



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

Eduardo Lima Barbosa

**TEMPO PARA DIAGNÓSTICO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO NO
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DE ALAGOAS: UMA ANÁLISE DE FATORES
DE INFLUÊNCIA**

Maceió

2024

EDUARDO LIMA BARBOSA

**Tempo para o diagnóstico do Lúpus Eritematoso Sistêmico no Sistema
único de Saúde de Alagoas: uma análise de fatores de influência**

Dissertação (Mestrado) apresentada 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: Doenças autoimunes

Orientador: Prof. Dr. Thiago Sotero Fragoso

Maceió

2024

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

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

B238t Barbosa, Eduardo Lima.

Tempo para o diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico no Sistema Único de Saúde de Alagoas : uma análise de fatores de influência / Eduardo Lima Barbosa. – 2024.

60 f. : il.

Orientador: Thiago Sotero Fragoso.

Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Maceió, 2024.

Bibliografia: f. 42-47.

Anexos: f. 48-60.

1. Lúpus eritematoso sistêmico. 2. Diagnóstico. 3. Tempo para diagnóstico. I. Título.

CDU: 616.5-002.52(813.5)

Folha de Aprovação

Eduardo Lima Barbosa

**Tempo para o diagnóstico do Lúpus Eritematoso Sistêmico no Sistema
único de Saúde de Alagoas: uma análise de fatores de influência**

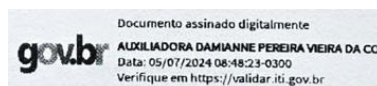
Dissertação submetida ao corpo docente
do Programa de Pós-Graduação em
Ciências Médicas da Universidade
Federal de Alagoas.

Prof. Dr. Thiago Sotero Fragoso

Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Alagoas

Orientador

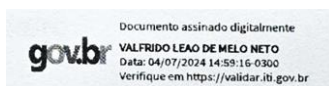
Banca Examinadora:



Profa. Dra. Auxiliadora Damianne Pereira Vieira da Costa

Universidade Federal de Alagoas

Examinadora interna



Prof. Dr. Valfrido Leão de Melo Neto

Universidade Federal de Alagoas

Examinador interno

Profa. Dra. Klayza Moreira Ramos

Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL)

Examinadora externa

AGRADECIMENTOS

A minha esposa Aline, que sempre me incentivou neste caminho que jamais seria possível sem sua presença. Obrigado por ajudar a realizar meus sonhos.

Aos meus filhos Eduardo e Ricardo, pois eles são a lembrança de que tenho que tentar ser melhor a cada dia.

À minha mãe (D. Luzia, *in memoriam*) por ter sido a minha primeira professora, e por todo seu amor e carinho.

À Universidade Federal de Alagoas e ao Hospital Professor Alberto Antunes, onde fiz minha graduação e agora o Mestrado. Espero ser sempre digno desta oportunidade.

Aos pacientes que tiveram a generosidade de partilhar suas histórias de vida tão difíceis comigo, e espero que sua generosidade e confiança traga frutos em forma de melhor qualidade de vida para todos os portadores desta patologia tão desafiadora que é o lúpus.

Ao meu orientador, dr. Thiago Fragoso, pela confiança em iniciar um projeto novo já durante a formação do mestrado e por ter acreditado que conseguiríamos chegar ao final com sucesso.

Aos amigos que fiz no setor de Reumatologia do Hospital Universitário professor Alberto Antunes (Jacieli, Jéssica, Denise e Edilson). Muito obrigado por toda ajuda e empatia. Vocês tornaram este sonho possível.

A todos vocês, minha mais sincera gratidão.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma patologia inflamatória crônica autoimune, onde a alteração da regulação imune e presença de autoanticorpos resultam em acometimento de múltiplos órgãos, com possibilidade de provocar danos irreversíveis. O atraso na confirmação do diagnóstico e consequente início do tratamento causam maiores índices de dano orgânico e aumentam a chance de danos irreversíveis.

OBJETIVO: Identificar o intervalo de tempo (Δt) médio entre o início dos sintomas do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e o diagnóstico definitivo da patologia; identificar os fatores que contribuem para o aumento ou diminuição deste intervalo de tempo.

MÉTODOS: Estudo transversal em indivíduos com LES com idade maior ou igual a 18 anos em centro de referência em Reumatologia do sistema de saúde pública em Maceió. Foram avaliados intervalos de tempo entre surgimento dos sintomas e atendimento médico inicial, atendimento por reumatologista e confirmação do diagnóstico, além fatores sociodemográficos. Foi aplicado o índice de dano do *Systemic Lupus International Collaboration Clinics* (SLICC). **RESULTADOS:** a amostra foi composta de 160 pacientes lúpicos com idade mediana de 33,50 anos. O tempo médio entre início dos sintomas e diagnóstico foi de 6 meses. A variável idade ($p < 0,001$; Tamanho do efeito (I.C. de 95%): 0,42 (0,23 – 0,58), onde quanto maior a idade, maior a chance de danos irreversíveis. A variável escolaridade ($p < 0,001$; Tamanho do efeito (I.C. de 95%): 0,46 (0,21 – 0,66), com indivíduos com menor escolaridade tendem a não possuir conhecimento sobre o LES. O tempo entre o surgimento dos sintomas iniciais e a procura do primeiro atendimento médico foi de menos de 1 mês; o tempo mediano entre sintomas iniciais e a consulta com o reumatologista foi de 6 meses; a mediana de tempo entre o primeiro atendimento médico e o encaminhamento ao Reumatologista foi de 4 meses e a mediana de tempo entre o surgimento dos sintomas iniciais e o início do tratamento foi de 7 meses. Os sintomas da patologia mais frequentemente apresentados foram artralgia, alopecia, perda de peso, artrite, febre, astenia, lesões cutâneas, rash malar e edema e a especialidade médica que mais encaminhou ao Reumatologista foram os clínicos gerais.

CONCLUSÃO: O estudo constatou que o tempo entre o surgimento dos sintomas e a confirmação diagnóstica foi de 6 meses, menor que a média encontrada na literatura (24 a 76,8 meses), podendo estar relacionado ao tipo de paciente encaminhado ao serviço de reumatologia do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes ou ao aumento da abrangência da atenção básica no Brasil e maior conhecimento dos profissionais de saúde

sobre o Lupus. O estudo também constatou a correlação positiva entre tempo de diagnóstico e presença de danos permanentes, conforme já estabelecido na literatura.

Palavras-chave: Lúpus Eritematoso Sistêmico; Diagnóstico; Tempo para diagnóstico

ABSTRACT

INTRODUCTION: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune inflammatory disease, characterized by immune dysregulation and the presence of autoantibodies that can affect multiple organs, potentially leading to irreversible damage. Delay in diagnosis confirmation and subsequent treatment initiation can result in higher rates of organ damage and increase the likelihood of irreversible complications.

OBJECTIVE: To identify the average time interval (Δt) between the onset of symptoms of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and the definitive diagnosis of the disease; to identify factors contributing to the increase or decrease of this time interval.

METHODS: Cross-sectional study conducted with individuals aged 18 years or older diagnosed with SLE at a rheumatology reference center within the public health system in Maceió. Time intervals between symptom onset and initial medical consultation, rheumatologist consultation, and diagnosis confirmation were evaluated, along with sociodemographic factors. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) damage index was applied.

RESULTS: The sample consisted of 160 lupus patients with a median age of 33.50 years. The average time between symptom onset and diagnosis was 6 months. Age was significantly associated with irreversible damage ($p < 0.001$; Effect size (95% CI): 0.42 (0.23 – 0.58)), indicating that older age increases the likelihood of irreversible damage. Education level was also significantly associated ($p < 0.001$; Effect size (95% CI): 0.46 (0.21 – 0.66)), with individuals with lower education tending to lack knowledge about SLE. The time between initial symptom onset and seeking the first medical consultation was less than 1 month; the median time between initial symptoms and rheumatologist consultation was 6 months; the median time between the first medical consultation and referral to the rheumatologist was 4 months; and the median time between initial symptom onset and treatment initiation was 7 months. The most frequently reported symptoms included arthralgia, alopecia, weight loss, arthritis, fever, asthenia, skin lesions, malar rash, and edema. General practitioners were the medical specialty most frequently referring patients to rheumatologists.

CONCLUSION: The study found that the time between symptom onset and diagnostic confirmation was 6 months, which is shorter than the average reported in the literature (24 to 76.8 months). This could be attributed to the type of patients referred to the rheumatology service at Professor Alberto Antunes University Hospital or to improvements in primary care coverage in Brazil and increased healthcare professionals' knowledge about Lupus. The

study also confirmed a positive correlation between diagnosis delay and presence of permanent damage, as previously established in the literature.

Key-words: Systemic Lupus Erythematosus; Diagnosis; Diagnosis Time

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
EULAR	<i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
FAN	Anticorpo antinuclear
HUPAA	Hospital Universitário Professor Alberto Antunes
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
SLEDAI	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>
SLICC	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>
UFAL	Universidade Federal de Alagoas
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
IPEA	Instituto de pesquisa econômica aplicada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 OBJETIVOS.....	14
2.1 Objetivos Gerais.....	14
2.2 Objetivos específicos.....	14
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
3.1 Lúpus eritematoso sistêmico.....	15
3.2 Influência do tempo no diagnóstico do LES.....	18
3.3 Consequência do atraso do diagnóstico do LES.....	19
4 METODOLOGIA.....	21
4.1 Tipo de estudo.....	21
4.1.1 Local de estudo.....	21
4.1.2 Área e população do estudo.....	21
4.2 Amostra.....	21
4.2.1 Técnica da amostra.....	21
4.2.2 Critérios de inclusão.....	21
4.2.3 Critérios de exclusão.....	21
4.3 Definição das variáveis.....	22
4.3.1 Variáveis dependentes.....	22
4.3.2 Variáveis independentes.....	22
4.4 Instrumento.....	22
4.5 Aspectos éticos.....	23
4.6 Análise de dados.....	23
5 PRODUTO	24
6 CONCLUSÕES.....	40
7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS.....	41
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
ANEXOS.....	48
Anexo A – Parecer do Comitê de Ética.....	48
Anexo B – Questionário da pesquisa.....	52
Anexo C – SLICC/ACR-DI.....	55
Anexo D – TCLE.....	58
Anexo E – Classificação IPEA níveis de escolaridade.....	60

1 INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma patologia autoimune crônica e de grande complexidade, consequente de uma ampla e heterogênea gama de manifestações clínicas, cujos graus de severidade variam diversamente. Esta patologia também pode ser caracterizada pela alternância entre fases de exacerbação e remissão de seus sinais e sintomas (AGMON-LEVIN *et al*, 2011), o que dificulta o diagnóstico. Além disso, a produção de anticorpos antinucleares (AAN), uma anormalidade imunológica, e a produção e eliminação deficitária de outros anticorpos são características proeminentes da condição, que resultam na deposição de imunocomplexos, complementos e ativação de citocinas (KIRIAKIDOU *et al*, 2013). Um outro ponto agravante a ser considerado é a variedade de manifestações e expressões dessa patologia que pode ser influenciada fatores genéticos, como desequilíbrios hormonais (PETZELBAUER *et al*, 1992), e fatores ambientais, como exposição a certas faixas do espectro ultravioleta da luz solar (ZAMANSKI *et al*, 1985; PETZELBAUER *et al*, 1992).

Estudos epidemiológicos que visam averiguar a incidência e a prevalência do LES apresentam resultados variados a nível global, mas essa tendência de amplitude de variação pode se manter mesmo dentro de um único país. Nos Estados Unidos da América, por exemplo, estudos registraram casos da condição variando entre 20 e 150 casos a cada 100.000 habitantes (CHAKRAVARTY, *et al*, 2007, IZMIRLY *et al*, 2021). Além da variação geográfica, o LES também afeta homens e mulheres em proporções distinta, constituindo uma patologia que acomete predominantemente pacientes do sexo feminino numa relação média de 9:1 mulheres para homens (COELEWIJ *et al*, 2021). No Brasil, um estudo realizado com a população de Natal – RN, encontrou uma incidência geral de 8,7 por 100.000/ano, sendo a maior parte de pacientes do sexo feminino, sendo 14,1 por 100.000/ano, enquanto homens corresponderam a 2,2 por 100.000/ano (VILAR *et al*, 2003).

Embora tenham-se alcançado diversos avanços na avaliação desde o surgimento dos primeiros sintomas da patologia até o diagnóstico definitivo, este diagnóstico tardio tem consequências extremamente graves para os portadores do distúrbio, principalmente nos casos de desfechos renais adversos, incluindo falha renal em estágio final e até mesmo o óbito. A falha renal em estágio final tem como principais fatores de risco não só o

número de episódios de nefrites, mas também o atraso no seu tratamento (CIRUELO *et al*, 1996).

A literatura sobre a averiguação de incidência ou prevalência do LES ainda é deficiente, principalmente no que diz respeito ao número de estudos voltados a otimizar o tempo entre início de sintomas do LES e o diagnóstico definitivo da patologia. Esta lacuna pouco explorada do conhecimento faz-se de fundamental importância para o prognóstico da patologia e manutenção do bem-estar de um grande número de pessoas mundialmente. O artigo mais antigo sobre o tema é datado de 1987. Entre os anos de 1988 e 2011 não foram publicados estudos sobre o tema. Já entre 2012 e 2023 foram publicados 20 artigos abordando a temática. O artigo mais recente a investigar tempo de diagnóstico do Lupus é datado de 2024 (NIETO, *et al*, 2024).

A partir da necessidade de reduzir o tempo de diagnóstico e aumentar o bem-estar de pessoas acometidas pela doença, o presente estudo tem como objetivo prover dados epidemiológicos que contribuam para o entendimento dos fatores envolvidos no atraso no diagnóstico definitivo do LES, possibilitando mais celeridade neste diagnóstico com a consequente melhora na qualidade de vida dos portadores. Para tanto, o presente estudo desenvolveu um experimento com pacientes de LES do sistema público de saúde, avaliando intervalos de tempo e fatores de influência no diagnóstico.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Identificar o intervalo de tempo (Δt) médio entre o início dos sintomas do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e o diagnóstico definitivo da patologia, bem como os fatores que influenciam tanto no aumento como na diminuição deste intervalo de tempo.

2.2 Objetivos específicos

- Determinar o intervalo de tempo (Δt) médio entre o início dos sintomas do LES e a avaliação pela atenção primária/primeira especialidade procurada (Δt_P), a avaliação pelo reumatologista (Δt_R) e o início do tratamento (Δt_T).
- Determinar o intervalo de tempo (Δt) entre o primeiro médico consultado até o encaminhamento para o reumatologista (Δt_E)
- Descrever o perfil clínico e socioeconômico dos pacientes com LES.
- Identificar o perfil dos sintomas iniciais.
- Quantificar na amostra o percentual de portadores de alterações crônicas por meio do índice de dano cumulativo do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*/American College of Rheumatology (SCLICC/ACR/DI).
- Identificar quais especialidades médicas encaminham pacientes para o reumatologista com maior frequência.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 - Lúpus Eritematoso Sistêmico

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma patologia caracterizada por apresentar uma gama muito heterogênea de manifestações, e a ausência de características patognomônicas da patologia torna seu diagnóstico um desafio considerável (BERTSIAS *et al*, 2013), uma vez que pode afetar praticamente qualquer órgão do indivíduo portador. A patologia atinge mulheres com maior frequência do que homens, em uma razão aproximada de 9:1 (LISNEVSKAIA *et al*, 2014). Esta frequência maior de casos no sexo feminino tem sido descrita na literatura e atribuída parcialmente ao efeito hormonal do estrógeno (COSTENBADER *et al*, 2007). Entretanto, apesar das mulheres serem mais frequentemente acometidas, os homens tendem a apresentar piores desfechos (GILBERT *et al*, 2014). A literatura também relaciona etnia como fator de influência na apresentação e severidade da patologia, onde pessoas negras tendem a apresentar formas mais severas, incluindo casos mais graves em pacientes com ascendência africana ou latino-americana (FANOURIKIS *et al*, 2020).

Fatores ambientais e hereditariedade também estão envolvidos na patogênese do LES. Exposição à radiação ultravioleta, consumo de cigarro e de algumas drogas são fatores com relação estabelecida a patologia. Uma extensa lista de pelo menos 118 drogas foram positivamente correlacionados à indução do distúrbio, entre as quais podem-se citar a Hidralazina e a Procainamida (ARNAUD *et al*, 2019). A Hidralazina é um anti-hipertensivo e vasodilatador que é utilizado desde a década de 50 para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica, sendo também utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, em associação com betabloqueadores e diuréticos. Já a Procainamida é um análogo sintético do anestésico local procaina e foi utilizado no tratamento das disritmias cardíacas ventriculares e supraventriculares.

As manifestações clínicas do LES são diversas e podem incluir: (a) fadiga, constituindo a queixa mais comum, acometendo de 80 a 100% dos casos (McKINLEY *et al*, 1995); (b) febre, sendo esta uma manifestação de atividade da doença e estando presente em 50% dos casos (CERVERA, R *et al*); (c) mialgia, embora fraqueza muscular severa ou miosite sejam relativamente incomuns; (d) alteração de peso corporal, relacionada à doença ou ao tratamento; (e) artrites e artralguas, geralmente uma

manifestação inicial em mais de 90% dos casos tendendo a serem migratórias, poliarticulares e simétricas (GRECO, *et al*, 2003); (f) lesões de pele e mucosas, sendo a mais comum a lesão facial conhecida como “asa de borboleta”, além de úlceras nasais e/ou orais, geralmente indolores; (g) doenças cardíacas, comuns e acometendo o pericárdio, miocárdio, válvulas, sistema de condução e as coronárias (MINER, *et al*, 2014); (h) fenômeno de Raynaud, um vasoespasma induzido pelo temperaturas mais baixas presente em 50% dos casos (RICHTER, *et al*, 2010); (i) vasculite, presente entre 11 a 36% dos casos (BARILE-FABRIS, *et al*, 2014); (j) doença tromboembólica, complicação que pode acometer tanto a circulação arterial quanto a venosa (DHILON *et al*, 2013); (l) envolvimento renal, acometendo aproximadamente 50% dos casos e representando uma causa significativa de morbidade e mortalidade (DANILA *et al*, 2009); (m) envolvimento pulmonar, geralmente manifestada com pleurite, pneumonite, doença intersticial pulmonar e hemorragia alveolar; (n) anormalidades hematológicas, que podem se manifestar com anemia, leucopenia e trombocitopenia e acomete cerca de 50% dos pacientes (NEWMAN, *et al*, 2013); (o) acometimento oftalmológico, sendo a ceratoconjuntivite a manifestação mais comum e secundária à Síndrome de Sjögren (SILPA-ARCHA *et al*, 2016).

Baseado então na ampla gama de sintomas e evidente complexidade desta patologia que se apresenta de formas tão heterogêneas, critérios para classificação foram criados com o intuito de categorizar os sintomas da doença. Entre esses critérios estão o EULAR/ACR de 2019, criado pela *European Alliance of Associations for Rheumatology*, juntamente com o *American College of Rheumatology*, os critérios SLICC (GLADMAN, *et al* 2000), criados pela *Systemic Lupus Collaboration Clinics*, e os critérios ACR mais utilizados no Brasil e criados pelo *American College of Rheumatology*, revisados em 1997.

Os critérios determinados pela ACR para classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) incluem: Eritema malar, uma lesão eritematosa na região malar, seja plana ou em relevo; erupção discoide, que se apresenta de forma eritematosa, infiltrada, com escamas queróticas aderidas e tampões foliculares, e evolui com cicatriz atrófica e discromia; fotossensibilidade, causando exantema cutâneo como reação não-usual à exposição à luz solar; úlceras orais ou nasofaríngeas, geralmente indolores; artrite não erosiva, envolvendo duas ou mais articulações periféricas, com dor e edema ou derrame articular; serosites, como pleurite ou pericardite; comprometimento renal, com proteinúria persistente ou cilindrúria anormal; alterações neurológicas, como convulsões

ou psicose; alterações hematológicas, como anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia ou plaquetopenia; alterações imunológicas, como anticorpo anti-DNA nativo ou anti-Sm; e anticorpo antinuclear (FAN) positivo. O paciente é diagnosticado pelos critérios ACR caso 4 ou mais destas manifestações estejam presentes, seja de forma seriada ou simultânea, durante o intervalo de tempo de observação (HOCHBERG *et al* 1997).

Considerando a grande variabilidade de expressões sintomáticas da patologia tanto em formas quanto intensidades, consequentemente a gama de tratamentos também se torna bastante variada, porém algumas das medidas gerais são aplicáveis a basicamente todos os pacientes. Entre estas medidas podem-se citar: a modificação da dieta, que além do balanço na ingestão de carboidratos, proteínas e gorduras, demanda a ingestão diária de polivitamínicos, com monitoramento dos níveis de vitamina D e sua suplementação quando necessária; fotoproteção, uma vez que os raios ultravioletas do sol podem induzir ou exacerbar manifestações sistêmicas do LES (LEHMANN *et al*, 2009); interrupção do tabagismo, dado que o fumo intensifica atividade da patologia além de aumentar o risco de doença coronariana, (FORMICA *et al*, 2003; HAK *et al* 2009), e também pode diminuir a eficácia de drogas utilizadas no tratamento do LES; e por fim, exercícios físicos regulares, para manutenção da massa muscular que tende a reduzir durante fases agudas da patologia.

Como alguns diagnósticos diferenciais do LES podemos ter a Artrite Reumatoide, uma patologia que engloba uma quantidade considerável de sintomas que se sobrepõe causando semelhanças ao LES, incluindo sensibilidade e inchaço nas articulações, além de outras características como dedos em “pescoço de cisne”, que estão presentes na Artrite Reumatoide, também podem ser diagnosticadas em paciente com LES. Entretanto, enquanto a Artrite Reumatoide geralmente afeta as articulações de forma simétrica, o LES pode afetar as articulações de forma assimétrica (WANG *et al*, 2015). A Esclerose Sistêmica, que pode apresentar coexistência de fenômeno de Raynaud e alterações gastrointestinais, que também podem ser encontradas em pacientes com LES, além do fato de o anticorpo antinuclear também estar presente nos portadores de Esclerose sistêmica (DENTON *et al*, 2017). Similarmente, a Síndrome de Sjögren, cujos portadores podem apresentar manifestações e extraglandulares que também podem ser observadas em portadores de LES, e inclui entre seus sintomas outros em comum com o LES, como anormalidades pulmonares ou neurológicas. No entanto, os portadores da Síndrome de Sjögren apresentam sinais de ceratoconjuntivite seca e xerostomia, que não são típicas do

LES (QIN *et al*, 2015). A Dermatomiosite constitui outro caso de sobreposição de sintomas, onde os pacientes portadores de LES geralmente apresentam miosite de baixo grau, da mesma forma que os pacientes desta doença, e a confusão é intensificada pelo fato de que anticorpos antinucleares estarem presentes em 30% dos pacientes de dermatomiosite (TANSLEY *et al*, 2014). Por fim, a Doença Celíaca, por se tratar de doença autoimune que pode afetar o trato gastrointestinal e causar dor abdominal, diarreia e perda de peso, sintomas (YUAN *et al*, 2018). Além dos exemplos específicos supracitados, outros diagnósticos diferenciais que também podem ser listados encontram-se: a doença mista do tecido conjuntivo, doença indiferenciada do tecido conjuntivo, vasculite, Síndrome de Behçet, Doença de Still do adulto, Doença de Kikuchi, Infecções, Esclerose múltipla e Púrpura trombocitopênica.

O tratamento medicamentoso para o LES visa, em associação às medidas não medicamentosas, o aumento da sobrevida dos pacientes, prevenção de dano aos órgãos e melhoria da qualidade de vida dos portadores. As drogas mais frequentemente utilizadas no tratamento medicamentoso são a hidroxicloroquina, basicamente administrada em todos os pacientes de LES, glicocorticóides, como a Prednisona, e agentes imunomoduladores, tais como o Metotrexate, Azatioprina e Micofelonato. Em casos de doença em atividade persistente, pode-se lançar mão do Belimumabe, e o Rituximabe ou a Ciclofosfamida podem ser utilizados de doença refrataria ao tratamento com ameaça de dano a órgãos (FANOURIKIS *et al*, 2020).

3.2 – Influência do tempo no diagnóstico do LES

Como o Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma patologia que se apresenta de formas e intensidades extremamente variadas, sua identificação inicial não é uma tarefa simples. Como supracitado, muitos portadores recebem outros diagnósticos, tais como Artrite Reumatoide ou fibromialgia. Torna-se então frequentemente necessário que o paciente consulte diferentes profissionais médicos até que o verdadeiro diagnóstico seja confirmado (KENT *et al*, 2017). Essa similaridade com outras condições nos estágios iniciais do LES retarda mais ainda seu diagnóstico, confundindo-o com doenças hematológicas, estágios iniciais de outras doenças típicas dos tecidos conectivos ou até mesmo simples infecções (MOSCA *et al*, 2010). Consequentemente, ocorre um atraso significativo no diagnóstico da patologia, atrasando também o início do tratamento

específico, afetando significativamente as consequências e possíveis desfechos para os portadores.

O atraso no diagnóstico do LES não é causado apenas por diagnósticos imprecisos, mas também pode ser influenciado por fatores socioeconômicos. De acordo com dados do Ministério da Saúde, a cobertura da estratégia de Saúde da Família no Brasil é de 66,9% da população, enquanto em Alagoas este número cai a um total de 54,4% da população (Ministério da Saúde, 2021). Estes dados, associados a uma estrutura ineficiente e o fato de a maioria dos profissionais da atenção básica terem geralmente pouco domínio no diagnóstico do LES torna o problema do atraso no diagnóstico ainda mais grave. Nesse cenário, onde os pacientes já apresentam dificuldade de acesso aos serviços de atenção básica de saúde, o acesso a serviços especializados com profissionais capacitados é ainda mais reduzido, tornando o diagnóstico precoce da patologia ainda mais difícil (VILAR, *et al*, 2003).

O advento de exames sorológicos especializados como o teste de anticorpos antinucleares (ANA), e o teste de anticorpos anti-DNA de dupla cadeia (anti-dsDNA), surgidos a partir da década de 1980, promoveu um indiscutível avanço entre as medidas disponíveis para o diagnóstico do LES. Porém mesmo estes podem se mostrar com resultados positivos em outras condições clínicas, não sendo específicos para o LES (DORIA *et al*, 2010).

3.3 – Consequências do atraso no diagnóstico do LES

Entre as principais e mais diretas consequências negativas no atraso do diagnóstico do LES pode-se citar o consequente atraso no início do tratamento específico para a patologia (AL SAWAH *et al*, 2015). Este atraso tende a aumentar a gravidade da patologia, bem como intensificar sua atividade, fazendo com que o portador apresente maiores índices de “*flares*”. Estes são definidos como indicadores mensuráveis de aumento da atividade da doença em um ou mais órgãos ou sistemas, envolvendo novos ou piores sinais e sintomas clínicos e/ou medições laboratoriais. Os sintomas mais comuns que indicam “*flares*” são: febre não relacionada a infecções, dores ou edema articular, aumento da fadiga, *Rashes*, úlceras orais ou nasais e edema em membros inferiores (OGLESBY *et al*, 2014).

O atraso no diagnóstico também está significativamente associado a complicações cardiovasculares e principalmente renais. Pacientes do sexo feminino portadoras de LES

que se encontram principalmente na faixa etária entre 35 e 44 anos apresentam um risco até 52 vezes maior de serem acometidas por infarto agudo do miocárdio do que pacientes na mesma faixa etária não portadoras de LES (MANZI *et al*, 1997). As complicações renais constituem as mais frequentes manifestações severas associadas ao LES, causando o maior impacto na sobrevivência dos pacientes. O atraso no diagnóstico do LES acarreta elevação dos índices de falha renal, dos graus de proteinúria e na frequência de alterações renais histológicas crônicas, além de estar associado ao aumento dos riscos de nefrite lúpica, falha renal em estágio final e glomerulonefrite proliferativa (MOK *et al*, 2005).

De forma geral, os sinais e sintomas do LES são potencializados pelo atraso no diagnóstico e afetam significativamente os níveis de qualidade de vida portadores. A fadiga, por exemplo, um sintoma extremamente comum do LES, tem relação significativa tanto com a saúde física como a mental dos portadores, uma vez que pode afetar tanto a manutenção das atividades diárias como as habilidades cognitivas (CHEHAB *et al*, 2014). A fadiga também está ligada a distúrbios do sono e sintomas depressivos, e estes possuem correlação com aumento de incidência de alterações cardiovasculares em pacientes com LES (GRECO *et al*, 2012). Ainda na seara da qualidade de vida, a doença pode afetar negativamente a vida sexual dos portadores, sendo descrita como afetando entre 22% e 49% dos pacientes (DALEBOUDT *et al*, 2013 e FERREIRA *et al* 2013). O conjunto de sinais e sintomas do LES afeta diretamente a produtividade e até mesmo a empregabilidade dos doentes, que em momentos de maior atividade de doença encontram-se em situação de incapacidade laboral, constituindo mais um fator que pode interferir negativamente na qualidade de vida dos mesmos.

Estudos epidemiológicos na área da reumatologia em geral, e especificamente sobre LES ainda são escassos, especialmente no Brasil. Estudos focados especificamente no atraso do diagnóstico do LES formam uma parcela ainda menor da literatura especializada. Dessa forma, surge a necessidade de obtenção de dados que ajudem a traçar um perfil que seja capaz de caracterizar os diversos os motivos que podem estar relacionados ao atraso do diagnóstico adequado. Além disso, a identificação destes fatores torna viável a redução deste tempo, permitindo que os pacientes iniciem o tratamento de maneira mais precoce, antes que se alcance um quadro clínico de dano mais severo aos órgãos alvo, principalmente rins e coração.

4. METODOLOGIA

4.1 – TIPO DE ESTUDO

Estudo de corte transversal analítico com duração de 18 (dezoito) meses.

4.1.1 - LOCAL DO ESTUDO

A pesquisa foi realizada no ambulatório e na enfermaria de reumatologia do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA) da Universidade Federal de Alagoas.

4.1.2 - ÁREA E POPULAÇÃO DE ESTUDO

Os indivíduos portadores de LES que se apresentaram para consulta de rotina no ambulatório de Reumatologia, ou estiverem hospitalizados no Hospital Universitário Professor Alberto Antunes HUPAA da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) e que preencheram os critérios de inclusão/exclusão do estudo serão incluídos na pesquisa após concordarem e assinarem o termo de consentimento livre e informado.

4.2-AMOSTRA

4.2.1-TÉCNICA DA AMOSTRA

Os indivíduos com Lúpus Eritematoso Sistêmico foram selecionados por conveniência, segundo a demanda do próprio ambulatório/enfermaria de Reumatologia do HUPAA da UFAL. O cálculo amostral um cálculo simples realizado através do site qualtrics.com/pt-br/gestao-de-experiencia/ para um intervalo de confiança de 95%, uma população de 270 (baseado na incidência de 8,7 pessoas por 100.000 habitantes baseado na literatura, com uma margem de erro de 5%, o tamanho ideal da amostra é de 159. Foram realizadas 160 entrevistas.

4.2.2-CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes diagnosticados com LES de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (Anexo C), atendidos no serviço de Reumatologia do HUPAA.
- Idade maior ou igual a 18 anos.

4.2.3-CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes que não concordem em participar da pesquisa.

- Pacientes que não conseguirem fornecer informações suficientes para determinar os objetivos da pesquisa, mesmo após análise de prontuário.

4.3-DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS

4.3.1-VARIÁVEIS DEPENDENTES

- ΔtP (Intervalo de tempo médio entre o início dos sintomas e avaliação pela atenção primária/primeira especialidade consultada).
- ΔtR (Intervalo de tempo médio entre o início dos sintomas e avaliação pelo Reumatologista).
- ΔtT (Intervalo de tempo médio entre o início dos sintomas e o início do tratamento).
- ΔtE (Intervalo de tempo entre o primeiro médico consultado até o encaminhamento ao Reumatologista).

4.3.2-VARIÁVEIS INDEPENDENTES

- Idade – em anos
- Sexo – masculino ou feminino
- Situação ocupacional - se é ativo ou não
- Escolaridade (de acordo com os critérios do IPEA – Anexo E)
- Número de filhos
- Raça (Caucasiano e não caucasiano)
- Número de critérios de classificação do ACR presentes
- Índice de dano cumulativo no LES – SLICC/ACR/ DI
- Tratamento realizado
- Abandono de tratamento

4.4-INSTRUMENTO:

Os dados necessários ao estudo foram obtidos em um questionário específico (anexos B). A análise do prontuário do paciente foi necessária em alguns casos para complementação de informações.

As alterações crônicas foram determinadas pelo índice de dano cumulativo SLICC/ACR/DI (Lupus International Collaboration Clinics/ American College of Rheumatology / Damage Index).

4.5-ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Alagoas (N. 1.393.345; CAAE: 50353815.7.0000.5013). Termo de consentimento foi obtido de cada participante.

4.6-ANÁLISE DE DADOS

Os dados obtidos após coleta foram digitados em planilha no programa Microsoft Excel® 2021. Foi utilizado o software JASP® versão 0.17.1. O nível de significância considerado foi 5%. Para fins de checagem de normalidade, foram utilizados Q-Q plots e o teste de Shapiro-Wilk. A homogeneidade de variância foi analisada a partir do teste de Levene.

Os testes de amostras independentes aplicados à análise foram:

- Para variáveis contínuas: o teste não-paramétrico U de Mann-Whitney e o teste de correlação de Kendall, uma vez que as variáveis não estavam normalmente distribuídas.
- Para variáveis categóricas: o teste Qui-Quadrado de Pearson e o Teste Exato de Fisher.

O tamanho do efeito dos testes foi interpretado de acordo com a classificação proposta por GOSS-SAMPSON, (2020) definindo limítrofes triviais, pequenos, moderados e grandes (Tabela 1)

Quadro 1 – Valores limítrofes para testes estatísticos com suas respectivas medidas proposta por GOSS-SAMPSON (2020) para definir o tamanho do efeito em uma amostra.

Teste	Medida	Trivial	Pequeno	Moderado	Grande
Teste t de student; Welch	d de Cohen	< 0,2	0,2	0,5	0,8
Teste de Mann-Whitney	Correlação rank bisserial	<0,1	0,1	0,3	0,5
Correlação	r de Pearson; tau-B de Kendall	<0,1	0,1	0,3	0,5
Qui-Quadrado; Teste Fisher	Odds Ratio (OR)	< 1,5	1,5	3,5	9,0

Tracking Lupus diagnosis time in the public health service in a undeveloped region in Brazil: Influencing factors

Eduardo Lima Barbosa¹, Marília Bulhões Calheiros², Thiago Sotero Fragoso³

¹ Master's student in Medical Sciences, Faculty of Medicine, Federal University of Alagoas, Brazil.

<https://orcid.org/0009-0002-9309-1767>

² Rheumatologist; Rheumatology division; Faculty of Medicine; Federal University of Alagoas, Brazil.

<https://orcid.org/0009-0004-8052-8418>

³ PhD; Rheumatology division; Faculty of Medicine; Federal University of Alagoas, Brazil.

<https://orcid.org/0000-0002-0192-0760>

Corresponding author: Thiago Sotero Fragoso

E-mail: thiago.reumato@gmail.com

Abstract

INTRODUCTION: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune inflammatory disease, characterized by immune dysregulation and the presence of autoantibodies that can affect multiple organs, potentially leading to irreversible damage. Delay in diagnosis confirmation and subsequent treatment initiation can result in higher rates of organ damage and increase the likelihood of irreversible complications.

OBJECTIVE: To identify the average time interval (Δt) between the onset of symptoms of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and the definitive diagnosis of the disease; to identify factors contributing to the increase or decrease of this time interval. **METHODS:**

Cross-sectional study conducted with individuals aged 18 years or older diagnosed with SLE at a rheumatology reference center within the public health system in Maceió. Time intervals between symptom onset and initial medical consultation, rheumatologist consultation, and diagnosis confirmation were evaluated, along with sociodemographic factors. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) damage index was applied. **RESULTS:** The sample consisted of 160 lupus patients with a median age of 33.50 years. The average time between symptom onset and diagnosis was 6 months.

Age was significantly associated with irreversible damage ($p < 0.001$; Effect size (95% CI): 0.42 (0.23 – 0.58)), indicating that older age increases the likelihood of irreversible damage. Education level was also significantly associated ($p < 0.001$; Effect size (95% CI): 0.46 (0.21 – 0.66)), with individuals with lower education tending to lack knowledge about SLE. The time between initial symptom onset and seeking the first medical consultation was less than 1 month; the median time between initial symptoms and rheumatologist consultation was 6 months; the median time between the first medical consultation and referral to the rheumatologist was 4 months; and the median time between initial symptom onset and treatment initiation was 7 months. The most frequently reported symptoms included arthralgia, alopecia, weight loss, arthritis, fever, asthenia, skin lesions, malar rash, and edema. General practitioners were the medical specialty most frequently referring patients to rheumatologists. **CONCLUSION:** The study found that the time between symptom onset and diagnostic confirmation was 6 months, which is shorter than the average reported in the literature (24 to 76.8 months). This could be attributed to the type of patients referred to the rheumatology service at Professor Alberto Antunes University Hospital or to improvements in primary care coverage in Brazil and increased healthcare professionals' knowledge about Lupus. The study also confirmed a positive correlation between diagnosis delay and presence of permanent damage, as previously established in the literature.

Key-words: Systemic Lupus Erythematosus; Diagnosis; Diagnosis Time

Introduction

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease with high complexity due to a broad and heterogeneous range of clinical manifestations, varying widely in severity. This condition is characterized by alternating phases of exacerbation and remission of signs and symptoms¹, making diagnosis difficult.

Despite advances in evaluating the onset of symptoms to the definitive diagnosis, delayed diagnosis has severe consequences, especially in cases of adverse renal outcomes, including end-stage renal failure and even death. The primary risk factors for end-stage renal failure are not only the number of nephritis episodes but also the delay in treatment.³⁴.

This study aims to provide epidemiological data to understand the factors involved in the delayed definitive diagnosis of SLE, enabling faster diagnosis and improving patients' quality of life. The study evaluated time intervals and influencing factors in diagnosis through an experiment with SLE patients from the public health system. There are very few studies from Brazil that deal with the incidence of Lupus⁴⁷, but no study has yet investigated the factors of diagnostic delay, in a undeveloped region in Brazil such as the northeastern region of the country, and conducted in a reference center for Rheumatology.

Materials and methods

Study Design and Population

This was a analytical cross-sectional study lasting 18 months. Conducted at the rheumatology outpatient clinic and ward of the Professor Alberto Antunes University Hospital (HUPAA) at the Federal University of Alagoas. Individuals with SLE were selected by convenience based on the demand of the rheumatology outpatient clinic/ward. Individuals aged 18 or older who presented for routine consultations and met the inclusion/exclusion criteria were included after agreeing and signing the informed consent form.

Ethical Aspects

This study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Alagoas (NO. 1.393.345; CAAE: 50353815.7.0000.5013). and complied with the Helsinki Declaration. Written informed consent was obtained from each participant.

Data collection

Data were obtained through a specific questionnaire and supplemented by patient medical record analysis. Chronic alterations were determined by the cumulative damage index SLICC/ACR/DI (Lupus International Collaboration Clinics/American College of Rheumatology/Damage Index)^{53,54}. The dependent variables investigated were: ΔtP (mean time interval between symptom onset and primary care/first specialty consulted); ΔtR (mean time interval between symptom onset and rheumatologist evaluation); ΔtT (mean time interval between symptom onset and treatment initiation), and ΔtE (mean

time interval between symptom onset and time interval between the first doctor consulted and referral to a rheumatologist).

Statistical Analysis

For continuous variables: the non-parametric Mann-Whitney U test and Kendall's correlation test were used since the variables were not normally distributed. For categorical variables: Pearson's Chi-square test and Fisher's Exact Test were used. Effect sizes were interpreted according to the classification proposed by GOSS-SAMPSON (2020), defining trivial, small, moderate, and large thresholds.

Results

A total of 160 patients were included. The sociodemographic distribution and other analyzed variables are presented in Table 1. The average time interval between the initial manifestations of the pathology and the consultation with the Rheumatologist (ΔtR) was 6 months. It is worth noting that, in this study, the consultation with the Rheumatologist coincided with the diagnosis of the pathology and the initiation of treatment (ΔtT). The time interval between the onset of symptoms and the first medical consultation (ΔtP) was less than 1 month, and the time interval between the first consulted physician until referral to the Rheumatologist (ΔtE) was 4 months.

Table 1 - Descriptive statistics of the sample population, Where n: sample size; IQR: Interquartile range; n(%): Absolute Frequency (percentage).

Variables	(n = 160)
Age, median (IQR)	33.50 (18.00)
Sex, n(%)	
Male	7 (4.38)
Female	153 (95.63)
Ethnicity, n(%)	
Non-Caucasian	114 (71.25)
Caucasian	46 (28.75)
Residence Area, n(%)	
Inland city	73 (45.63)
Principal city	87 (54.37)
Residential Zone, n(%)	
Countryside	35 (21.88)
Urban	125 (78.13)
Labor Inactivity, n(%)	123 (76.88)
Education Level¹, mediana (IQR)	2,00 (2.00)
Knowledge about SLE, n(%)	25 (15.63)
Irreversible Damage (SLICC), n(%)	36 (22.50)
Age at Symptom Onset	26,00 (16.25)

Variables	(n = 160)
Age, median (IQR)	33.50 (18.00)
Sex, n(%)	
Male	7 (4.38)
Female	153 (95.63)
Ethnicity, n(%)	
Non-Caucasian	114 (71.25)
ΔtP, mediana (IQR)	0.00 (1.25)
ΔtR, mediana (IQR)	6.00 (11.25)
ΔtE, mediana (IQR)	4.00 (11.00)
ΔtT, mediana (IQR)	7.00 (15.00)
Most common symptoms n (%)	
Arthralgia	99 (61.88)
Alopecia	59 (36.88)
Weight loss	54 (33.75)
Arthritis	50 (31.25)
Fever	45 (28.12)
Asthenia	34 (21.25)
Skin lesion	33 (20.62)
Malar rash	18 (11.25)
Edema	17 (10.62)
Medical specialties that referred the most to Rheumatologist n (%)	
General practitioner	63 (39.38)
Dermatologist	23 (14.37)
Patient on their own	22 (13.75)
Hematologist	19 (11.88)
Nephrologist	8 (5)
Orthopedist	6 (3.75)
Individuals with chronic conditions (SLICC/ACR/DI)	36 (22.5)
<i>Notes.</i>	
<i>n: sample size; IQR: Interquartile Range; n(%): Absolute frequency (percentage).</i>	

Regarding the time elapsed between the onset of symptoms and the first consultation (ΔtP), and the time elapsed between the onset of symptoms and the consultation with a Rheumatologist (ΔtR), we did not observe positive associations with age, sex, or ethnicity. We also did not observe any association in our sample regarding the area or zone of residence; even though individuals from the countryside or rural areas generally have more difficulty accessing the capital, this did not seem to negatively influence the time to diagnosis.

Regarding the time interval between the first symptom and the first medical visit, there was an association related to ethnicity ($p=0.01$); 0.28 (0.09 – 0.45), where Caucasian individuals had a longer time interval until the first medical visit compared to non-Caucasian individuals. The presence of fever also led to a longer time interval, possibly

because it is a nonspecific symptom and quite common in other pathologies. There was an interesting association regarding the location of diagnosis, where individuals diagnosed in tertiary care presented a longer time until the first medical visit than individuals diagnosed in secondary care. This association may be explained by the fact that, in our locality, patients should be referred via primary or secondary care. Referral between specialties within the tertiary service is less feasible. As a general rule, patients should be referred back to primary or secondary care to schedule appointments with other specialties (Table 2).

Table 2. – Association with ΔtP

	p-value	Difference Est.	CI (95%)		Effect Size	CI (95%)	
			LI	LS		LI	LS
Ethnicity	0.001	< 0.01	> 0.00	1.00	0.28	0.09	0.45
Diagnostic Location	0.022	< 0.01	> 0.00	1.00	0.21	0.01	0.40
Fever	0.003	< 0.01	> 0.00	1.00	0.26	0.07	0.44

Regarding the time between the first presented symptom and the start of treatment, we observed that the presence of proteinuria ($p=0.048$); 0.20 ($>0.00 - 0.37$) and renal alterations ($p=0.017$); 0.22 (0.04 – 0.38) correlated with a shorter interval of time. On the other hand, concerning skin lesions ($p=0.04$); 0.23 (0.01 – 0.42), the opposite occurred, probably due to the fact that skin lesions, being more common and generally milder signs, do not typically lead patients to seek medical attention in the early stages, that is, as soon as they appear (Table 3).

Table 3. – Association between clinical manifestations and ΔtT

	p-value	Difference Est.	CI (95%)		Effect Size	CI (95%)	
			LI	LS		LI	LS
Skin Lesion	0.044	3.00	> 0.0	7.00	0.23	0.01	0.42

Table 3. – Association between clinical manifestations and ΔtT

	p-value	Difference Est.	CI (95%)		Effect Size	CI (95%)	
			LI	LS		LI	LS
Proteinuria	0.048	2.00	> 0.00	5.00	0.20	> 0.0	0.37
Renal	0.017	3.00	> 0.00	5.00	0.22	0.04	0.38

Notes.

Ha: Non-Caucasian $\neq$ Caucasian.

For the Mann-Whitney test, the effect is estimated by rank-biserial correlation and the difference is estimated by the Hodges-Lehmann estimator.

IQR: interquartile range; n: sample size; LL: lower limit; UL: upper limit.

Regarding the time interval between the first appointment and the consultation with the Rheumatologist, we observed that some signs and symptoms seem to be more important than others when assessing those that lead to earlier referrals. Proteinuria ($p=0.015$); 0.24 (0.05 – 0.41), lymphopenia ($p=0.021$); 0.51 (0.13 – 0.76), and leukopenia ($p=0.003$); 0.24 (0.26 – 0.76) were associated with earlier referrals to the Rheumatologist, whereas skin lesions ($p=0.012$); 0.28 (0.07 – 0.47) and photosensitivity ($p=0.009$); 0.24 (0.06 – 0.41) led to longer time intervals, as well as the presence of irreversible damage, with the latter probably resulting from the same fact, but in the opposite order, since delays in referrals are likely the probable cause of the presence of irreversible damage and not the inverse relationship (Table 4). The same was observed with ΔtR , where the same variables were evaluated, and similar results were found (Table 5).

Table 4. – Association with ΔtE

	p-value	Difference Est.	CI (95%)		Effect Size	CI (95%)	
			LI	LS		LI	LS
Skin Lesion	0.012	2.00	1.00	2.00	0.28	0.07	0.47
Proteinuria	0.015	2.00	> 0.00	4.00	0.24	0.05	0.41
SLICC	0.032	2.00	> 0.00	5.00	0.23	0.02	0.42

Table 4. – Association with ΔtE

	p-value	Difference Est.	CI (95%)		Effect Size	CI (95%)	
			LI	LS		LI	LS
Lymphopenia	0.021	3.00	> 0.00	9.00	0.51	0.13	0,76
Leukopenia	0.003	3.00	1.00	8.00	0.56	0.26	0.76
Photosensitivity	0.009	2.00	> 0.00	3.00	0.24	0.06	0.41

Notes.

Ha: Non-Caucasian $\neq$ Caucasian.

For the Mann-Whitney test, the effect is estimated by rank-biserial correlation and the difference is estimated by the Hodges-Lehmann estimator.

IQR: interquartile range; n: sample size; LL: lower limit; UL: upper limit..

Tabela 5. – Association with ΔtR

	p-value	Difference Est.	CI (95%)		Effect Size	CI (95%)	
			LI	LS		LI	LS
Skin lesion	0.013	3.00	1.00	7.00	0.28	0.06	0.47
Proteinuria	0.029	2.00	> 0.00	4.00	0.21	0.02	0.39
SLICC	0.039	2.00	> 0.00	6.00	0.23	0.01	0.42
Alopecia	0.43	2.00	> 0.00	4.00	0.19	0.01	0.36
Leukopenia	0.015	3.00	1.00	8.00	0.46	0.13	0.70
Photosensitivity	0.040	2.00	> 0.00	3.00	0.19	0.01	0.36

Notes.

Ha: Non-Caucasian $\neq$ Caucasian.

For the Mann-Whitney test, the effect is estimated by rank-biserial correlation and the difference is estimated by the Hodges-Lehmann estimator.

IQR: interquartile range; n: sample size; LL: lower limit; UL: upper limit..

Regarding the association with permanent damage, we observed a statistical significance with age, as older individuals had a higher chance of irreversible damage ($p < 0.001$; 95% CI: 0.42 (0.23 – 0.58), and in terms of knowledge about SLE, individuals

with lower education levels tend to lack knowledge about SLE ($p < 0.001$; effect size (95% CI): 0.46 (0.21 – 0.66))

DISCUSSION:

Systemic lupus erythematosus is a clinical condition that can, depending on the level of activity, lead to severe complications for those affected. Early diagnosis and subsequent initiation of specific treatment are valuable measures to minimize these complications. In the present study, considering a sample of 160 patients, the median time elapsed between the onset of initial symptoms and the diagnostic confirmation was 6 months. This is significantly shorter than the average reported in the previous literature, which is described as ranging from 24 to 76,8 months^{50,49,55,56}, but similar to the most recent study published on the topic⁵⁷. Time between the onset of symptoms and the first medical consultation was less than 1 month, also below the average reported in the literature, which was as high as 13 months⁴⁹. These values may correlate with the increased coverage of primary healthcare services in Brazil, facilitating patients' access to care for initial symptoms, thereby increasing the likelihood of identifying the signs and symptoms indicative of autoimmune diseases such as lupus. The literature also points out that a possible cause of this reduction in diagnosis time is the improved knowledge of healthcare professionals about the condition.^{58,59} Another finding in the research that supports this hypothesis is that the medical specialty that most frequently referred patients for specialist evaluation was General Practitioners, who are the primary healthcare providers in Brazil, accounting for 39.28% of the total referrals. Dermatologists ranked second among the specialties referring patients to Rheumatologists, with 14.37% of the referrals. Patients who sought specialist care on their own accounted for 13.75%, and Hematologists referred 11.88% of the cases. Dermatologists tend to receive these patients when they seek treatment for the cutaneous manifestations of lupus, which are quite common. Hematologists, on the other hand, tend to receive lupus patients presenting with more common hematological manifestations, such as hemolytic anemia. Another possible explanation for the relatively shorter time for patients to be evaluated by a rheumatologist is that patients with access to the Rheumatology service at the University Hospital (where

the research was conducted) often had more severe presentations of SLE, leading to quicker referrals to this reference service. A reference or tertiary center provides high-complexity care, consisting of large hospitals with a multidisciplinary team, also involving procedures that require cutting-edge technology and higher costs.

The highest prevalence of the pathology was observed in female patients (95.63%), non-Caucasians (71.25%), with a median age of 36 years, and urban residents (78.13%). These findings are consistent with what is expected for SLE, which predominantly affects female patients^{45,46}, and align with the demographic profile of the State of Alagoas.

The most frequently encountered initial symptom was arthritis/arthralgia, present in 61.88% of the patients. In the literature, this symptom consistently appears as the most commonly presented by patients at the onset of the disease's manifestations^{50, 49}. Despite the high frequency of articular manifestations, only 3.75% of the patients reported being referred by Orthopedics professionals to Rheumatology specialists for treatment.

It was demonstrated that patients presenting with initial manifestations of lupus at an older age tend to take longer to be evaluated by a Rheumatologist. This may occur because patients with late-onset initial manifestations tend to have a lower incidence of symptoms such as malar rash and renal disease compared to patients who present initial manifestations at a younger age⁵¹. The lower incidence of more severe symptoms may affect the motivation of these patients to seek medical attention more promptly. Additionally, the symptoms presented by patients with late-onset initial manifestations are often less specific, making diagnostic suspicion more difficult.

The research also found a positive correlation between the time to diagnosis and the index of permanent damage as measured by the SLICC/ACR-DI. It was observed that the older the patients, the higher the likelihood of permanent damage resulting from the pathology, as referenced in the literature⁵². This is because patients with longer disease duration tend to have a higher rate of permanent damage.

Limitations include of this study, it should be noted that the data were collected from a single rheumatology referral center, although patients come from the entire state public healthcare network. The study's sample size may not represent the population studied, but it is certainly representative of the service where it was conducted. There may also have been some recall bias in the information collected, which was minimized by

cross-referencing with patient records for details they were unsure about. Conducting multicenter studies can increase the statistical relevance of this data.

CONCLUSION

The study found that the time elapsed between the onset of symptoms and the diagnostic confirmation was on average significantly shorter than what is found in the literature, but similar to the most recent study conducted on a similar theme, which may be associated with the type of patient seen at the Rheumatology referral service of the Professor Alberto Antunes University Hospital, where the research was conducted, as well as the increased coverage of primary care services in Brazil And due to greater overall healthcare professionals' knowledge about the condition. The most frequent symptoms reported by patients were arthritis/arthritis, and the majority of patients were urban residents with low educational attainment and a high rate of work inactivity. General practitioners were the medical specialty that most frequently referred patients to the rheumatologist. A positive correlation was also found between diagnostic time and the Permanent Damage Index through the SLICC/ACR-DI, as already established in the literature. Therefore, the faster and more efficiently patients are diagnosed, the greater the chance of avoiding progression to severity or permanent damage. The ΔtP was less than 1 month, ΔtR averaged 6 months, ΔtR averaged 4 months, and ΔtT averaged 7 months. The percentage of patients with chronic alterations in the sample was 22.5%, which correlated positively with patients' age.

Declaration of conflicting interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

1. N. Agmon-Levin, M. Mosca, M. Petri, Y. Shoenfeld, Systemic Lupus Erythematosus one disease or many? *Autoimmunity Reviews* 11 (2012) 592-595
2. Kiriakidou *et al.* 2013 In the Clinic Lupus Erythematosus in the Clinic *Annals of Internal Medicine* 1 October (2013)
3. Zamanski GB. Sunlight-induced pathogenesis in systemic lupus erythematosus. *J. Invest Dermatol* (1985) 85:179-80
4. Petzelbauer P, Binder M, Nikolakis P, Honigsmann H. Severe sun sensitivity and presence of antinuclear antibodies in patients with polymorphous light eruption-like lesions. *J. Am. Acad. Dermatol* (1992) 26:68-74
5. Gilbert EL, Ryan MJ. Estrogen in cardiovascular Disease during Systemic lupus Erythematosus. *Clin Ther* (2014) 36: 1901
6. McKinley PS, Ouellette SC, Winkel GH. The contribution of disease activity, sleep patterns, and depression to fatigue in systemic lupus erythematosus. A proposed model. *Arthritis Rheum*, (1995) 38:826
7. Fanouriakis A, Tziolos N, Berstias G, Boumpas DT. Update on diagnosis and management of Systemic lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis* (2020); 0:1-12
8. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J. Intern Med* (2015), Jul; 278(1):269-95.
9. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. (2017) Apr 22; 390 (10103): 1685-1699
10. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, Zhong R. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. (2015) Nov;74(11):1983-9
11. Tansley SL, Betteridge ZE, Shaddick G, Gunawardena H, Arnold KA, Wedderburn LR, McHugh NJ, on behalf of the Juvenile Dermatomyositis Research Group. Calcinosis in juvenile dermatomyositis is influenced by both anti-NXP2 autoantibody status and age at disease onset. *Rheumatology (Oxford)*. (2014) Jun;53(6):1024-8
12. Yuan J, Gao J, Li Y, Yu X, Zhang L, Zhao H, Zhang S, Zhang C. Prevalence of celiac disease in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2018 Mar;37(3):579-586
13. Arnaud L, Mertz O, Gavand P-E, *et al.* Drug-induced Systemic lupus: revisiting the everchanging spectrum of the disease using the WHO pharmacovigilance database. *Ann Rheum Dis* (2019);78: 504-8
14. Larissa Lisnevskaya, Grainne Murphy, David Isenberg Systemic lupus erythematosus *Lancet* 2014; 384: 1878–88

15. Al Sawah s, Daly RP, Foster S, *et al*, Understanding delay in diagnosis, access to care and satisfaction with care in Lupus: findings from a cross-sectional online survey in the United States. *Ann Rheum Dis* (2015); 74: 812-3-812
16. Oblesby A, Korves C, Laliberte F *et al*, Impact of early versus late Systemic lupus erythematosus diagnosis on clinical and economic outcomes. *Appl Health policy* (2014); 12 (2): 179-90
17. S Manzi , E N Meilahn, J E Rairie, C G Conte, T A Medsger Jr, L Jansen-McWilliams, R B D'Agostino, L H Kuller Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study *Am J Epidemiol* 1997 Mar 1;145(5):408-15
18. Mok Chi Chiu, Prognostic factors in lupus nephritis. *Lupus* (2005);14: 39-44b
19. Chehab G, Carnarius H, Schneider M. What matters for lupus patients? *Presse Medicale Paris Fr* 1983. *Press Med* (2014); 43: 197-2007
20. Greco CM, Li T, Sattar A, Kao AH, Danchenko N, Edmundowicz D *et al*. Association between depression and vascular disease in Systemic lupus Erythematosus. *K. Rheumatol* (2012); 39: 262-8
21. Daleboudt GMN, Brodabent E, McQueen F, Kaptein AA. Impact of illness perceptions on sexual functioning in patients with Systemic lupus erythematosus. *J. Psychosom Res* (2013); 74: 260-4
22. de Ferreira CC, da Mota LMH, Oliveira ACV, de Carvalho JF, Lima RAC, Simaan CK *et al*, Frequency of sexual dysfunction in women with rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol* (2013); 53: 35-46
23. Mosca M, Costenbader KH, Johnson SR *et al*. Brief Report: How do patients with newly diagnosed Systemic lupus Erythematosus present? A multicenter cohort of early Systemic lupus erythematosus to inform the development of new classification criteria. *Arthritis Rheumatol* (2019); 71(1): 91-8
24. Kent T, Davidson A, Newman D, Bick G, D'Cruz D. Burden of illness in Systemic lupus Erythematosus: results from a UK patient and carer online survey. *Lupus* (2017); 26: 1095-1100
25. Wallace DJ, Podell T, Weiner J, Klinenberg JR, Forouzesh S, Dubois EL. Systemic lupus erythematosus-survival patterns. Experience with 609 patients. *JAMA* (1981) 245:934-8.
26. Pistiner M, Wallace DJ, Nessin S, Metzger AI, Klinenberg JR. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* (1991) 21: 55-64.
27. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Histórico de Cobertura de Saúde da Família. 2021.

28. Doria A, Zen M, Canova M *et al.*: SLE diagnosis and treatment: When early is early. *Autoimmun Rev* (2010); 10(1): 55-60.
29. M C Hochberg Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic Lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, v. 40, n.9, p 1725, 1997
30. Formica MK, Palmer JR, Rosemberg L, McAlindon TE. Smoking, alcohol consumption, and risk of Systemic lupus Erythematosus in the Black Women's Health Study. *J Rheumatol* (2003); 30: 1222
31. Hak AE, Karlson EW, Feskanich D, *et al.* Systemic lupus Erythematosus and the risk of cardiovascular disease: results from nurses' health study. *Arthritis Rheum* (2009); 61:1396
32. P, Homeu B. Clinic adn pathophysiology of photosensitivity in lupus Erythematosus. *Autoimmun Rev* (2009); 9:456
33. Cervera R, Khamashta MA, Font J, *et al.* Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* (2003) 82:299
34. Ciruelo E, De la Cruz J, Gómez-Reino JJ. Cumulative rate of relapses of lupus nephritis after succesful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* (1996);39(12):2028-34
35. Greco CM, Rudy TE, Manzi S. Adaptation to chronic pain in systemic lupus erythematosus: applicability of the multidimensional pain inventory. *Pain Med* (2003) 4:39
36. Bertsias, GK, Pamfil C, Fanouriakis A, Boumpas DT. Diagnostic creteria for Systemic lupus Erythematosus: has the time come? *Nat. Ver. Rheumatol.* Advance online publication (2012) (9) 687-94
37. Constenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karslon EW. Reproductive and menopausal factors and risk of Systemic lupus Erythematosus in women. *Arthritis Rheum.* (2007) 56: 1251
38. Miner JJ, Kim AH. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North AM* (2014) 40-51
39. Richter JG, Sander O, Schneider M, Klein-Weigel P. Diagnostic algorithm of Raynaud's phenomenon and vascular skin lesions in systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2010) 19:1087
40. Barile-Fabris L, Hernández-Cabrera MF, Barragan-Garfias JÁ. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* (2014) 16:440
41. PK, Adams MJ. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: role of impaired fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost* (2013) 39:434

42. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, et al. Renal Damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* (2009) 48:542
43. Newman K, Owlia MB, El Hemaïdi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus – Old and new. *Autoimmun Ver* (2013) 12:784
44. Silpa-archa S, Lee JJ, Foster CS. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol* (2016) 100:135
45. Chakravarty EF, Bush TM, Manzi S, et al. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. *Arthritis Rheum* (2007) 56:2092
46. Izmirly PL, Parton H, Wang L, et al. Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in the United States: Estimates from a Meta-analysis of the Center for Disease Control and Prevention National Lupus Registries. *Arthritis Rheumatol* (2021) 73:991.
47. Maria José Pereira Vilar, Juliana Martins Rodrigues, Emila Inoue Sato. Incidência de Lúpus Eritematoso Sistêmico em Natal, RN- Brasil. *Revista Brasileira de Reumatologia*, V. 43, n. 6 (2003), 347-351.
48. Leda Coelewijn, Kirsty E Waddington, George A Robinson, Elvira Chocano, Thomas McDonnell, Filipa Farinha, Junjie Peng, Pierre Dönnès, Edward Smith, Sara Croca, Jyoti Bakshi, Maura Griffin, Andrew *Nicolaidis, Anisur Rahman, Elizabeth C Jury, Ines Pineda-Torra Serum metabolomic signatures can predict sub-clinical atherosclerosis in patients with SLE *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021 April 01; 41(4): 1446–1458.
49. Kernder A, Richter JG, Fischer-Bertz R, Winkler-Rohlfing B, Brinks R, Aringer M, Schneider M, Chehab G. Delayed diagnosis adversely affects outcome in systemic lupus Erythematosus: cross sectional analysis of the LuLa cohort. *Lupus*, 2021; 30 (3): 431-8.
50. Kapsala NN, Nikolopoulos DS, Flouda SP, Chavatza AP, Tseronis DD, Aggelakos MD, Katsimbri PP, Bertias GK, Fanouriakis AC, Boumpas DT. From first symptoms to diagnosis of systemic lupus Erythematosus: mapping the Journey of patients in an observational study. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2023 (41): 74-81.
51. Alonso MD, Martinez-Vasquez F, Diaz De Teran T *et al*, Late-onset Systemic lupus Erythematosus in Northeastern Spain: differences with early-onset Systemic lupus Erythematosus and literature review. *Lupus* (2012); 21(10): 1135-48.
52. Sella EMC e Sato EI. Avaliação do índice de Danos Permanentes através do SLICC/ACR-DI em pacientes com mais de cinco anos de diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Ver Bras Reumatol* (2004) 44: 115-22.

53. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al: The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 39: 363-9, 1996.
54. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al: The systemic lupus international collaborating clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus international comparison. *J Rheumatol* 27: 373-6, 2000.
55. Morgan C, Bland AR, Maker C, Dunnage J, Bruce IN: Individuals living with lupus: findings from the LUPUS UK Members Survey 2014. *Lupus* (2018) 27: 681-687.
56. Nightingale AL, Davidson JE, Molta CT, et al: Presentation of SLE in UK primary care using the Clinical Practice Research Datalink. *Lupus Science & Medicine* (2017) 4, 1-10.
57. Nieto R, Quintana R, Zavala-Flores E, Serrano R, et al: Time to diagnosis in systemic lupus erythematosus: Associated factors and its impact on damage accrual and mortality. Data from a multi-ethnic, multinational Latin American lupus cohort. *Lupus* (2024) 0, 1-7.
58. Wallace DJ, Podell T, Weiner J, et al. Systemic lupus erythematosus--survival patterns. Experience with 609 patients. *JAMA* 1981; 245(9): 934-938.
59. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, et al. Lupus Erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21(1): 55-64.

6. CONCLUSÕES

O estudo constatou que o tempo decorrido entre o surgimento dos sintomas e o a confirmação diagnóstica foi em média significativamente menor do que o encontrado na literatura, porém similar à pesquisa mais publicada sobre tema, com temática semelhante, o que pode estar associado ao tipo de paciente que é atendido no serviço de referência em Reumatologia do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, onde foi feita a pesquisa, como pode também estar relacionado ao aumento da abrangência dos serviços de atenção básica no Brasil e ao maior conhecimento dos profissionais de saúde a respeito do Lupus. Corroborando esta hipótese temos que a especialidade médica que mais encaminhou pacientes para avaliação do especialista foram os clínicos gerais. A maior prevalência da patologia foi encontrada em mulheres, não caucasianas, com idade mediana de 33,5 anos e moradoras de área urbana, achados estes consistentes com a literatura e alinhados com o perfil demográfico do Estado de Alagoas. A manifestação inicial mais frequente foi a artrite/artralgia. Também foi encontrada correlação positiva entre tempo diagnóstico e índice de danos permanentes através do SLICC/ACR-DI, conforme já estabelecido na literatura. Então, quanto mais rápida e eficientemente os pacientes sejam diagnosticados, maior a chance de se evitar evoluções para gravidade ou danos permanentes. Como limitação deste trabalho, temos que os seus dados foram coletados de um único centro de referência em Reumatologia, embora os pacientes sejam oriundos de toda a rede pública estadual. A realização de trabalhos multicêntricos pode aumentar a relevância estatística destes dados.

7. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Como limitações do estudo, temos que algumas entrevistas tiveram que ser descartadas devido ao fato de os pacientes não terem lembranças precisas do período de início da sua patologia, nos casos em que a utilização do prontuário para complementação das informações não pôde ser feita.

Trata-se de um estudo transversal, sendo inadequado para estabelecer relações de causalidade, mas possibilita levantamento de hipóteses causais.

Por fim, este foi um estudo de centro único com tamanho de amostra limitado.

Apesar destas limitações, o estudo foi realizado em Centro de Referência em Reumatologia, o que permite obter um retrato confiável da situação do diagnóstico do Lúpus no Estado de Alagoas.

Como perspectivas, temos que a compilação destes dados pode fornecer informações que ajudem a tornar mais eficiente e célere o diagnóstico da patologia Lúpus, o que pode levar ao tratamento precoce e conseqüentemente a uma diminuição da incidência de evolução para formas graves, contribuindo para a qualidade de vida desse grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGMON-LEVIN *et al* 2011, N. Agmon-Levin, M. Mosca, M. Petri, Y. Shoenfeld, Systemic Lupus Erythematosus one disease or many? *Autoimmunity Reviews* 11 (2012) 592-595
- KIRIAKIDOU *et al.* 2013 In the Clinic Lupus Erythematosus In the Clinic *Annals of Internal Medicine* 1 October (2013)
- ZAMANSKI *et al* 1985, Zamanski GB. Sunlight-induced pathogenesis in systemic lupus erythematosus. *J. Invest Dermatol* (1985) 85:179-80
- PETZELBAUER *et al*, 1992, Petzelbauer P, Binder M, Nikolakis P, Honigsmann H. Severe sun sensitivity and presence of antinuclear antibodies in patients with polymorphous light eruption-like lesions. *J. Am. Acad. Dermatol* (1992) 26:68-74
- GILBERT *et al* 2014, Gilbert EL, Ryan MJ. Estrogen in cardiovascular Disease during Systemic lupus Erythematosus. *Clin Ther* (2014) 36: 1901
- MCKINLEY *et al* 1995, McKinley PS, Ouellette SC, Winkel GH. The contribution of disease activity, sleep patterns, and depression to fatigue in systemic lupus erythematosus. A proposed model. *Arthritis Rheum*, (1995) 38:826
- FANOURIAKIS *et al*, 2020, Fanouriakis A, Tziolos N, Berstias G, Boumpas DT. Update on diagnosis and management of Systemic lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis* (2020); 0:1-12
- WANG *et al*, 2015, Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J. Intern Med* (2015), Jul; 278(1):269-95.
- DENTON *et al*, 2017, Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. (2017) Apr 22; 390 (10103): 1685-1699
- QIN *et al*, 2015, Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, Zhong R. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. (2015) Nov;74(11):1983-9
- TANSLEY *et al*, 2014, Tansley SL, Betteridge ZE, Shaddick G, Gunawardena H, Arnold KA, Wedderburn LR, McHugh NJ, on behalf of the Juvenile Dermatomyositis Research Group. Calcinosis in juvenile dermatomyositis is influenced by both anti-NXP2 autoantibody status and age at disease onset. *Rheumatology (Oxford)*. (2014) Jun;53(6):1024-8
- YUAN *et al*, Yuan J, Gao J, Li Y, Yu X, Zhang L, Zhao H, Zhang S, Zhang C. Prevalence of celiac disease in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2018 Mar;37(3):579-586

ARNAUD *et al*, 2019, Arnaud L, Mertz O, Gavand P-E, *et al*. Drug-induced Systemic lupus: revisiting the everchanging spectrum of the disease using the who pharmacovigilance database. *Ann Rheum Dis* (2019);78: 504-8

LISNEVSKAIA *et al*, 2014, Larissa Lisnevskiaia, Grainne Murphy, David Isenberg Systemic lupus erythematosus *Lancet* 2014; 384: 1878–88

AL SAWAH *et al*, Al Sawah s, Daly RP, Foster S, *et al*, Understanding delay in diagnosis, access to care and satisfaction with care in Lupus: findings from a cross-sectional online survey in the United States. *Ann Rheum Dis* (2015); 74: 812-3-812

OGLESBY *et al*, 2014, Oblesby A, Korves C, Laliberte F *et al*, Impact of early versus late Systemic lupus erythematosus diagnosis on clinical and economic outcomes. *Appl Health policy* (2014); 12 (2): 179-90

MANZI *et al*, 1997 S Manzi , E N Meilahn, J E Rairie, C G Conte, T A Medsger Jr, L Jansen-McWilliams, R B D'Agostino, L H Kuller Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study *Am J Epidemiol* 1997 Mar 1;145(5):408-15

MOK *et al*, 2005, Mok Chi Chiu, Prognostic factors in lupus nephritis. *Lupus* (2005);14: 39-44b

CHEHAB *et al*, 2014, Chehab G, Carnarius H, Schneider M. What matters for lupus patients? *Presse Medicale Paris Fr* 1983. *Press Med* (2014); 43: 197-2007

GRECO *et al*, 2012, Greco CM, Li T, Sattar A, Kao AH, Danchenko N, Edmundowicz D *et al*. Association between depression and vascular disease in Systemic lupus Erythematosus. *K. Rheumatol* (2012); 39: 262-8

DALEBOUDT *et al*, 2013, Daleboudt GMN, Brodabent E, McQueen F, Kaptein AA. Impact of illness perceptions on sexual functioning in patients with Systemic lupus erythematosus. *J. Psychosom Res* (2013); 74: 260-4

de Ferreira CC, da Mota LMH, Oliveira ACV, de Carvalho JF, Lima RAC, Simaan CK *et al*, Frequency of sexual dysfunction in women with rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol* (2013); 53: 35-46

MOSCA *et al*, 2019, Mosca M, Costenbader KH, Johnson SR *et al*. Brief Report: How do patients with newly diagnosed Systemic lupus Erythematosus present? A multicenter cohort of early Systemic lupus erythematosus to inform the development of new classification criteria. *Arthritis Rheumatol* (2019); 71(1): 91-8

KENT *et al*, 2017, Kent T, Davidson A, Newman D, Bick G, D'Cruz D. Burden of illness in Systemic lupus Erythematosus: results from a UK patient and carer online survey. *Lupus* (2017); 26: 1095-1100

WALLACE *et al* 1981, Wallace DJ, Podell T, Weiner J, Klinenberg JR, Forouzesh S, Dubois EL. Systemic lupus erythematosus-survival patterns. Experience with 609 patients. *JAMA* (1981) 245:934-8.

PISTINER *et al* 1991, Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AI, Klinenberg JR. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* (1991) 21: 55-64.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Histórico de Cobertura de Saúde da Família. 2021.

DORIA *et al*, 2010, Doria A, Zen M, Canova M *et al.*: SLE diagnosis and treatment: When early is early. *Autoimmun Rev* (2010); 10(1): 55-60.

HOCHBERG *et al.*, 1997 M C Hochberg Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic Lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, v. 40, n.9, p 1725, 1997

FORMICA *et al* 2003. Formica MK, Palmer JR, Rosenberg L, McAlindon TE. Smoking, alcohol consumption, and risk of Systemic lupus Erythematosus in the Black Women's Health Study. *J Rheumatol* (2003); 30: 1222

HAK *et al* 2009. Hak AE, Karlson EW, Feskanich D, *et al.* Systemic lupus Erythematosus and the risk of cardiovascular disease: results from nurses' health study. *Arthritis Rheum* (2009); 61:1396

LEHMANN *et al* 2009. Lehmann P, Homeu B. Clinic and pathophysiology of photosensitivity in lupus Erythematosus. *Autoimmun Rev* (2009); 9:456

CERVERA *et al* 2003, Cervera R, Khamashta MA, Font J, *et al.* Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* (2003) 82:299

CIRUELO *et al* 1996, Ciruelo E, De la Cruz J, Gómez-Reino JJ. Cumulative rate of relapses of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* (1996);39(12):2028-34

GRECO *et al* 2003, Greco CM, Rudy TE, Manzi S. Adaptation to chronic pain in systemic lupus erythematosus: applicability of the multidimensional pain inventory. *Pain Med* (2003) 4:39

BERTSIAS *et al* 2013, Bertsias, GK, Pamfil C, Fanouriakis A, Boumpas DT. Diagnostic criteria for Systemic lupus Erythematosus: has the time come? *Nat. Rev. Rheumatol.* Advance online publication (2012) (9) 687-94

CONSTENBADER *et al* 2007, Constenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of Systemic lupus Erythematosus in women. *Arthritis Rheum.* (2007) 56: 1251

MINER *et al* 2014, Miner JJ, Kim AH. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* (2014) 40-51

RICHTER *et al* 2010, Richter JG, Sander O, Schneider M, Klein-Weigel P. Diagnostic algorithm of Raynaud's phenomenon and vascular skin lesions in systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2010) 19:1087

BARILE-FABRIS *et al* 2014, Barile-Fabris L, Hernández-Cabrera MF, Barragan-Garfias JÁ. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* (2014) 16:440

DHILLON *et al* 2013, Dhillon PK, Adams MJ. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: role of impaired fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost* (2013) 39:434

DANILA *et al* 2009, Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, et al. Renal Damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* (2009) 48:542

NEWMAN *et al* 2013, Newman K, Owlia MB, El Hemaidei I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus – Old and new. *Autoimmun Rev* (2013) 12:784

SILPA-ARCHA *et al* 2016, Silpa-archa S, Lee JJ, Foster CS. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol* (2016) 100:135

CHAKRAVARTY *et al* 2007, Chakravarty EF, Bush TM, Manzi S, et al. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. *Arthritis Rheum* (2007) 56:2092

ISMIRLY *et al* 2021, Izmirly PL, Parton H, Wang L, et al. Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in the United States: Estimates from a Meta-analysis of the Center for Disease Control and Prevention National Lupus Registries. *Arthritis Rheumatol* (2021) 73:991.

VILAR *et al*, Maria José Pereira Vilar, Juliana Martins Rodrigues, Emila Inoue Sato. Incidência de Lúpus Eritematoso Sistêmico em Natal, RN- Brasil. *Revista Brasileira de Reumatologia*, V. 43, n. 6 (2003), 347-351.

COELEWIJ *et al*, 2021 Leda Coelewij, Kirsty E Waddington, George A Robinson, Elvira Chocano, Thomas McDonnell, Filipa Farinha, Junjie Peng, Pierre Dönnies, Edward Smith, Sara Croca, Jyoti Bakshi, Maura Griffin, Andrew *Nicolaidis, Anisur Rahman, Elizabeth C Jury, Ines Pineda-Torra Serum metabolomic signatures can predict sub-clinical atherosclerosis in patients with SLE *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021 April 01; 41(4): 1446–1458.

KERNER *et al*, 2021, Kerner A, Richter JG, Fischer-Bertz R, Winkler-Rohlfing B, Brinks R, Aringer M, Schneider M, Chehab G. Delayed diagnosis adversely affects outcome in systemic lupus erythematosus: cross sectional analysis of the LuLa cohort. *Lupus*, 2021; 30 (3): 431-8.

KAPSALA *et al* 2023, Kapsala NN, Nikolopoulos DS, Flouda SP, Chavatza AP, Tseronis DD, Aggelakos MD, Katsimbri PP, Bertias GK, Fanouriakis AC, Boumpas DT.

From first symptoms to diagnosis of systemic lupus Erythematosus: mapping the Journey of patients in an observational study. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2023 (41): 74-81.

ALONSO *et al*, 2012. Alonso MD, Martinez-Vasquez F, Diaz De Teran T *et al*, Late-onset Systemic lupus Erythematosus in Northeastern Spain: differences with early-onset Systemic lupus Erythematosus and literature review. *Lupus* (2012); 21(10): 1135-48.

SELLA, *et al* 2004, Sella EMC e Sato EI. Avaliação do índice de Danos Permanentes através do SLICC/ACR-DI em pacientes com mais de cinco anos de diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Ver Bras Reumatol* (2004) 44: 115-22.

JASP. Versão 0.17.1. JASP Team, 2023. Disponível em: <<https://www.jasp-stats.org/>>

GOSS-SAMPSON, M. A. (2020). *Statistical Analysis in JASP 0.14: A Guide for Students*. Novembro, 2020.

GLADMAN, *et al*, 1996, Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, *et al*: The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 39: 363-9, 1996.

GLADMAN, *et al* 2000, Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, *et al*: The systemic lupus international collaborating clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus international comparison. *J Rheumatol* 27: 373-6, 2000.

MORGAN, *et al*, 2018, Morgan C, Bland AR, Maker C, Duhhage J, Bruce IN: Individuals living with lupus: findings from the LUPUS UK Members Survey 2014. *Lupus* (2018) 27, 681-687.

NIGHTINGALE, *et al*, 2017, Nightingale AL, Davidson JE, Molta CT, *et al*: Presentation of SLE in UK primary care using the Clinical Practice Research Datalink. *Lupus Science & Medicine* (2017) 4, 1-10.

NIETO, *et al*, 2024, Nieto R, Quintana R, Zavala-Flores E, Serrano R, *et al*: Time to diagnosis in systemic lupus erythematosus: Associated factors and its impact on damage accrual and mortality. Data from a multi-ethnic, multinational Latin American lupus cohort. *Lupus* (2024) 0, 1-7.

WALLACE, *et al*, 1981, Wallace DJ, Podell T, Weiner J, et al. Systemic lupus erythematosus--survival patterns. Experience with 609 patients. JAMA 1981; 245(9): 934-938.

PISTINER, *et al*, 1991, Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, et al. Lupus Erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. Semin Arthritis Rheum 1991; 21(1): 55-64.

ANEXO A

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Tempo para o diagnóstico do Lúpus Eritematoso Sistêmico no Sistema Único de Saúde de Alagoas: estudo em um centro de referência em reumatologia

Pesquisador: Thiago Sotero Fragoso

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 50353815.7.0000.5013

Instituição Proponente: Universidade Federal de Alagoas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.393.345

Apresentação do Projeto:

Introdução: O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma das doenças autoimunes reumatológicas mais prevalentes na população e acomete principalmente adultos em idade laborativa. O LES tem um curso clínico variado, podendo apresentar-se como uma doença relativamente benigna até uma doença rapidamente progressiva, com falência de órgãos e morte fulminante. A melhora na sobrevida do paciente é, provavelmente, devido a vários fatores, incluindo o aumento do reconhecimento da doença com testes mais sensíveis de diagnóstico; o diagnóstico precoce; a terapia cada vez mais criteriosa e o tratamento imediato de complicações. Sabe-se que o tratamento específico com corticosteroides e fármacos imunossupressores, quando iniciado de imediato após o aparecimento dos sintomas, têm maiores chances de obter uma resposta efetiva, inclusive para a remissão total do quadro sintomático. Por isso, diagnóstico precoce da doença se faz necessário, tendo como resultado direto a prevenção de complicações graves.

Objetivo: Metodologia: Trata-se de um estudo de corte transversal de abordagem quantitativa com duração de 12 (doze) meses e será realizado no ambulatório e na enfermaria de reumatologia do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HPAA) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL). A amostra será constituída pelos indivíduos portadores de LES que se apresentarem para consulta de rotina no ambulatório de Reumatologia, ou estiverem hospitalizados no Hospital Universitário

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 **Fax:** (82)3214-1700 **E-mail:** comitedeeticaufal@gmail.com

Professor Alberto Antunes (HC) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) e que preencham critérios de inclusão/exclusão do estudo e concordem e assinem o serão termo de consentimento livre e informado. A variável independente será o Delta T entre o início dos sintomas da AR e do LES e o diagnóstico definitivo/ tratamento específico e as variáveis dependentes serão: idade, sexo, profissão, renda familiar, raça, número de critérios de classificação do ACR presentes, índice de dano cumulativo no LES (SLICC / ACR / DI), tratamento realizado, número de internamentos no último ano e abandono do tratamento. Os dados necessários ao estudo serão obtidos em um questionário específico. A análise do prontuário do paciente também será necessária para complementação de informações. As alterações crônicas serão determinadas pelo índice de dano cumulativo SLICC/ACR/ DI. Análise dos dados será efetuada utilizando-se o programa SPSS, sendo estudadas através de medidas de frequência, e teste de Qui-quadrado. Os riscos aos sujeitos da pesquisa são mínimos, sendo o risco de exposição do prontuário do paciente e de seu histórico médico através dos questionários. Os benefícios estão relacionados aos resultados do estudo, que poderão subsidiar políticas públicas voltadas para uma celeridade no diagnóstico de LES, beneficiando futuros pacientes. Este projeto está em avaliação no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas por meio da Plataforma Brasil.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Verificar o intervalo de tempo entre o início dos sintomas do LES e o diagnóstico definitivo (t)

Objetivo Secundário: 1. Descrever o perfil dos pacientes com LES através de questionários específicos; 2. Determinar o intervalo de tempo (t) entre o início dos sintomas do LES e: • Avaliação pela atenção primária/primeira especialidade procurada (tP) • Avaliação pelo reumatologista (tR) • Início do tratamento (tT) 3. Determinar o t entre o primeiro médico consultado até o encaminhamento para o reumatologista (tE); 4. Verificar alterações crônicas através do índice de dano cumulativo (SLICC/ ACR/ DI); 5. Avaliar a associação entre o t e o SLICC/ ACR/ DI; 6. Determinar o perfil dos sintomas iniciais dos pacientes com LES. Precisar o intervalo de tempo entre o início dos sintomas do LES e a avaliação pelo médico reumatologista; 4. Determinar o intervalo de tempo entre o primeiro médico consultado até o encaminhamento para o especialista; 5. Especificar o DT entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o início do tratamento específico; 6. Verificar alterações crônicas através do SLICC/ACR/ DI 7. Avaliar correlação entre o DT entre o início dos sintomas de LES e o diagnóstico definitivo com o SLICC / ACR / DI

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 **Fax:** (82)3214-1700 **E-mail:** comitedeeticaufal@gmail.com

Continuação do Parecer: 1.393.345

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos aos sujeitos da pesquisa são mínimos, sendo o risco de exposição do prontuário do paciente e de seu histórico médico através dos questionários. Todos os dados obtidos na pesquisa serão preservados, havendo garantia da privacidade, da confidencialidade e do anonimato dos indivíduos pesquisados. Só será iniciada a coleta de dados após o recebimento do parecer, com sua aprovação.

Benefícios: Os benefícios estão relacionados aos resultados do estudo, que poderão subsidiar políticas públicas voltadas para uma celeridade no diagnóstico de LES, beneficiando futuros pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo transversal que procura associar a precocidade do diagnóstico com o prognóstico da patologia. Estudo útil e bem formulado

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequar datas no TCLE. Demais documentação adequada.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Por estar de acordo com as recomendações da resolução 466/12 sugerimos sua aprovação

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_548128.pdf	20/12/2015 17:26:00		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_de_pesquisa_lupus_submissao.doc	20/12/2015 17:25:02	Thiago Sotero Fragoso	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.docx	20/12/2015 17:08:08	Thiago Sotero Fragoso	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Modificado.docx	22/10/2015 18:29:16	Thiago Sotero Fragoso	Aceito
Outros	protocolo de pesquisa.pdf	10/08/2015 21:37:44		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 Fax: (82)3214-1700 E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 1.393.345

Outros	identificação do projeto.pdf	10/08/2015 21:37:13		Aceito
Outros	declaração sobre a publicação dos resultados do estudo.pdf	10/08/2015 21:36:13		Aceito
Outros	declaração de isenção de conflito de interesse.pdf	10/08/2015 21:36:02		Aceito
Outros	declaração de destino de materiais .pdf	10/08/2015 21:35:48		Aceito
Outros	cumprimento das normas da resolução.pdf	10/08/2015 21:35:39		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorização para pesquisa em prontuários.pdf	10/08/2015 21:35:13		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MACEIO, 22 de Janeiro de 2016

Assinado por:
Deise Juliana Francisco
(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 Fax: (82)3214-1700 E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

ANEXO B

FICHA CLÍNICA - LES

DADOS GERAIS

DATA: _____

NOME DO PACIENTE: _____

INICIAIS/Nº DE IDENTIFICAÇÃO: _____ **SEXO:** ☐ M (1) ☐ F (2)

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____ **IDADE:** _____

REGISTRO: _____ **TELEFONE:** _____

ENDEREÇO: _____

CEP: _____

RAÇA: BRANCA (1) NEGRA (2) PARDA (3) INDÍGENA (4) AMARELA (5)

NÚMERO DE ANOS ESTUDADOS: _____

SITUAÇÃO DE TRABALHO: ☐ Ativo

☐ Inativo

RENDA FAMILIAR: _____

☐ até 1 Salário Mínimo (1)

☐ 1-3 Salários Mínimos (2)

☐ 4-10 Salários Mínimos (3)

☐ >10 salários mínimos (4)

TEM FILHOS? ☐ Sim (1), quantos? _____

☐ Não (2)

HISTÓRIA DA DOENÇA LES

Data de início dos sintomas: ____/____/____

ΔT = _____(anos, meses, etc.)

Data do diagnóstico: ____/____/____

CRITÉRIOS ACR:

1. Rash malar	2. Rash discóide	3. Fotossensibilidade	4. Artrite	5. Úlceras orais
6. Serosite 6.1 Pleura 6.2 Pericárdio	7. Hematológicas 7.1 Anemia hemolítica 7.2 Leucopenia 7.3 Linfopenia 7.4 Plaquetopenia	8. Renais 8.1 Proteinúria 8.1 Cilindrúria	9. Neurológicas 9.1 Psicose 9.2 Convulsões	
10. FAN	11. Imunológicas	11.1 Anti-DNA	11.2 Anti-Sm	11.3 SAF

Data da procura por atendimento médico após o início dos sintomas:
____/____/____

Qual a especialidade do primeiro médico que procurou?

() Médico de família/Clínico geral

() Médico reumatologista

() Médico de pronto-socorro

Data da primeira consulta com o reumatologista: ____/____/____

Quem encaminhou ao reumatologista?

Quando iniciou o tratamento medicamentoso?

Quais os primeiros sintomas atribuídos a doença?

Qual a primeira medicação utilizada?

Você interrompeu em algum momento o seu tratamento (Se sim, por quê)?

Você tinha algum conhecimento sobre o LES antes da sua doença?

ANEXO C

SLICC/ACR/ DI

(Lupus International Collaboration Clinics/ American College of Rheumatology / Damage Index).

Lesão ocorrida desde o diagnóstico de LES determinado por avaliação clínica e presente pelo menos há 6 meses podendo existir há menos tempo caso seja referenciado. Episódios repetidos têm de estar separados por 6 meses para marcar score. A mesma lesão não pode ser contada duas vezes

ITEM	Score (circulo)		
OCULAR (qualquer olho, por avaliação clínica)			
Catarata	0	1	
Alteração retiniana ou atrofia óptica	0	1	
NEUROPSIQUIÁTRICO			
Déficit cognitivo(Ex: perda de memória, dificuldade em cálculos matemáticos, má concentração, dificuldade na linguagem escrita ou falada, diminuição do nível de performance) ou Psicose Major	0	1	
Convulsões requerendo terapêutica por 6 meses	0	1	
Acidente vascular cerebral (alguma vez) (marcar 2 se número de episódios superior a 1) Ou ressecção não devida a malignidade	0	1	2
Neuropatia periférica ou craneana (excluindo nervo óptico)	0	1	
Mielite transversa	0	1	
RENAL			
Taxa de filtrado glomerular (TFG/GFR) medida ou estimada <50%	0	1	
Proteinúria das 24h > ou = a 3.5grs/24h	0	1	
Insuficiência renal terminal)			3
PULMONAR			
Hipertensão pulmonar (hipertrofia ventricular direita ou acentuação de S2)	0	1	
Fibrose pulmonar (radiografia e exame objectivo)	0	1	

Shrinking lung (radiografia)	0	1	
Fibrose pleural (radiografia)	0	1	
Enfarte pulmonar (radiografia) ou ressecção não devida a malignidade	0	1	
CARDIOVASCULAR			
Angina ou bypass arterial coronário	0	1	
Enfarte do miocárdio (alguma vez) (marcar 2 se número de episódios superior a 1)	0	1	2
miocardiopatia (disfunção ventricular)	0	1	
Doença valvular /sopro diastólico, ou sopro sistólico >III/VI)	0	1	
Pericardite com duração superior a 6 meses ou pericardiectomia	0	1	
VASCULAR PERIFÉRICO			
Claudicação com duração superior a 6 meses	0	1	
Perda minor de tecido (alguma vez) (Ex polpa dos dedos)	0	1	
Perda significativa de tecido (alguma vez) (Ex dedo ou membro) (marcar 2 se número de episódios superior a 1)	0	1	2
Trombose venosa com edema e ulceração ou estase venosa	0	1	
GASTROINTESTINAL			
Enfarte ou ressecção de intestino abaixo do duodeno, baço, figado, vesícula biliar (alguma vez) por qualquer causa (marcar 2 se número de locais superior a 1)	0	1	2
Insuficiência mesentérica	0	1	
Peritonite crónica	0	1	
Estenose esofágica ou cirúrgica do tracto gastrointestinal superior (alguma vez)	0	1	
Pancreatite	0	1	
MUSCULOESQUELÉTICO			
Atrofia ou fraqueza muscular	0	1	
Artrite erosiva ou deformante (incluindo deformidades redutíveis, excluindo necrose avascular)	0	1	
Osteoporose (radiográfica) com fractura ou colapso vertebral (excluindo necrose avascular)	0	1	

Necrose avascular (marcar 2 se número de episódios superior a 1)	0	1	2
Osteomielite	0	1	
Ruptura tendinosa	0	1	
PELE			
Alopécia crônica cicatricial	0	1	
Alopécia cicatricial extensa ou panículo para além do couro cabeludo e polpa digital	0	1	
Ulceração cutânea (não devida a trombose) por mais de 6 meses	0	1	
FALÊNCIA GONADAL PREMATURA			
DIABETES (INDEPENDENTEMENTE DO TRATAMENTO)	0	1	
MALIGNIDADE (EXCLUINDO DISPLASIA) (MARCAR 2 SE NÚMERO DE EPISÓDIOS SUPERIOR A 1)	0	1	2
	0	1	
TOTAL DO SCORE SLICC (0-49)			

ANEXO D

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (T.C.L.E.)

“O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após o consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa”

Eu,....., tendo sido convidado(a) a participar como voluntário(a) do estudo “*Tempo para o diagnóstico do Lúpus Eritematoso Sistêmico no Sistema Único de Saúde de Alagoas: estudo em um centro de referência em reumatologia*”, que será realizado no ambulatório e enfermaria de reumatologia do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, recebi do Professor Doutor Thiago Sotero Frago, responsável por sua execução, as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

- 1) Que o estudo se destina a verificar o intervalo de tempo entre o início dos sintomas do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e o diagnóstico definitivo, determinando o intervalo de tempo (Δt) entre o início dos sintomas do LES e a avaliação pela atenção primária; entre o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a avaliação pelo médico reumatologista e o tempo entre o primeiro médico consultado até o encaminhamento para o reumatologista; verificar alterações crônicas por índices através do SLICC/ACR/DI e por fim correlacionar as alterações com o Δt .
- 2) Que a importância deste estudo é tentar determinar se existe um atraso no diagnóstico dos pacientes com LES no Sistema Único de Saúde em Alagoas, além das repercussões que este fato pode trazer ao paciente, e a partir dos resultados obtidos, pode-se tentar formular políticas públicas voltadas para uma celeridade no diagnóstico de tal doença e assim beneficiar futuros pacientes;
- 3) Que este estudo começará em setembro de 2015 e terminará em dezembro de 2023;
- 4) Que a minha participação na pesquisa consiste em responder ao questionário e autorizar o acesso ao meu prontuário clínico para coletar dados referentes ao meu passado médico no Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, a saber: medicações utilizadas; resultados de exames laboratoriais. Minha participação é voluntária, não haverá custos materiais ou financeiros para mim, bem como não haverá remuneração pela minha participação. Eu tenho a garantia de plena liberdade de participação na pesquisa, podendo recusar-me a participar ou retirar meu consentimento em qualquer momento da realização da pesquisa, sem ter que justificar minha desistência e sem sofrer quaisquer tipos de coação ou penalidade.
- 5) Que a pesquisa não oferece possíveis riscos à minha saúde física e mental, uma vez que não passarei por nenhum tipo de experimentação, procedimento ou medicação. Os possíveis riscos são relativos ao meu constrangimento por responder os questionários ou ter as informações do meu prontuário expostas. No entanto, só responderei aos questionários e às entrevistas caso deseje, mediante concordância e assinatura do TCLE. Os dados serão mantidos em sigilo, com compromisso de divulgação dos resultados da pesquisa sem citar os dados pessoais dos indivíduos;
- 7) Que, sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo;
- 8) Que, a qualquer momento, eu poderei recusar a continuar participando do estudo e, também, que eu poderei retirar este meu consentimento, sem que isso me traga qualquer penalidade ou prejuízo;

9) Que as informações conseguidas através de minha participação não permitirão a identificação da minha pessoa, exceto aos responsáveis pelo estudo, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto;

12) Que eu deverei ser ressarcido por qualquer despesa que venha a ter com a minha participação nesse estudo e, também, indenizado por todos os danos que venha a sofrer pela mesma razão, sendo que, para estas despesas foi-me garantida a existência de recursos;

13) Que poderei contar com a assistência de infraestrutura oferecida pelo Hospital Universitário Professor Alberto Antunes, sendo responsável por ela o pesquisador Thiago Sotero Fragoso;

14) Que estou ciente que o documento será emitido em duas vias, ficando uma em posse do pesquisador e outra comigo.

Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e, estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implica, concordo em dela participar e, para tanto eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Endereço do(a) participante voluntário(a):

Domicílio: (rua, conjunto).....Bloco:

Nº:, complemento:Bairro:

Cidade:CEP:Telefone:

Nome e Endereço do Pesquisador Responsável: Thiago Sotero Fragoso, telefone: (82) 99999-3141; Endereço: R. Doná Marieta Lages, 1-103 - Farol, AL, 57050-130

Instituição: Hospital Universitário Professor Alberto Antunes - Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins

Tempo de diagnóstico do Lúpus Eritematoso Sistêmico no Sistema Único de Saúde de Alagoas: estudo em um centro de referência em reumatologia

Thiago Sotero Fragoso, Marília Bulhões Calheiros, Eduardo Lima Barbosa

Maceió, _____ de _____ de _____

Assinatura ou impressão datiloscópica
do(a) voluntário(a) ou responsável legal
(rubricar as demais folhas)

Assinatura do responsável pelo Estudo
(rubricar as demais folhas)

ANEXO E

Tabela 1 - Organização do grau de instrução em níveis de escolaridade

RAIS		IPEA
Descrição	Grau de Instrução	Nível de Escolaridade
Analfabeto	1	
Até 5º Ano Incompleto	2	Nível 1
5º Ano Completo	3	
6º ao 9º Ano do Fundamental	4	
Fundamental Completo	5	Nível 2
Médio Incompleto	6	
Médio Completo	7	Nível 3
Superior Incompleto	8	
Superior Completo	9	Nível 4
Mestrado	10	Nível 5
Doutorado	11	
Ignorado	-1	Sem Nível