTRO *et al.*, 2020).

A pontuação mínima do escore para cada subtipo de EAI é cinco, o valor igual a cinco significa que a pessoa entrevistada não possui EAI, qualquer valor maior ou igual a seis significa que a pessoa experimentou alguma adversidade na infância, quanto maior a pontuação, maior será a intensidade. Nota-se, na tabela 5, que todas as participantes da pesquisa apresentaram uma média maior que 6 pontos, isso demonstra que todas as mulheres pontuaram em pelo menos um subtipo de EAI, isso reafirma a alta prevalência de EAI em pessoas com LES (FELDMAN *et al.*, 2019 & COZIER *et al.*, 2022).

Durante as entrevistas foram encontradas mulheres emocionalmente afetadas pelas EAI, estas foram encaminhadas aos serviços especializados de psicologia e psiquiatria do hospital para um diagnóstico psicológico e tratamento. É importante ressaltar que estudos mostraram a alta incidência de transtornos psiquiátricos em pessoas com LES e foram associados à pior atividade da doença (DE QUATTRO *et al.*, 2020). Portanto, identificar os transtornos psiquiátricos nesta população proporciona melhor qualidade de vida na fase adulta (TARGUM & NEMEROFF, 2019).

Vale citar os pontos fortes deste estudo como a entrevista ter sido realizada presencialmente por um profissional capacitado garantindo o entendimento integral de todas as questões, todas as participantes com LES foram diagnosticadas e avaliadas por pelo menos um(a) médico(a) especialista em reumatologia o que valoriza a procedência do diagnóstico,

uma vez que essa doença é complexa e de difícil confirmação (ARINGER *et al.*, 2019). Esse é o primeiro trabalho realizado no Brasil com mulheres portadoras de LES e a presença de EAI utilizando o CTQ, as manifestações clínicas da doença e a presença de danos permanentes.

As limitações do presente estudo estão relacionadas ao número pequeno da amostra para representar a população global, bem como a homogeneidade de gênero, somente mulheres, a qual limita a diversidade. A análise univariada, o corte transversal, a utilização dos critérios da ACR de 1997 ao invés de 2019 para diagnóstico do LES e as entrevistas em apenas um único centro de saúde também são pontos negativos do estudo. O fato de trabalhar com o período da infância na fase adulta pode gerar um viés de memória nas pacientes. A omissão de algum fato por vergonha/timidez de relatar o acontecido, como também diminuir ou aumentar a intensidade de algum evento podem prejudicar a análise, pensando nisso há uma vantagem de utilizar o CTQ, pois o questionário traz 3 questões de minimização/negação (questões 10, 16 e 22) com a intenção de diminuir esses vieses no escore total (BERNSTEIN *et al.*, 1994).

As EAI estão presentes nas diversas esferas sociais, trazendo um prejuízo inestimável à infância com repercussões futuras na vida adulta. Prevenir o trauma infantil evita complicações da saúde na fase adulta (DE QUATTRO *et al.*, 2020 & FELDMAN *et al.*, 2019). As dificuldades de relatar os abusos e as negligências infantis, por falta de acesso aos órgãos protetores ou coragem da vítima, corroboram os índices reais de prevalência (BROWN *et al.*, 2019). Portanto, é fundamental investir em órgãos anônimos que ajudem as crianças a denunciarem as EAI para terem melhor qualidade de vida na fase infantil e mais saúde na fase adulta.

Por fim, as pesquisas entre as EAI e as doenças autoimunes são imprescindíveis para evidenciar as associações entre ambas, definir o quadro fisiopatológico, estabelecer os fatores de risco, estimar o prognóstico dos pacientes afetados, direcionar o tratamento adequado e melhorar a qualidade de vida dessa população.

5.1.6 Referências

1. ALBUQUERQUE, E.S.; PINTO, L.D.; NETO, V.L.; FRAGOSO, T.S. Medication adherence in systemic lupus erythematosus during Brazilian COVID-19 pandemic. *Lupus*. 2022 Feb;31(2):221-227. doi: 10.1177/09612033221074177. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35077262; PMCID: PMC8792910.

2. ARINGER, M. *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Sep;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31385462; PMCID: PMC6827566
3. BERNSTEIN, D.P.; FINK, L., HANDELSMAN, L.; FOOTE, J. (1994). Questionário de Trauma na Infância (CTQ) [Registro do banco de dados]. APA PsycTests. <https://doi.org/10.1037/t02080-000>
4. BROWN, A.; FIORI, L.M.; TURECKI, G. Bridging Basic and Clinical Research in Early Life Adversity, DNA Methylation, and Major Depressive Disorder. *Front Genet.* 2019 Mar 22;10:229. doi: 10.3389/fgene.2019.00229. PMID: 30984237; PMCID: PMC6448008
5. COZIER, Y.C. *et al.* Association of Child Abuse and Systemic Lupus Erythematosus in Black Women During Adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021 Jun;73(6):833-840. doi: 10.1002/acr.24188. PMID: 32170851; PMCID: PMC7487019
6. CURADO, B.M. *et al.* Omega-3 fatty acids, inflammatory status and biochemical markers of patients with systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017 Nov-Dec;57(6):526-534. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.rbre.2016.09.014. Epub 2016 Oct 22. PMID: 29173690
7. DE BEAUMONT, A. *et al.* Anxiety disorders in childhood are associated with youth IL-6 levels: A mediation study including metabolic stress and childhood traumatic events. *J Psychiatr Res.* 2019 Aug;115:43-50. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.05.011. Epub 2019 May 10. PMID: 31103845
8. DE QUATTRO, K.; TRUPIN, L.; LI, J. *et al.* Relationships Between Adverse Childhood Experiences and Health Status in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(4):525-533. doi:10.1002/acr.23878
9. FELDMAN, C.H. *et al.* Association of Childhood Abuse with Incident Systemic Lupus Erythematosus in Adulthood in a Longitudinal Cohort of Women. *J Rheumatol.* 2019 Dec;46(12):1589-1596. doi: 10.3899/jrheum.190009. Epub 2019 May 15. PMID: 31092723; PMCID: PMC6856423
10. GLADMAN, D.D.; UROWITZ, M.B. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40(5): 809-13, 1997
11. GORENSTEIN, C.; WANG, Y.P.; HUNGERBUHLER, I. Instrumentos de avaliação em saúde mental. Porto Alegre: Artmed, 2016. ISBN 978-85-8271-286-3

12. GRASSI-OLIVEIRA, R.; STEIN, L.M.; PEZZI, J.C. Tradução e validação de conteúdo da versão em português do Childhood Trauma Questionnaire [Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire into Portuguese language]. *Rev Saúde Pública*. 2006 Apr;40(2):249-55. Portuguese. doi: 10.1590/s0034-89102006000200010. Epub 2006 Mar 29. PMID: 16583035
13. KIRIAKIDOU, M.; CHING, C.L. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med*. 2020 Jun 2;172(11):ITC81-ITC96. doi: 10.7326/AITC202006020. PMID: 32479157
14. KRUGERS, H.J. *et al*. Adversidade na infância: consequências duradouras para o aprendizado emocional, 2017. *Neurobiol. Estresse* 6 14–21. 10.1016 / j.yinstr.2016.11.005
15. LEVEY, A.S. *et al*. A new equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
16. MAGEAU, A. *et al*. The burden of chronic kidney disease in systemic lupus erythematosus: A nationwide epidemiologic study. *Autoimmun Rev*. 2019 Jul;18(7):733-737. doi: 10.1016/j.autrev.2019.05.011. Epub 2019 May 4. PMID: 31059847
17. NGUYEN, J.K.; THURSTON, R.C. Association of Childhood Trauma Exposure with Inflammatory Biomarkers Among Midlife Women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020 Dec;29(12):1540-1546. doi: 10.1089/jwh.2019.7779. Epub 2020 May 4. PMID: 32364816; PMCID: PMC7757571
18. PONTICELLI, C.; MORONI, G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Mar;16(3):411-419. doi: 10.1080/14740338.2017.1269168. Epub 2016 Dec 14. PMID: 27927040
19. RASMUSSEN, L.J.H. *et al*. Association of Adverse Experiences and Exposure to Violence in Childhood and Adolescence With Inflammatory Burden in Young People. *JAMA Pediatr*. 2020 Jan 1;174(1):38-47. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.3875. PMID: 31682707; PMCID: PMC6830440
20. STOJAN, G.; PETRI, M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Mar;30(2):144-150. doi: 10.1097/BOR.0000000000000480. PMID: 29251660; PMCID: PMC6026543
21. TARGUM, S.D.; NEMEROFF, C.B. The Effect of Early Life Stress on Adult Psychiatric Disorders. *Innov Clin Neurosci*. 1º de janeiro de 2019;16(1-2):35-37. PMID: 31037228; PMCID: PMC6450674
22. TIMÓTEO, R.P. *et al*. Characterization of inflammatory markers associated with systemic lupus erythematosus patients undergoing treatment. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016

Nov-Dec;56(6):497-503. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.rbre.2016.02.009. Epub 2016 Mar 11. PMID: 27914596

23. UMARE, V. *et al.* Do high sensitivity C-reactive protein and serum interleukin-6 levels correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus patients? *J Postgrad Med.* 2017 Apr-Jun;63(2):92-95. doi: 10.4103/0022-3859.188550. PMID: 27531690; PMCID: PMC5414434

6 CONCLUSÕES

Este é o primeiro estudo sobre EAI associado ao LES realizado no Brasil, um país tropical, com alta incidência dos raios UV, uma população predominantemente não branca e de baixa renda, com poucos anos de estudos e difícil acesso aos serviços de saúde. Apesar de a associação dicotomizada não ter evidenciado associação significativa entre as EAI e a presença de danos permanentes, os subtipos de EAI como o abuso físico, abuso emocional, abuso sexual e negligência física apresentaram associação em alguns desfechos clínicos como hipertensão arterial sistêmica, nefrite, fotossensibilidade, síndrome de Sjogren, úlcera oral, acometimento do sistema pulmonar, diabetes mellitus e HIV.

Portanto, é fundamental evidenciar a presença de EAI em mulheres adultas portadoras de LES com o objetivo de buscar uma visão geral sobre o estado de saúde destas pacientes, bem como tratar o trauma infantil com serviços especializados de psicologia e psiquiatria a procura de melhorar a qualidade de vida na fase adulta. Ganha evidência também a relevância de se prevenir as EAI com a intenção de diminuir os riscos de desenvolver as doenças autoimunes e evitar repercussões negativas tardias na saúde dos adultos.

7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

A pandemia da COVID-19 dificultou bastante o emprego das entrevistas, uma vez que o isolamento social preconizado pelas autoridades de saúde competentes limitou o acesso às participantes da pesquisa, prolongando assim a coleta e análise dos dados.

Trabalhar com assuntos relacionados à infância exigem uma boa memória da pessoa entrevistada, mais ainda, falar sobre o trauma infantil explora alguns assuntos que o entrevistado muitas das vezes não deseja falar ou até mesmo omite, gerando um viés significativo na análise.

Neste estudo, pode-se inferir que investir em materiais qualificados, os quais abordam assuntos de maus tratos na infância podem ajudar a identificar as EAI e trazer benefícios no tratamento físico e psicológico do paciente. Essa abertura de pesquisa e exploração desses tipos de dados são propícios a novos estudos e investimentos.

As perspectivas para novos estudos podem estar relacionadas entre a associação de marcadores inflamatórios qualitativos e quantitativos com as adversidades na infância em pacientes com LES, uma vez que o estado inflamatório crônico é um fator de risco para desenvolver doenças autoimunes e faz parte da exposição crônica às EAI.

8 REFERÊNCIAS

1. ALBUQUERQUE, E.S.; PINTO, L.D.; NETO, V.L.; FRAGOSO, T.S. Medication adherence in systemic lupus erythematosus during Brazilian COVID-19 pandemic. *Lupus*. 2022 Feb;31(2):221-227. doi: 10.1177/09612033221074177. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35077262; PMCID: PMC8792910.
2. APOSTOLIDIS, S.A. *et al.* The dysregulation of cytokine networks in systemic lupus erythematosus. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, v. 31, n. 10, p. 769–779, 2011
3. ARINGER, M. *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Sep;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31385462; PMCID: PMC6827566
4. ARRIENS, C. *et al.* Systemic lupus erythematosus biomarkers: the challenging quest. *Rheumatology (Oxford, England)*, v. 56, n. 1, p. i32–i45, 2017
5. BERNSTEIN, D.P.; FINK, L., HANDELSMAN, L.; FOOTE, J. (1994). Questionário de Trauma na Infância (CTQ) [Registro do banco de dados]. APA PsycTests. <https://doi.org/10.1037/t02080-000>
6. BROWN, A.; FIORI, L.M.; TURECKI, G. Bridging Basic and Clinical Research in Early Life Adversity, DNA Methylation, and Major Depressive Disorder. *Front Genet.* 2019 Mar 22;10:229. doi: 10.3389/fgene.2019.00229. PMID: 30984237; PMCID: PMC6448008
7. CANDACE, H.F. *et al.* Association of Childhood Abuse with Incident Systemic Lupus Erythematosus in Adulthood in a Longitudinal Cohort of Women. *The Journal of Rheumatology* dezembro de 2019, 46 (12) 1589-1596; DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.190009>
8. COZIER, Y.C. *et al.* Association of Child Abuse and Systemic Lupus Erythematosus in Black Women During Adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Jun;73(6):833-840. doi: 10.1002/acr.24188. PMID: 32170851; PMCID: PMC7487019
9. CURADO, B.M. *et al.* Omega-3 fatty acids, inflammatory status and biochemical markers of patients with systemic lupus erythematosus: a pilot

- study. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017 Nov-Dec;57(6):526-534. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.rbre.2016.09.014. Epub 2016 Oct 22. PMID: 29173690
10. DE BEAUMONT, A. *et al.* Anxiety disorders in childhood are associated with youth IL-6 levels: A mediation study including metabolic stress and childhood traumatic events. *J Psychiatr Res.* 2019 Aug;115:43-50. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.05.011. Epub 2019 May 10. PMID: 31103845
 11. DE QUATTRO, K.; TRUPIN, L.; LI, J. *et al.* Relationships Between Adverse Childhood Experiences and Health Status in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(4):525-533. doi:10.1002/acr.23878
 12. FELDMAN, C.H. *et al.* Association of Childhood Abuse with Incident Systemic Lupus Erythematosus in Adulthood in a Longitudinal Cohort of Women. *J Rheumatol.* 2019 Dec;46(12):1589-1596. doi: 10.3899/jrheum.190009. Epub 2019 May 15. PMID: 31092723; PMCID: PMC6856423
 13. FRAGOSO, T.S. Lúpus eritematoso sistêmico e sua associação com polimorfismos dos genes codificantes do receptor da vitamina D (VDR) e antígeno leucocitário humano G (HLA-G). [s.l: s.n.]
 14. FREIRE, E.A.M.; SOUTO, L.M.; CICONELLI, R.M. Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 51, n. 1, p. 75–80, 2011.
 15. GLADMAN, D.D.; UROWITZ, M.B. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40(5): 809-13, 1997
 16. GLESSE, N. O papel das proteínas apoptóticas na patogênese do lúpus eritematoso sistêmico: uma abordagem imunogenética. [s.l.] Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2015
 17. GORENSTEIN, C.; WANG, Y.P.; HUNGERBUHLER, I. Instrumentos de avaliação em saúde mental. Porto Alegre: Artmed, 2016. ISBN 978-85-8271-286-3
 18. GRASSI-OLIVEIRA, R.; STEIN, L.M.; PEZZI, J.C. Tradução e validação de conteúdo da versão em português do Childhood Trauma Questionnaire [Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire

- into Portuguese language]. *Rev Saúde Pública*. 2006 Apr;40(2):249-55. Portuguese. doi: 10.1590/s0034-89102006000200010. Epub 2006 Mar 29. PMID: 16583035
19. GROSSE, L. *et al.* Cytokine levels in major depression are related to childhood trauma but not to recent stressors. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Nov;73:24-31. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.07.205. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27448525
 20. HOCHBERG, M.C. *et al.* *Rheumatology*. 6th edition ed. [s.l: s.n.]
 21. LEVEY, A.S. *et al.* A new equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
 22. LUIZ, A.P.L. *et al.* Adverse childhood experience and rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2018 Oct;37(10):2863-2867. doi: 10.1007/s10067-018-4200-5. Epub 2018 Jul 10. PMID: 29992393
 23. KIRIAKIDOU, M.; CHING, C.L. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med*. 2020 Jun 2;172(11):ITC81-ITC96. doi: 10.7326/AITC202006020. PMID: 32479157
 24. KLUMB, E.M. *et al.* Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 55, n. 1, p. 1–21, 2015
 25. KRUGERS, H.J. *et al.* Adversidade na infância: consequências duradouras para o aprendizado emocional, 2017. *Neurobiol. Estresse* 6 14–21. 10.1016 / j.ynstr.2016.11.005
 26. KUHN, A.; LANDMANN, A.; WENZEL, J. Advances in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus*. 2016 Jul;25(8):830-7. doi: 10.1177/0961203316641771. PMID: 27252259
 27. MAGEAU, A. *et al.* The burden of chronic kidney disease in systemic lupus erythematosus: A nationwide epidemiologic study. *Autoimmun Rev*. 2019 Jul;18(7):733-737. doi: 10.1016/j.autrev.2019.05.011. Epub 2019 May 4. PMID: 31059847
 28. NGUYEN, J.K.; THURSTON, R.C. Association of Childhood Trauma Exposure with Inflammatory Biomarkers Among Midlife Women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020 Dec;29(12):1540-1546. doi: 10.1089/jwh.2019.7779. Epub 2020 May 4. PMID: 32364816; PMCID: PMC7757571

29. PONS-ESTEL, G.J. *et al.* Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 Aug;13(8):799-814. doi: 10.1080/1744666X.2017.1327352. Epub 2017 May 16. PMID: 28471259
30. PONTICELLI, C.; MORONI, G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Mar;16(3):411-419. doi: 10.1080/14740338.2017.1269168. Epub 2016 Dec 14. PMID: 27927040
31. QUINTANA, D.S.; WILLIAMS, DR. Bayesian alternatives for common null-hypothesis significance tests in psychiatry: a non-technical guide using JASP. *BMC Psychiatry.* 2018 Jun 7;18(1):178
32. RASMUSSEN, L.J.H. *et al.* Association of Adverse Experiences and Exposure to Violence in Childhood and Adolescence With Inflammatory Burden in Young People. *JAMA Pediatr.* 2020 Jan 1;174(1):38-47. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.3875. PMID: 31682707; PMCID: PMC6830440
33. STEEL, J.L. *et al.* Adverse childhood experiences (ACEs), cell-mediated immunity, and survival in the context of cancer. *Brain Behav Immun.* 2020 Aug;88:566-572. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.050. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32339603; PMCID: PMC7415584
34. STOJAN, G.; PETRI, M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018 Mar;30(2):144-150. doi: 10.1097/BOR.0000000000000480. PMID: 29251660; PMCID: PMC6026543
35. TARGUM, S.D.; NEMEROFF, C.B. The Effect of Early Life Stress on Adult Psychiatric Disorders. *Innov Clin Neurosci.* 1º de janeiro de 2019;16(1-2):35-37. PMID: 31037228; PMCID: PMC6450674
36. The jamovi project (2021). jamovi. (Version 1.6) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>
37. TIMÓTEO, R.P. *et al.* Characterization of inflammatory markers associated with systemic lupus erythematosus patients undergoing treatment. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2016 Nov-Dec;56(6):497-503. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.rbre.2016.02.009. Epub 2016 Mar 11. PMID: 27914596
38. UMARE, V. *et al.* Do high sensitivity C-reactive protein and serum interleukin-6 levels correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus patients? *J Postgrad Med.* 2017 Apr-Jun;63(2):92-95. doi: 10.4103/0022-3859.188550. PMID: 27531690; PMCID: PMC5414434

39. UZRAIL, A.H.; ASSAF, A.M.; ABDALLA, S.S. Correlations of Expression Levels of a Panel of Genes (IRF5, STAT4, TNFSF4, MECP2, and TLR7) and Cytokine Levels (IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IFN- γ , and TNF- α) with Systemic Lupus Erythematosus Outcomes in Jordanian Patients. *Biomed Res Int.* 2019 Nov 29;2019:1703842. doi: 10.1155/2019/1703842. PMID: 31871930; PMCID: PMC6907047

APÊNDICE

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - MODIFICADO

TÍTULO DA PESQUISA: “ESTUDO DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E SUA RELAÇÃO COM ÓRGÃOS-ALVO ACOMETIDOS NO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO”

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: Profa. Dra. Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira

Prezado(a) Colaborador(a),

Você está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa, que irá investigar a ocorrência de problemas nos rins, depressão e adversidades na infância em pessoas com Lupus Eritematoso Sistêmico, para saber se você tem alguma dessas alterações causadas por esta doença. A coleta dos dados será realizada no período de junho de 2018 a setembro de 2021 no Hospital Universitário Professor Alberto Antunes.

1. PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA: Ao participar desta pesquisa você irá realizar alguns exames laboratoriais, por meio da coleta de sangue e urina, para a pesquisa de alterações no funcionamento de seus rins e também responderá um questionário com perguntas sobre depressão e adversidades na infância. A coleta de sangue e urina será realizada pelos funcionários treinados do hospital no qual você é atendido, da mesma maneira em que são realizados seus exames de rotina. Além disso, haverá a realização da biópsia renal nas pacientes que tenham indicação para a realização da mesma, segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia e equipe médica-assistente. Entretanto, vale ressaltar que as pacientes que não tiverem indicação para a realização da biópsia não serão submetidas a esse processo e serão mantidas em acompanhamento na pesquisa, de acordo com o seu consentimento.

Lembramos que a sua participação é voluntária, você tem a liberdade de não querer participar, e pode desistir, em qualquer momento, mesmo após ter iniciado o(a) os(as) (ENTREVISTA, AVALIAÇÕES, EXAMES ETC.) sem nenhum prejuízo para você.

Considerando a possibilidade de continuidade desta pesquisa, conforme sua autorização serão armazenadas amostras de urina e sangue com a finalidade de estudo de exames de função renal que não puderam ser realizados nesse período inicial da pesquisa.

2. RISCOS E DESCONFORTOS: Os procedimentos utilizados (coleta de sangue e urina para exame) poderão trazer algum desconforto como dor no local da entrada da agulha para a coleta de sangue e sangramento na hora da coleta de sangue. O tipo de procedimento apresenta um risco mínimo, que será reduzido pelo funcionário do hospital que irá realizar a coleta, uma vez que o mesmo deverá ser um profissional experiente na área e irá minimizar ao máximo o risco destas complicações. A biópsia renal pode trazer algum desconforto também como dor no local da entrada da agulha para coleta do fragmento, além de sangue na urina em pequena quantidade sem consequências graves após o procedimento, entretanto, em raros casos, pode ocorrer sangramento importante na urina, levando a perda renal em casos extremos. Estes raros casos serão evitados através da suspensão prévia de anticoagulantes, caso o paciente esteja em uso. Além disso, será coletado exames como coagulograma, utilização de ultrassonografia para guiar o procedimento, repouso absoluto por 12h após o procedimento e equipe clínico-cirúrgica de sobreaviso para intervenções necessárias (hidratação, hemotransfusão, abordagem cirúrgica). Pode ocorrer um desconforto relacionado com a avaliação psiquiátrica e a investigação sobre as adversidades na infância eliciando emoções negativas ao longo da entrevista.

3. BENEFÍCIOS: Os benefícios esperados com o estudo são no sentido de detectar alguma doença nos rins, a presença de depressão e/ou adversidades na infância, o que proporcionará um tratamento adequado para estes problemas. Se você for diagnosticado(a) com algum problema nos rins, depressão ou distúrbios relacionados às adversidades na infância será encaminhado(a) para acompanhamento e tratamento especializado (com médico Nefrologista e Psiquiatra) no mesmo hospital em que faz tratamento para o lúpus eritematoso sistêmico.

4. FORMAS DE ASSISTÊNCIA: Se você precisar de algum tratamento, orientação ou encaminhamento por se sentir prejudicado por causa da pesquisa, ou se o pesquisador descobrir que você tem alguma coisa que precise de tratamento, você será encaminhado(a) pela Dra. Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira (telefone: 82 3202-3801) para o ambulatório de Nefrologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Alagoas.

5. CONFIDENCIALIDADE: Todas as informações que o(a) Sr.(a) nos fornecer ou que sejam conseguidas por exames serão utilizadas somente para esta pesquisa. Seus dados ficarão em segredo e o seu nome não aparecerá em lugar nenhum das fichas de avaliação nem quando os resultados forem apresentados.

6. ESCLARECIMENTOS: Será informado(a) sobre o resultado final desta pesquisa, e sempre que desejar será fornecido esclarecimentos sobre qualquer etapa da mesma, podendo procurar a qualquer momento o pesquisador responsável.

Nome do pesquisador responsável: Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira
Endereço:

Telefone para contato
Horário de atendimento:

Se desejar obter informações sobre os seus direitos e os aspectos éticos envolvidos na pesquisa poderá consultar o Comitê de Ética da Universidade Federal de Alagoas

O Comitê de Ética da UFAL analisou e aprovou este projeto de pesquisa. Para obter mais informações a respeito deste projeto de pesquisa, informar ocorrências irregulares ou danosas durante sua participação no estudo, dirija-se ao:
Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas
Prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC), Térreo, Campus A. C. Simões, Cidade Universitária.
Telefone (82) 3214-1041 , Maceió-AL.
Horário de atendimento: 8:00 as 12:00
Email: comitedecticaufal@gmail.com

7. RESSARCIMENTO DAS DESPESAS: Caso o(a) Sr.(a) aceite participar da pesquisa, não receberá nenhuma compensação financeira e também não haverá ressarcimento dos gastos (deslocamento, alimentação).

8. INDENIZAÇÃO: Se necessário, será indenizado por qualquer dano que venha a sofrer com a participação na pesquisa.

9. CONCORDÂNCIA NA PARTICIPAÇÃO: Se o(a) Sr.(a) estiver de acordo em participar deverá preencher e assinar o Termo de Consentimento Pós-esclarecido que se segue, e receberá uma via assinada deste Termo.

O **sujeito de pesquisa** ou seu representante legal, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE - apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

O **pesquisador responsável** deverá, da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE - apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr.(a) _____, portador(a) da cédula de identidade _____, declara que, após leitura minuciosa do TCLE, teve oportunidade de fazer perguntas, esclarecer dúvidas que foram devidamente explicadas pelos pesquisadores, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido e, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO em participar voluntariamente desta pesquisa.

E, por estar de acordo, assina o presente termo.

Maceió, _____ de _____ de _____.

Assinatura do participante

ou Representante Legal

Assinatura do Pesquisador responsável

APÊNDICE B - Ficha de avaliação clínica e laboratorial



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

FICHA DE AVALIAÇÃO SOCIOECONÔMICA, CLÍNICA E LABORATORIAL

Número prontuário _____

1. IDENTIFICAÇÃO E DADOS SOCIOECONÔMICOS:

Nome (iniciais): _____

Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____

Etnia: () Branca () Negra () Parda () Amarela

Estado civil: () solteira () casada/união estável () viúva () divorciada () outros

Escolaridade em anos de estudo: paciente () pai () mãe () responsável ()

Situação ocupacional: () ativa com renda () inativo com renda (aposentadoria/pensão)

() ativa sem renda () inativa/desempregada () dona de casa/estudante

Valor da renda:

Casa própria: atual () na infância ()

2. HISTÓRIA CLÍNICA:

Tempo de doença: _____ Data do diagnóstico: ____/____/____

Critérios Classificatórios (ACR)			
1. Rash malar	6. Serosite 6.1 Pleura 6.2 Pericárdio	8. Renais	11. Imunológicas 11. anti-DNA 11.2 anti-Sm 11.3 anti-fosfolípide
2. Rash discóide		8.1 Proteinúria 8.2 Cilindrúria	
3. Fotossensibilidade		9. Neurológicas	
4. Artrite	9.1 Psicose 9.2 Convulsões		
5. Úlceras orais	7. Hematológicas 7.1 Anemia hemolítica 7.2 Leucopenia 7.3 Linfopenia 7.4 Plaquetopenia	10. FAN	
Número de critérios ACR:			

Menarca idade: _____

Tabagismo: () sim () não _____

Etilismo: () sim () não _____

HAS: () sim () não _____

DM () sim () não _____

Medicamentos em uso ou que já fez uso: _____

Revisão dos sistemas:

Sistema	Normal	Alterado	Detalhes
Geral			
Cabeça/pescoço			
Respiratório			
Cardiovascular			
Gastrointestinal			
Genitourinário			
SNC			
Pele/fâneros			
Endócrino			
Hemato-linfático			
Ósteo-articular			

3. ANTROPOMETRIA:

Altura _____ cm

Peso _____ Kg

IMC _____ Kg/m²

4. AVALIAÇÃO LABORATORIAL:

Parâmetro	Valor	Comentários
Creatinina (mg/dL)		
Proteinúria		
TFG - CKD-EPI		

FAN		
HIV		

5. SINAIS E SINTOMAS:

	Sim	Não
Rash malar		
Fotossensibilidade		
Rash discóide		
Úlcera oral		
Artrite		
Síndrome de Sjogren		
Polineuropatia		
Esclerodermia		
Alopecia		

APÊNDICE C - SLICC/ACR/DI

SLICC/ACR/DI	
Comprometimento	Escore
Ocular	
Catarata	1
Alterações retinianas ou atrofia óptica	1
Neuropsiquiátrico	
Déficit cognitivo (déficit de memória, dificuldade com cálculos, na linguagem falada ou escrita ou de concentração, comprometimento do nível de desempenho) ou psicose maior	1
Convulsões que requerem tratamento por 6 meses	1 (2)
Acidente vascular cerebral (score deve ser 2 se > 1 episódio)	1
Neuropatia craniana ou periférica (exceto do nervo óptico)	1
Mielite transversa	1
Renal	
Taxa de filtração glomerular estimada ou mensurada < 50%	1
Proteinúria $\geq 3,5\text{g}/24\text{h}$	1
Doença renal estágio final (independente de diálise ou transplante)	3
Pulmonar	
Hipertensão Pulmonar (aumento ventrículo direito ou hiperfonese de P2)	1
Fibrose pulmonar (exame físico e radiográfico)	1
Pulmão retraído (radiográfico)	1
Fibrose pleural (radiográfico)	1
Infarto pulmonar (radiográfico)	1
Cardiovascular	
Angina ou bypass de artéria coronária	1
Infarto do miocárdio score deve ser 2 se > 1 episódio	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 menor de tecido (tamanho de uma polpa digital)	1
Perda significativa de tecido (p.ex. perda de dedo ou membro) (score deve ser 2 se > de 1 local)	1 (2)
Trombose venosa com edema, ulceração ou estase venosa	1
Gastrointestinal	
Infarto ou ressecção de intestino abaixo do duodeno, baço, fígado ou bexiga, de qualquer causa (score deve ser 2 se > 1 local)	1 (2)
Insuficiência mesentérica	1
Peritonite crônica	1
Estenose ou cirurgia do trato superior	1
Musculoesquelética	
Atrofia ou fraqueza muscular	1
Deformidade ou artrite erosiva (incluindo deformidades redutíveis, excluindo necrose avascular)	1
Osteoporose com fratura ou colapso vertebral (excluindo necrose avascular)	1
Necrose avascular (escore 2 se >1)	1 (2)
Osteomielite	1

Pele

Alopecia cicatricial crônica	1
Cicatriz extensa ou paniculite	1
Ulceração pele (excluindo trombose) por > 6 meses	1

Insuficiência gonadal prematura 1

Diabetes (independente do tratamento) 1

Malignidade (excluindo displasia) (score 2 se > 1 local) 1 (2)

*Dano (alteração irreversível, não relacionada com inflamação) ocorrendo desde o início do LES, identificada por avaliação clínica e presente por pelo menos 6 meses a menos que colocado de outra forma. Episódios repetidos que ocorrem em menos de 6 meses devem receber score 2. A mesma lesão não deve ser pontuada duas vezes.

APÊNDICE D - Childhood Trauma Questionnaire traduzido para o português brasileiro

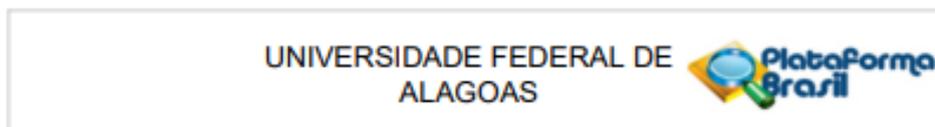
QUESTIONÁRIO SOBRE EXPERIÊNCIAS ADVERSAS NA INFÂNCIA

Enquanto eu crescia...		Nunca	Poucas vezes	Às vezes	Muitas vezes	Sempre
1	Eu não tive o suficiente para comer.					
2	Eu soube que havia alguém para me cuidar e proteger.					
3	As pessoas da minha família me chamaram de coisas do tipo “estúpida”, “preguiçosa” ou “feia”.					
4	Meus pais estiveram muito bêbados ou drogados para poder cuidar da família.					
5	Houve alguém na minha família que ajudou a me sentir especial ou importante.					
6	Eu tive que usar roupas sujas.					
7	Eu me senti amada.					
8	Eu achei que meus pais preferiam que eu nunca tivesse nascido.					
9	Eu apanhei tanto de alguém da minha família que tive de ir ao hospital ou consultar um médico.					
10	Não houve nada que eu quisesse mudar na minha família.					
11	Alguém da minha família me bateu tanto que me deixou com machucados roxos.					
12	Eu apanhei com cinto, vara, corda ou outras coisas que machucaram.					
13	As pessoas da minha família cuidavam umas das outras.					
14	Pessoas da minha família disseram coisas que me machucaram ou me ofenderam.					
15	Eu acredito que fui maltratada fisicamente.					

16	Eu tive uma ótima infância.					
17	Eu apanhei tanto que um professor, vizinho ou médico chegou a notar.					
18	Eu senti que alguém da minha família me odiava.					
19	As pessoas da minha família se sentiam unidas.					
20	Tentaram me tocar ou me fizeram tocar de uma maneira sexual.					
21	Ameaçaram me machucar ou contar mentiras sobre mim se eu não fizesse algo sexual.					
22	Eu tive a melhor família do mundo.					
23	Tentaram me forçar a fazer algo sexual ou assistir coisas sobre sexo.					
24	Alguém me molestou.					
25	Eu acredito que fui maltratada emocionalmente.					
26	Houve alguém para me levar ao médico quando eu precisei.					
27	Eu acredito que fui abusada sexualmente.					
28	Minha família foi uma fonte de força e apoio.					

ANEXO

ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa


PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E SUA RELAÇÃO COM ÓRGÃOS-ALVO ACOMETIDOS NO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Pesquisador: MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 59049916.0.0000.5013

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFAL

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.725.374

Apresentação do Projeto:

O lupus eritematoso sistêmico (LES) é uma das doenças reumatológicas auto-ímmunes mais prevalentes na população, acometendo especialmente adultos jovens, em idade economicamente ativa. A doença é caracterizada pela presença de múltiplos auto-anticorpos, comprometendo diferentes órgãos e sistemas. Indivíduos de todos os grupos étnicos podem ser acometidos, sendo mais comum em indivíduos da raça negra. A doença

acomete predominantemente mulheres, com uma taxa que varia de 4 a 13 mulheres para cada homem. 1. Sintomas constitucionais gerais como astenia, febre e emagrecimento são comuns no LES. As lesões dermatológicas são muito frequentes e polimorfas, envolvendo pele, vasos e mucosas. As vasculites cutâneas ocorrem em cerca de 20-30% dos pacientes e podem causar lesões ungueais, ulcerações e gangrena de extremidades digitais. O envolvimento articular é comum, comprometendo preferencialmente as metacarpofalangeanas, as interfalangeanas proximais, os joelhos e os punhos, geralmente de modo simétrico. O comprometimento cardiovascular é caracterizado principalmente por uma pancardite 2-3. Há evidências de comprometimento renal clínico em 50% dos pacientes e de anormalidades neuropsiquiátricas em mais de 50% dos pacientes, podendo se apresentar sob a forma de diferentes síndromes neurológicas e/ou psiquiátricas, comprometendo o sistema nervoso central ou periférico 2-5. No acometimento renal pelo LES pode ocorrer em diversos compartimentos incluindo túbulo, interstício, vasos e glomérulos, sendo esses últimos os mais

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A . C. Simões,
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** comitedeeticaufal@gmail.com

Continuação do Parecer: 2.725.374

relacionados à sintomatologia em geral apresentada pelos pacientes 6. A doença glomerular no LES pode apresentar classes variáveis de gravidade com risco de óbito em alguns casos. A biópsia renal é o procedimento padrão utilizado para avaliar o grau de atividade e cronicidade relacionado à glomerulopatia. Entretanto, em alguns casos por motivos técnicos e/ou clínicos (por exemplo risco aumentado de sangramento) esta não é realizada utilizando-se nesses casos de tratamento baseado em marcadores clínicos e laboratoriais já bem estabelecidos para avaliação da função renal como a creatinina sérica e o clearance de creatinina além da dosagem de proteína na urina de 24

horas para conduzir a terapêutica 7-9. Dessa forma a avaliação de biomarcadores inflamatórios que possam estar relacionados aos graus de atividade da doença podem ser de grande importância no arsenal diagnóstico e terapêutico voltado ao paciente. Nos quadros psiquiátricos, os sintomas depressivos são os mais comuns e atingem cerca de 40% dos pacientes. O Episódio Depressivo Maior (EDM) é uma das comorbidades psiquiátricas observadas com maior frequência em pacientes com LES, sendo a prevalência de 10,8% a 39,6%, que é considerada como sendo muito mais elevada do que na população geral¹⁰. Evidencia-se que os fatores que contribuem para alta prevalência do EDM, incluem a experiência de elevado estresse em decorrência de ser portador de doença grave e crônica, altas doses de corticosteróides usados no tratamento e alterações que comprometem o SNC 11-14. Esse achado de prevalência do EDM em portadores de LES, justifica e aponta para pertinência de se levar em conta amostras de pacientes com LES em estudos sobre o viés atencional e sua relação com a sintomatologia da depressão. A associação entre processos inflamatórios e depressão segue uma via bidirecional. O mecanismo desse processo ainda está por ser elucidado, mas sabe-se que

mediadores como IL -6, TNF-, IL-1, possuem o potencial de diminuir os níveis de serotonina e aumentar o de Kynurenina e Ácido Kynurênico, ativando o eixo HPA (hipotálamo-pituitária-adrenal), aumentando a resistência a glicocorticoides, ativando células da micróglia e acarretando podas sinápticas patológicas, o que ocasiona mudanças cerebrais e funcionais 15-19. Devido a essa alta prevalência de lesões em órgãos-
 atos nessa grupo de pacientes é muito importante ampliar as análises acerca das múltiplas alterações diagnósticas, principalmente aquelas capazes de estimar o prognóstico da lesão. Faz-se importante então avaliar possíveis associações entre marcadores inflamatórios e sintomas depressivos além de lesões renais a fim de melhor entender essa associação e indicar melhores métodos terapêuticos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Investigar biomarcadores inflamatórios no Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) e

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A - C. Simões,
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 57.072-900
 UF: AL Município: MACEIO
 Telefone: (82)3214-1041 E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 2.725.374

sua associação com disfunção e órgãos-alvo.

Objetivo Secundário:

- Avaliar a prevalência de lesão renal em pacientes portadores de LE; • Avaliar a prevalência de depressão maior em pacientes portadores de LE; • Correlacionar a presença de biomarcadores inflamatórios com escores de gravidade de depressão, de qualidade de vida e índice de qualidade de sono ;
- Correlacionar a presença de biomarcadores inflamatórios com critérios de disfunção renal (taxa de filtração glomerular, creatinina plasmática, proteinúria, frações de excreção de sódio e potássio, hematúria, leucocitúria e microalbuminúria);
- Correlacionar a presença de biomarcadores inflamatórios com critérios histopatológicos da biópsia renal;
- Avaliar a congruência entre vulnerabilidade cognitiva da atenção seletiva a estímulos negativos/positivos com o estado de humor de pacientes depressivos portadores de LES

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os procedimentos utilizados (coleta de sangue e urina para exame poderão trazer algum desconforto como dor no local da entrada da agulha para a coleta de sangue e sangramento na hora da coleta de sangue. O tipo de procedimento apresenta um risco mínimo, que será reduzido pelo funcionário do hospital que irá realizar a coleta, uma vez que o mesmo deverá ser um profissional experiente na área e irá minimizar ao máximo o risco destas complicações. A biópsia renal pode trazer algum desconforto também como dor no local da entrada da agulha para coleta do fragmento, além de sangue na urina em pequena quantidade sem consequências graves após o procedimento, entretanto, em raros casos, pode ocorrer sangramento importante na urina, levando a perda renal em casos extremos). Pode ocorrer um desconforto relacionado com a avaliação psiquiátrica eliciando emoções negativas ao longo da entrevista.

Benefícios:

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A . C. Simões,
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** comitedeeticaufal@gmail.com

Continuação do Parecer: 2.725.374

Os benefícios esperados com o estudo são no sentido de detectar alguma doença nos rins e/ou a presença de depressão, o que proporcionará um tratamento adequado para estes problemas. Se você for diagnosticado com algum problema nos rins ou com depressão será encaminhado para acompanhamento e tratamento especializado (com médico Nefrologista e Psiquiatra) no mesmo hospital em que faz tratamento para o lúpus eritematoso sistêmico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Lembramos que o ato de correlacionar não cabe o pesquisador. Ao pesquisador cabe verificar os níveis de correlações entre as variáveis.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os seguintes documentos foram submetidos à avaliação:

- Projeto detalhado;
- Informação Básica do Projeto;
- TCLE;
- Folha de Rosto;
- Modificações no projeto;
- Carta de Aceite do Centro de Apoio à Pesquisa do HUPAA;
- Termo de anuência do Chefe da reumatologia do HUPAA/EBSERH;
- Lattes da pesquisadora principal;
- Declaração de cumprimento das Normas da Resolução 466/12, publicização dos resultados e destinação do material coletado.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto atende à recomendações da Resolução 466/12. Portanto, recomendamos sua aprovação pelo CEP/L.

Considerações Finais a critério do CEP:

Protocolo Aprovado

Prezado (a) Pesquisador (a), lembre-se que, segundo a Res. CNS 466/12 e sua complementar 510/2016:

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A - C. Simões,
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 57.072-900
 UF: AL Município: MACEIO
 Telefone: (82)3214-1041 E-mail: comitedeticafal@gmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 2.725.374

consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado e deve receber cópia do TCLE, na íntegra, por ele assinado, a não ser em estudo com autorização de declínio;

V.Sª. deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade por este CEP, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata;

O CEP deve ser imediatamente informado de todos os fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É responsabilidade do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas a evento adverso ocorrido e enviar notificação a este CEP e, em casos pertinentes, à ANVISA;

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial;

Seus relatórios parciais e final devem ser apresentados a este CEP, inicialmente após o prazo determinado no seu cronograma e ao término do estudo. A falta de envio de, pelo menos, o relatório final da pesquisa implicará em não recebimento de um próximo protocolo de pesquisa de vossa autoria.

O cronograma previsto para a pesquisa será executado caso o projeto seja APROVADO pelo Sistema CEP/CONEP, conforme Carta Circular nº. 061/2012/CONEP/CNS/GB/MS (Brasília-DF, 04 de maio de 2012).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_695829.pdf	08/06/2018 12:42:18		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	23/04/2018 20:39:43	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
Outros	ModificacoesProjeto.pdf	23/04/2018 14:35:38	MICHELLE JACINTHA	Aceito

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A - C. Simões,
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** comitedeeticaufal@gmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 2.725.374

Outros	ModificacoesProjeto.pdf	23/04/2018 14:35:38	CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
Outros	AnuenciaFabiana.pdf	23/04/2018 14:35:05	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	23/04/2018 14:33:56	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_De_Rosto.pdf	14/09/2017 23:23:59	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_cumprimento.pdf	17/03/2017 17:35:31	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
Outros	Lattes_Pesquisadora_Principal.pdf	18/06/2016 15:53:49	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
Outros	Termo.pdf	18/06/2016 15:41:32	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito
Outros	Carta_de_Aceite.pdf	18/06/2016 15:37:12	MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MACEIO, 20 de Junho de 2018

Assinado por:
Luciana Santana
(Coordenador)

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A - C. Simões,
Bairro: Cidade Universitária CEP: 57.072-900
UF: AL Município: MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com