

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

SOL' LARA DOMINGUES

**Prevalência de anticorpos antitireoidianos e de disfunção
da tireoide em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico**

Uberlândia-MG
2015

SOL' LARA DOMINGUES

Prevalência de anticorpos antitireoidianos e de disfunção da tireoide em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Uberlândia – UFU como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Tannus Jorge.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

D671p
2015 Domingues, Sol' Lara, 1989
Prevalência de anticorpos antitireoidianos e de disfunção da tireoide em pacientes com Lúpus eritematoso sistêmico / Sol' Lara Domingues. - 2015.
92 f. : il.

Orientador: Paulo Tannus Jorge.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
Inclui bibliografia.

1. Ciências Médicas - Teses. 2. Tireoidite autoimune - Teses. 3. Lúpus eritematoso sistêmico - Teses. 4. Hipotireoidismo - Teses. I. Jorge, Paulo Tannus. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

SOL' LARA DOMINGUES

Prevalência de anticorpos antitireoidianos e de disfunção da tireoide em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico

Dissertação de Mestrado aprovada para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia (MG) pela banca examinadora formada por:

Uberlândia, 10 de dezembro de 2015

Dr. Paulo Tannus Jorge
(Orientador)

Dra. Fernanda Oliveira Magalhães
(Primeiro membro da banca)

Dra. Débora Cristiane Gomes
(Segundo membro da banca)

Dra. Paula Philbert Lajolo
(Suplente da banca)

Aos meu pais, Helane e Antenor (*in memoriam*), pelo amor incondicional.
Aos meus avós Antenor (*in memoriam*) e Lôla (*in memoriam*), exemplo de dedicação.
Ao meu marido, Cássio, pelo apoio, amor e carinho.
Obrigada por fazerem parte da minha vida!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por estar comigo em todos os momentos, me orientando, sustentando e aperfeiçoando. Obrigado por me fazer uma pessoa vitoriosa.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Tannus Jorge, pela confiança no meu potencial, pela paciência, ensinamentos e postura ética exemplar. Pela dedicação e brilhantismo com o qual conduziu na criação desse trabalho.

Ao meu marido Cássio, meu agradecimento pelas horas que ficou ao meu lado não me deixando desistir, pelo incentivo e paciência nos momentos difíceis.

A toda minha família, por me ensinar a viver intensamente, a não desistir nas horas de dificuldades, por confiar no meu potencial. Obrigada por compartilharem comigo estes momentos de dedicação aos estudos.

Ao Dr. Roberto Ranza, pela receptibilidade e parceria durante todas as etapas da pesquisa, além do apoio na contribuição científica.

À Prof.^a Dra. Maria Luiza Mendonça Pereira Jorge e à Dra. Fabrícia Torres Gonçalves, pelo incentivo, carinho, e pela transmissão de conhecimentos que foram fundamentais na condução da pesquisa.

Ao Prof. Jean Ezequiel Limonji, pela contribuição na análise estatística.

À equipe de reumatologia do Hospital de Clínicas de Uberlândia, em especial ao Dr. Ben Hur Taliberti, Mariana Cecconi, Fabíola Holzmeister Muniz e Marina Alvarenga Rezende Bustamante pelo auxílio nos registros clínicos dos pacientes, e às equipes de cirurgia plástica, pequenas cirurgias, odontologia, gastrologia, ortopedia e oftalmologia que auxiliaram na captação de pacientes do grupo controle.

Aos meus colegas de trabalho do Laboratório de Análises Clínicas, pela ajuda na realização das análises laboratoriais.

A todos os pacientes que foram voluntários desta pesquisa, pela colaboração e dedicação sem as quais nada seria possível.

Aos professores da pós-graduação que compartilharam conhecimentos e experiências relativos à vida acadêmica e profissional.

A todas as pessoas que me ajudaram de alguma maneira a chegar até aqui, que presenciaram minhas lutas e dificuldades, meus momentos de alegria, tristeza, dedicação e vitórias. Aos que sempre me deram força, me ajudaram nos estudos, me ensinaram, me cobraram o meu melhor, creram em meu potencial e estiveram comigo. Muito obrigada!

*“E esta é a confiança que temos nele, que, se
pedirmos alguma coisa, segundo a sua vontade,
ele nos ouve” (I S. João 5:14)*

RESUMO

O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de doença autoimune da tireoide e disfunção tireoidiana em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Foram avaliados consecutivamente 79 pacientes com LES (critérios do *American College of Rheumatology*), e 159 controles sem diagnóstico de doenças autoimunes (exceção para doença autoimune da tireoide), em busca de alterações laboratoriais da função tireoidiana e presença de doença autoimune da tireoide. Foi detectada doença autoimune da tireoide em 11,4% dos pacientes com LES e em 13,8% dos controles ($p=0,747$), disfunção tireoidiana em 25,3% e 9,4% ($p=0,002$), hipotireoidismo em 21,5% e 6,9% ($p=0,002$) e hipertireoidismo em 3,8% e 2,5% ($p=0,426$). Não houve relação entre atividade do LES e doença autoimune da tireoide ou disfunção tireoidiana. O tempo médio de duração do LES foi maior nos pacientes com disfunção tireoidiana ($p=0,036$). O hipotireoidismo leve foi mais frequente em pacientes lúpicos com anticorpos Anti-SM ($p=0,029$) e disfunção tireoidiana foi mais comum em pacientes com lesão discoide ($p=0,020$). Entretanto, o hipertireoidismo moderado/intenso foi menos frequente em pacientes lúpicos com eritema malar ($p=0,038$) e mais frequente naqueles com nefrite lúpica ($p=0,041$). Como hipotireoidismo é mais frequente em pacientes com LES e houve alta frequência de doença autoimune da tireoide nos dois grupos, sugere-se a dosagem do TSH e dos anticorpos antitireoidianos nos pacientes com LES.

Palavras-chave: Tireoidite Autoimune. Lúpus Eritematoso Sistêmico. Hipotireoidismo. Anticorpos Antitireoidianos.

ABSTRACT

The objective of the present study was to assess the prevalence of autoimmune thyroid disease (ATD) and thyroid dysfunction (TD) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Seventy-nine SLE patients (American College of Rheumatology criteria) and 159 control patients with no diagnosis of autoimmune diseases (except for ATD) were consecutively evaluated with respect to changes in laboratory results of thyroid function and the presence of ATD. ATD was detected in 11.4 % of the SLE patients and in 13.8 % of the control patients ($p= 0.747$), whereas TD was detected in 25.3 % and 9.4 % ($p= 0.002$), hypothyroidism was detected in 21.5 % and 6.9 % ($p= 0.002$), and hyperthyroidism was detected in 3.8 % and 2.5 % ($p= 0.426$) of the SLE and control patients, respectively. No relation was observed between SLE disease activity and ATD or TD. The mean duration of SLE was higher in patients with TD ($p= 0.036$). Mild hypothyroidism was more frequent in the SLE patients with anti-Smith (anti-SM) antibodies ($p= 0.029$), and TD was more common in patients with discoid lupus ($p= 0.020$). In contrast, moderate/severe hypothyroidism was less frequent in SLE patients with malar rash ($p= 0.038$) and more frequent in those with lupus nephritis ($p= 0.041$). Because hypothyroidism was more frequent in the SLE patients and given the high frequency of ATD in both groups, the authors suggest that TSH and anti-thyroid antibody levels be assessed in SLE patients.

Keywords: Autoimmune thyroiditis. Systemic lupus erythematosus. Hypothyroidism. Anti-thyroid antibodies

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Sequência de eventos na etiopatogenia da doença autoimune da tireoide.....	25
Figura 2- Critérios de classificação de LES do <i>ACR</i> revisados em 1997.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com LES.....	53
Tabela 2- Prevalência de disfunções tireoidianas e presença de anticorpos antitireoidianos em pacientes com LES e controles.....	54
Tabela 3- Análise do Título do FAN com e sem DAT ou DT nos pacientes com LES.....	55
Tabela 4- Análise da relação presença de Anti-DNA e alterações da tireoide..	56
Tabela 5- Análise da relação presença de Anti-SM e alterações da tireoide....	56
Tabela 6- Análise da relação presença de ACA IgG/IgM e alterações da tireoide.....	56
Tabela 7- Análise da relação presença de ACA IgG e alterações da tireoide.....	57
Tabela 8- Análise da relação presença de ACA IgM e alterações da tireoide.....	57
Tabela 9- Análise da relação presença de Anti-SSA/Ro e alterações da tireoide.....	57
Tabela 10- Análise da relação presença de Anti-SSB/La e alterações da tireoide.....	58
Tabela 11- Análise da relação presença de Anti-RNP e alterações da tireoide	58
Tabela 12- Análise da relação presença de Eritema Malar e alterações da tireoide.....	58
Tabela 13- Análise da relação presença de Lesão Discoide e alterações da tireoide.....	59
Tabela 14- Análise da relação presença de Fotossensibilidade e alterações da tireoide.....	59
Tabela 15- Análise da relação presença de Úlceras orais e alterações da tireoide.....	60
Tabela 16- Análise da relação presença de Artrite e alterações da tireoide.....	60
Tabela 17- Análise da relação presença de Serosite/pleurite/pericardite e alterações da tireoide.....	60

Tabela 18- Análise da relação presença de Distúrbio neurológico e alterações da tireoide.....	61
Tabela 19- Análise da relação presença de Distúrbio hematológico e alterações da tireoide.....	61
Tabela 20- Análise da relação presença de Distúrbio imunológico e alterações da tireoide.....	61
Tabela 21- Análise da relação presença de Nefrite Lúpica e alterações da tireoide.....	62
Tabela 22- Análise da relação presença de Nefrite Lúpica (excluídos pacientes com envolvimento renal sem biópsia) e alterações da tireoide.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACA: Anticardiolipinas

ACR: Colégio Americano de Reumatologia

Anti-CCP: anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos

Anti-Scl70: topoisomerase I

Anti-Sm: antígeno Smith

Anti-SS-A/Ro: Anticorpos contra os antígenos SSa/Ro, Anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A (Ro)

Anti-SS-B/La: Anticorpos contra os antígenos SSb/La, Anti-Sjögren's-syndrome related antigen B (La)

Anti-Tg: antitireoglobulina

Anti-TPO: antiperoxidase

APC: células apresentadoras de antígenos

BLyS: estimulador do linfócito B

CAAE: Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

DAOS: doença autoimune órgão-específica

DAS: doença autoimune sistêmica

DAT: doença autoimune da tireoide

DG: doença de Graves

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

DT: Disfunção tireoidiana

EBV: Vírus Epstein-Barr

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EUA/USA: Estados Unidos da América

FAN: fator antinuclear

FR: fator reumatoide

HCU-UFU: Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

HFV: Human Foamy Virus

HIV: vírus da imunodeficiência humana

HLA: antígeno leucocitário humano

HSV: Herpes simplex vírus

HTLV-1: vírus linfotrófico de células T humano tipo 1

IC: Intervalo de confiança

IFN γ : interferon γ

IFN α : alfa interferon

LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico

MHC: complexo principal de histocompatibilidade

NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey

OMS: Organização Mundial de Saúde

OR: Odds Ratio

PCR: proteína C reativa

RNP: Ribonucleoproteína

SAP: componente P do soro amiloide

SIH: Sistema de Informação Hospitalar

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SLICC/ACR-DI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology-Damage Index

SLICC: Systemic Lupus Collaborating Clinics

SV40: vírus vacuolante símio

T3: triiodotironina

T4: tiroxina

T4L: Tiroxina livre

TAP: protombina ativada

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

TH: Tireoidite de Hashimoto

Th2: T helper 2

TNF α : fator de necrose tumoral alfa

TRAb: anti-receptor do TSH

TRH: terapia de reposição hormonal

TSH: hormônio estimulante da tireoide

TTPA: tempo parcial de tromboplastina ativada

UFU: Universidade Federal de Uberlândia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Doença Autoimune da Tireoide	16
1.1.1 Classificação da DAT	16
1.1.2 Epidemiologia	18
1.1.3 Etiologia	21
1.1.4 Patogenia	24
1.1.5 Diagnóstico	25
1.1.6 Tratamento	27
1.2 Lúpus Eritematoso Sistêmico	27
1.2.1 Epidemiologia	27
1.2.2 Diagnóstico e classificação	29
1.2.3 Fatores genéticos	33
1.2.4 Fatores ambientais e hormonais	35
1.2.5 Patogênese	36
1.2.6 Manifestações clínicas	38
1.2.7 SLEDAI	41
1.2.8 SLICC/ACR-DI	41
1.2.9 Testes laboratoriais	42
1.2.10 Tratamentos medicamentosos	43
1.3 Prevalência de DAT em LES	44
2 JUSTIFICATIVA	46
3 OBJETIVOS	47
3.1 Objetivo Geral	47
3.2 Objetivos Específicos	47
4 MATERIAL E MÉTODOS	48
4.1 Participantes da Pesquisa	48
4.2. Critérios de Inclusão e Exclusão	48
4.3. Riscos e Benefícios	49
4.4. Amostras	49
4.5. Técnicas Empregadas	50
4.6. Caracterização de doença tireoidiana, atividade do LES e índice de dano	51

4.7. Análise Estatística.....	52
5. RESULTADOS.....	53
6. DISCUSSÃO.....	64
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	68
REFERÊNCIAS.....	69
APÊNDICE 1- Protocolo de avaliação de pacientes diagnosticados com LES..	87
APÊNDICE 2- Protocolo de avaliação do grupo controle.....	89
APÊNDICE 3- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	90
APÊNDICE 4- Índice de Atividade do LES (SLE Disease activity Index).....	91

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença Autoimune da Tireoide

A Doença Autoimune da Tireoide (DAT) é uma doença autoimune órgão-específica (DAOS), resultante de uma desregulação do sistema imune, causada por gatilhos ainda não totalmente esclarecidos (susceptibilidade genética, fatores ambientais e defeitos imunológicos). Essa enfermidade é caracterizada pela agressão de autoanticorpos dirigidos contra a glândula tireoide, sendo os anticorpos antiperoxidase (Anti-TPO), antitireoglobulina (Anti-Tg) e anti-receptor do TSH (TRAb) os principais utilizados no diagnóstico (WEETMAN; DEGROOT, 2000). DAT é a doença autoimune mais frequente na população, usualmente pode estar associada a outras doenças autoimunes órgão ou não órgão-específicas (INNOCENCIO; ROMALDINI; WARD, 2004; ANTONELLI et al., 2015). A Tireodite de Hashimoto (TH) e a Doença de Graves (DG) são as duas formas de DAT e as mais prevalentes DAOS, cuja agressão imunológica contra antígenos tireoidianos pode resultar em hipotireoidismo ou hipertireoidismo (WEETMAN; DEGROOT, 2000; FOUNTOULAKIS; TSATSOULIS, 2004). Essas duas disfunções podem se apresentar simultaneamente no mesmo indivíduo ou evoluir de uma para outra (TAKASU et al., 1990; KRAIEM et al., 1992).

1.1.1 Classificação da DAT

A tireoidite linfocítica crônica ou TH e a DG são caracterizadas por infiltração de linfócitos no parênquima tireoidiano (WEETMAN; DEGROOT, 2000; FOUNTOULAKIS; TSATSOULIS, 2004; ANTONELLI et al., 2015) e representam os dois tipos de DAT.

A TH é a tireoidite autoimune mais frequente, principalmente em regiões cuja ingestão de iodo é suficiente. Pode se apresentar com ou sem bócio, e a principal manifestação da doença é a presença de hipotireoidismo, bócio firme e simétrico e altos títulos de anticorpos Anti-TPO. A positividade de anticorpos Anti-Tg pode acontecer em alguns casos (MELO, 2006). A doença evolui com perda gradual da função tireoidiana. No ultrassom a tireoide possui padrão heterogêneo com

predomínio hipoecogênico, com istmo espessado e apresenta alterações inflamatórias locais semelhantes a nódulos (pseudonódulos). No exame histológico, a tireoide possui infiltração difusa de linfócitos T e B e possíveis folículos germinativos, e em casos mais avançados, fibrose e atrofia do tecido (DAYAN; DANIELS, 1996; MELO, 2006; HÖFLING et al., 2008; VIEIRA; CARRILHO; CARVALHEIRO, 2008). A TH também pode ser chamada de Hashitoxicose quando ocorre o aumento agudo da tireoide, bócio firme e indolor e hipertireoidismo. Esse tipo de disfunção tireoidiana regride espontaneamente em semanas ou meses e é causada pela reação entre antígenos e anticorpos que destroem rapidamente os folículos da glândula, liberando hormônios tireoidianos em excesso (VIEIRA; CARRILHO; CARVALHEIRO, 2008).

Na DG ocorre infiltração linfocitária da tireoide, bócio difuso, aumento dos linfócitos T circulantes e positividade para o TRAb. Esses anticorpos se ligam ao receptor da célula folicular e estimulam a produção excessiva de hormônio tireoidianos, levando ao hipertireoidismo, hipertrofia e aumento difuso da glândula (PRABHAKAR; FAN; SEETHARAMAIAH, 1997; ANDRADE; GROSS; MAIA, 2001; KHAN et al., 2015), podendo estar associado à exoftalmopatia e mais raramente, ao mixedema localizado (ANDRADE; GROSS; MAIA, 2001).

A tireoidite pós-parto ocorre nos primeiros meses após o parto, possui altos níveis de anticorpos anti-TPO circulantes e uma fase de tireotoxicose com início entre os quatro e oito meses após a gestação, duração aproximada de seis meses. A maioria das mulheres afetadas recupera a função da glândula em um ano. Até 50% das mulheres afetadas por essa doença podem desenvolver hipotireoidismo após vários anos, por isso indica-se o acompanhamento periódico dessas pacientes (MELO, 2006). Essa forma de tireoidite, assim como a chamada "tireoidite indolor" é considerada como variante da TH (KOLOGLU et al., 1990).

A tireoidite esporádica indolor é de difícil diagnóstico e clinicamente assemelha-se à tireoidite pós-parto, com exceção da relação com a gravidez. Possui sintomas leves, com presença de anticorpos antitireoidianos e corresponde à apenas 1% dos casos de tireotoxicose. Alguns autores classificam a doença como uma forma subaguda da tireoidite autoimune crônica. Estima-se que um a cada 5 pacientes virão a desenvolver hipotireoidismo crônico no futuro. O tratamento do

hipertireoidismo é feito com β -bloqueadores e do hipotireoidismo com Levotiroxina (MELO, 2006).

1.1.2 Epidemiologia

A prevalência de anticorpos Anti-TPO e Anti-Tg é bastante variável nas diversas populações estudadas (TUNBRIDGE et al., 1977; VANDERPUMP et al., 1995; KNUDSEN et al., 1999; BJORO et al., 2000; HOLLOWELL et al., 2002), a depender do gênero, idade, raça, além de fatores ambientais, como o consumo de iodo, e da susceptibilidade genética (LIND et al., 1998; LAURBERG et al., 2001).

Tunbridge et al. (1977) realizaram entre 1972 e 1974 um estudo epidemiológico na região de Wickham, município de Durham (noroeste da Inglaterra), para verificar a prevalência de doenças tireoidianas na comunidade. Participaram dessa investigação 2779 pessoas, onde se detectou níveis de hormônio estimulante da tireoide (TSH) elevado em 7,5% das mulheres e 2,8% dos homens, além da presença de Anti-Tg em 2% dos pacientes, e anticorpos contra antígenos citoplasmáticos da tireoide em 6,8% (10,3% mulheres e 2,7% homens). O valor do TSH e a frequência dos anticorpos antitireoidianos em homens não variou com a idade, mas aumentou significativamente nas mulheres após os 45 anos. Nesse estudo, encontrou-se TSH elevado associado à presença de anticorpos antitireoidianos em 3% dos pacientes. O risco relativo para pacientes com anticorpos positivos e TSH elevado foi de 20:1 em homens e 13:1 em mulheres, independentemente da idade.

Após vinte anos da realização do estudo em Wickham, um novo levantamento foi realizado com os sobreviventes, onde 96 % destes participaram do estudo de seguimento e 91% foram testados para evidência clínica, bioquímica e imunológica de disfunção tireoidiana. A incidência de hipotireoidismo em mulheres foi de 4,1/1000 sobreviventes/ano e nos homens foi de 0,6/1000 sobreviventes/ano. Já o hipertireoidismo teve incidência de 0,8/1000 sobreviventes/ano em mulheres e foi insignificante em homens. A taxa de risco de desenvolvimento de hipotireoidismo e hipertireoidismo em um determinado momento apresentou aumento com a idade no hipotireoidismo, e nenhuma relação com a idade no hipertireoidismo. A presença de anticorpos antitireoidianos positivos associado ou não à elevação do TSH foram

os fatores de risco associados ao desenvolvimento de hipotireoidismo (VANDERPUMP et al., 1995).

Outro grande estudo epidemiológico *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) foi realizado entre 1988 e 1994 nos Estados Unidos. Foram avaliados 17.353 indivíduos e realizadas dosagens de TSH, T4 total e anticorpos Anti-TPO e Anti-Tg. Hipotireoidismo foi encontrado em 4,6% da população (0,3% clínico e subclínico 4,3%) e hipertireoidismo em 1,3% (0,5 % clínico e 0,7 % subclínico). Anti-Tg positivos em $10,4 \pm 0,5\%$ e Anti-TPO em $11,3 \pm 0,4 \%$. Foi encontrada uma maior frequência de anticorpos antitireoidianos em mulheres, esse percentual aumentou com a idade. Anti-TPO foram mais predominantes em brancos ($12,3 \pm 0,5\%$) do que em negros ($4,5 \pm 0,3\%$) e, diferentemente dos Anti-Tg, estavam significativamente associados com disfunção tireoidiana (hipotireoidismo ou hipertireoidismo) (HOLLOWELL et al., 2002).

Na Noruega, pesquisadores investigaram a prevalência de doenças tireoidianas em habitantes com mais de 20 anos. Hipertireoidismo foi encontrado em 2,5% das mulheres e em 0,6% dos homens, hipotireoidismo em 4,8% e 0,9%, bócio 2,9% e 0,4%, anticorpos Anti-TPO positivos 13,9% e 2,8%, respectivamente. A prevalência aumentou com a idade (BJORO et al., 2000).

Já na Dinamarca, uma região com deficiência limítrofe de iodo, onde mais de 5% da população geral tem disfunção tireoidiana clínica ou subclínica, a prevalência de disfunções tireoidianas teve resultados esperados para uma área com deficiência de iodo, ou seja, baixo índice de hipotireoidismo e alto de hipertireoidismo. Hipertireoidismo subclínico foi encontrado em 1,3% da população e hipotireoidismo clínico em 0,7%, anticorpos Anti-TPO com títulos > 200 kU/L foram encontrados em 16,9% das mulheres e 6,6% dos homens, sendo que a presença de anticorpos Anti-TPO com esses títulos estava relacionado ao hipotireoidismo (KNUDSEN et al., 1999).

Em Xangai, na China, um estudo buscou informações sobre a prevalência de doenças tireoidianas e nível de ingestão de iodo na alimentação, após a iodação do sal de cozinha. A estimativa de ingestão diária de iodo foi 225,96 g. A média da concentração de iodo na urina dos participantes foi de $146,7 \mu\text{g/L}$, sendo que insuficiência de iodo na urina (abaixo de $< 100 \mu\text{g/L}$) foi observada em 28,6 % e o excesso ($> 300 \mu\text{g/L}$) em 10,1 %. Dentre as mulheres grávidas, 55,4% tiveram

concentração de iodo na urina $<150 \mu\text{g/L}$. Nódulos da tireoide (27,44%) e hipotireoidismo subclínico (9,17%) foram as doenças da tireoide mais encontradas nessa população (ZOU et al., 2012).

A iodação do sal de cozinha no Brasil tem sido controlada pelo governo brasileiro desde 1974 (BRASIL, 1974, 2007; ANVISA, 2003). No Brasil, pesquisadores compararam o nível de ingestão de iodo na alimentação com a prevalência de tireoidite autoimune em crianças, em dois períodos distintos em que o sal fortificado teve diferentes concentrações de iodo. Para o diagnóstico de tireoidite autoimune foi usado pelo menos dois dos seguintes critérios: positividade para anticorpos Anti-TPO ou Anti-Tg, hipoeogenicidade do parênquima tireoidiano à ultrassonografia, TSH $> 4,0 \mu\text{U/mL}$. A média da excreção urinária de iodo foi $165,1 \mu\text{g/L}$. Tireoidite autoimune foi encontrada em 5,3% das crianças. Ao comparar esses resultados com os de outro estudo semelhante realizado em 2003, período em que as concentrações de iodo no sal eram maiores (excreção média de iodo urinário $> 300 \mu\text{g/L}$), percebeu-se que aparentemente houve uma tendência para diminuição da prevalência de tireoidite autoimune após a redução das concentrações de iodo no sal de cozinha. Outras pesquisas serão necessárias para confirmar esses resultados (MIRANDA et al., 2015).

Destafani et al. (2015) investigaram a ingestão imprópria de iodo na alimentação em mulheres brasileiras idosas (idade média 68 anos) e a presença de hipotireoidismo e hipertireoidismo em uma região onde o aporte de iodo na alimentação é considerado suficiente. Para avaliar o índice de ingestão de iodo foi usado um software de nutrição. A ingestão média de iodo foi $100,7 \pm 39,2 \mu\text{g}$, 21,5% das pacientes apresentaram disfunção da tireoide (20% hipotireoidismo e 1,5% hipertireoidismo). Nas mulheres com hipotireoidismo, a ingestão média de iodo foi $92,7 \mu\text{g}$ e naquelas com eutireoidismo $101,7 \mu\text{g}$. Esse estudo mostrou também que 66% das mulheres com hipotireoidismo e 48% daquelas em eutireoidismo apresentavam deficiência de ingestão de iodo.

Em outra pesquisa no Brasil, pesquisadores investigaram em São Paulo, região que era considerada com leve deficiência de iodo, a prevalência de anticorpos Anti-TPO em 402 pacientes com doenças tireoidianas (autoimunes: doença de Graves e tireoidite de Hashimoto; não autoimunes: câncer de tireoide, bócio congênito, bócio endêmico e bócio nodular) e 30 controles saudáveis. A

prevalência de anticorpos Anti-TPO foi de 89,9% entre os pacientes com doença tireoidiana autoimune e 4,8% entre os pacientes sem doença tireoidiana (KNOBEL et al., 1994).

Em estudos realizados na região do Triângulo Mineiro, Minas Gerais, Brasil, a prevalência de autoanticorpos tireoidianos positivos também tem se mostrado elevada nos grupos controles (FEIBELMANN et al., 2007; RODRIGUES; GONÇALVES; JORGE, 2008; GONÇALVES et al., 2009; SANTOS et al., 2010; FREITAS et al., 2015).

1.1.3 Etiologia

Acredita-se que TH e DG representem espectros opostos da mesma doença, em que uma desregulação do sistema imune leva à quebra da autotolerância e ativação de células imunes contra antígenos próprios, iniciando, assim, uma agressão ao tecido tireoidiano (FOUNTOULAKIS; TSATSOULIS, 2004; SGARBI; MACIEL, 2009). A susceptibilidade genética e fatores ambientais servem como gatilhos do processo e estão envolvidos na etiopatogenia destas desordens (FOUNTOULAKIS; TSATSOULIS, 2004; ANTONELLI et al., 2015).

Possíveis causas da desregulação do sistema imune na DAT envolvem defeitos na função reguladora dos linfócitos T e B, exposição da tireoide à antígenos ambientais e a herança de genes cuja função é de regular a autoimunidade (os antígenos leucocitários humanos (HLA) DRB1*0301 e DQA1*0501, a falta do DRB1*07, a presença de alelos específicos como CTLA-4, P10, dentre outros). Acredita-se que a imunidade dos linfócitos T seja o principal causador da morte celular tireoidiana e estimulador dos anticorpos dirigidos para o receptor do TSH, causando a DG (WEETMAN; DEGROOT, 2000).

Vários fatores ambientais como nível de ingestão de iodo, infecções virais e bacterianas, estresse, irradiação, uso de drogas, tabagismo podem estar envolvidos com a ocorrência de DAT (WEETMAN; DEGROOT, 2000; ANTONELLI et al., 2015).

A ingestão de iodo em excesso estimula as células foliculares da tireoide a produzir quimiocinas. Essas quimiocinas atraem células imunocompetentes, sugerindo que altas concentrações de iodo podem induzir a disfunções

tireoidianas/DAT, através de mecanismos bioquímicos e imunológicos (YAMAZAKI et al., 2010).

A relação entre a presença de vírus no desenvolvimento da DAT ainda não está bem esclarecida. Algumas partículas ou vírus como Human Foamy Virus (HFV), vírus linfotrófico de células T humano tipo 1 (HTLV-1), vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus vacuolante símio (SV40), enterovírus, Rubella vírus (causador da rubéola), Paramyxovirus (vírus da caxumba), Herpes simplex virus (HSV), vírus Epstein-Barr (EBV) e parvovírus B19, já foram encontradas em doenças tireoidianas como tireoidite subaguda, DG e HT, no entanto mais estudos são necessários para esclarecer se eles são os causadores da doença (DESAILLOUD; HOBBER, 2009).

A reação cruzada entre antígenos de algumas bactérias, como a *Yersinia enterocolitica*, com antígenos de células epiteliais da tireoide pode acontecer (LIDMAN et al., 1976). Alguns antígenos que possuem conformação idêntica à autoantígenos, podem induzir respostas imunológicas que ocasionam reações autoimunes.

O estresse pode ser um desencadeador de DAT. A produção hormonal de glicocorticoides e catecolaminas, principais hormônios do estresse, inibem e estimulam a produção de determinadas citocinas. Determinados tipos de citocinas atraem os linfócitos T helper 2 (Th2), que exercem uma resposta humoral através da produção de anticorpos, inibindo a resposta celular. Portanto, as mudanças expressivas associadas ao estresse (regulação da produção de citocinas anti-inflamatórias a nível local ou sistêmico) podem inibir ou potencializar a atividade doenças autoimunes e/ou sua progressão (ELENKOV; CHROUSOS, 2002).

O efeito da radiação sobre o sistema imunológico ainda não está claro (WEETMAN; DEGROOT, 2000). Estudos mostraram que pessoas expostas a radiação externa, sendo radiação ionizante ou nuclear, apresentaram alta prevalência de disfunções tireoidianas e de anticorpos antitireoidianos positivos (VYKHOVANETS et al., 1997; VERMIGLIO et al., 1999; VÖLZKE et al., 2005).

O tabagismo pode influenciar o aparecimento de doenças tireoidianas. Um estudo atual (2014) mostrou que 2% das mulheres que fumaram durante a gravidez do primeiro filho desenvolveram hipertireoidismo ou hipotireoidismo após o parto. O tabagismo reduziu o risco de hipotireoidismo e aumentou o risco de hipertireoidismo (ANDERSEN et al., 2014). O NHANES III, realizado na população dos EUA entre

1988-1994, avaliou a relação entre tabagismo e alterações tireoidianas. Resultados mostraram que o tabagismo está associado a uma prevalência menor de hipotireoidismo e presença de anticorpos antitireoidianos (BELIN et al., 2004). Carlé et al. (2012) relataram que parar de fumar é fator de risco para o desenvolvimento de hipotireoidismo. Schmeltz et al. (2014) avaliaram o efeito do anatabine, alcaloide encontrado em plantas da família do tabaco, em pacientes com HT e verificaram a redução de níveis de Anti-Tg nos pacientes que usaram essa substância. Apesar de ser segura, bem tolerável e ter um efeito imunológico que causa redução nos níveis Anti-Tg, essa substância encontrada no tabaco deve ser melhor estudada para avaliar possibilidades de seu uso no tratamento da TH.

Algumas drogas usadas para o tratamento de infecções virais, como Interferon-alfa podem induzir a disfunções tireoidianas/DAT. O Interferon-alfa ativa várias respostas imunológicas, incluindo a produção de citocinas e o aumento da expressão de antígenos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I na tireoide, resultando no recrutamento e ativação de células T citotóxicas, podendo conduzir a danos na glândula como tireotoxicose e o desenvolvimento de autoimunidade tireoidiana (TOMER; MENCONI, 2009; SANTOS et al., 2010).

Pacientes do sexo feminino têm de 5 a 10 vezes mais chance de apresentar DAT do que pacientes do sexo masculino. Considerou-se a possibilidade dessa associação estar relacionada ao cromossomo X, no entanto essa hipótese foi deixada de lado após avaliarem a pouca prevalência da TH em pacientes com síndrome de Klinefelter (cariótipo XXY). O efeito dos hormônios sexuais no sistema imunológico pode ser um fator de predisposição da DAT, onde o estrógeno provavelmente atua como fator de risco e a testosterona como fator de proteção (VIANNA et al., 1991; VANDERPUMP et al., 1995; SGARBI; MACIEL, 2009; FRANCO et al., 2014)

A idade é outro fator envolvido na prevalência de DAT. Estudos mostram que com o avançar da idade existe um aumento no percentual de pacientes com anticorpos antitireoidianos positivos (HAWKINS et al., 1980; VANDERPUMP et al., 1995; TUNBRIDGE; VANDERPUMP, 2000; SGARBI; MACIEL, 2009). Entende-se que com o passar dos anos as pessoas ficam mais tempo expostas aos agentes ambientais e isso pode levar a alterações na regulação imunológica contribuindo para o desenvolvimento de DAT (SGARBI; MACIEL, 2009).

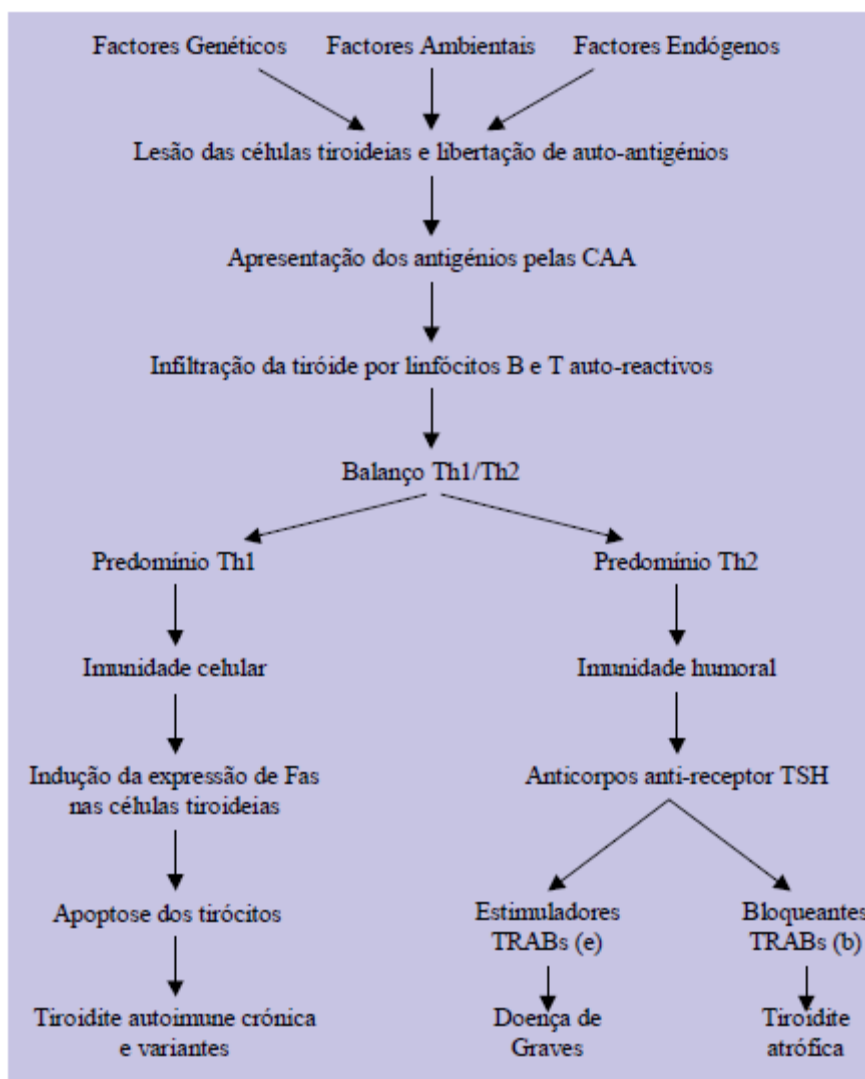
Sugere-se que o baixo peso fetal também seja fator de risco para DAT, a hipótese é que a má nutrição fetal associada ao baixo peso do baço e do timo, poderiam resultar na maturação precoce do timo e no declínio das células T supressoras (SGARBI; MACIEL, 2009).

1.1.4 Patogenia

Os mecanismos que causam lesão às células tireoidianas ainda não foram totalmente esclarecidos, sabe-se que infecções bacterianas ou virais, alterações ambientais e excesso de iodo podem estar envolvidos no processo. Após lesão ou necrose dos tireocitos, sinais de inflamação desencadeiam um aumento de células apresentadoras de antígenos (APC) na tireoide. Essas células ativam os linfócitos T helpers específicos para antígenos da tireoide. Os padrões de citocinas produzidos por esses linfócitos podem evoluir para a destruição autoimune da tireoide causando a TH, ou para a estimulação da glândula causando a DG (ver figura 1) (MELO, 2006).

A tireoglobulina, o receptor do TSH e a peroxidase tireoidiana são os antígenos mais importantes envolvidos nesse processo de autoimunidade. A tireoglobulina é uma proteína sintetizada pelos tireocitos e produzem e armazenam a triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), sendo que os anticorpos Anti-Tg estão envolvidos nas respostas autoimunes da DG e TH. O receptor do TSH é uma glicoproteína que fica no epitélio folicular da tireoide. Os anticorpos contra o receptor do TSH (TRAb), inibem a ligação do TSH com esse receptor, imitando a função desse hormônio de estimular ou inibindo essa atividade de estímulo. A peroxidase tireoidiana ou antígeno microssomal é uma enzima expressa na superfície e no citoplasma dos tireocitos, sendo fundamental na síntese do T4 e T3 e, provavelmente, representa o antígeno de superfície celular envolvido na citotoxicidade mediada pelo complemento e também por anticorpos dependentes de células mediadoras de citotoxicidade (WEETMAN; DEGROOT, 2000).

Figura 1- Sequência de eventos na etiopatogenia da doença autoimune da tireoide



Fonte: Melo, M. (2006)

1.1.5 Diagnóstico

Os autoanticorpos Anti-Tg, Anti-TPO e TRAb, dosados no sangue por métodos imunométricos, são os marcadores da autoimunidade tireoidiana e são utilizados na prática clínica no diagnóstico de DAT (WEETMAN; DEGROOT, 2000; WEETMAN, 2003). Entretanto esses marcadores também podem ser encontrados em indivíduos saudáveis (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA, 2004; PRUMMEL; WIERSINGA, 2005).

Os anticorpos Anti-TPO são os mais associados às disfunções da tireoide e inflamação linfocítica e lesão da glândula, já o papel dos anticorpos Anti-Tg na DAT

não está claro, sabe-se que eles se ligam com quatro a seis epítomos da tireoglobulina. Recomenda-se a dosagem desses dois tipos de anticorpos quando existe suspeita de DAT baseada no histórico familiar, bócio difuso e/ou hipotireoidismo primário. Ultrassom da tireoide pode também ser usado como método adicional para a confirmação do diagnóstico de DAT (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA, 2004).

O TRAb pode estar presente nas duas formas de DAT: TH e DG. Enquanto na DG esses anticorpos são estimuladores, na TH eles são frequentemente bloqueadores, ligando-se às sequências de aminoácidos mais próximas da superfície dos tireócitos e impedindo a atuação do TSH sobre a glândula. Devido à dificuldade de distinguir os TRAb estimuladores dos reguladores nas metodologias laboratoriais atuais (CARDIA et al., 2001) e ao alto custo desse exame (SCHOTT; WERNER, 2006) prefere-se a dosagem do Anti-TPO e Anti-Tg para o diagnóstico da DAT. Em algumas situações específicas a dosagem do TRAb é importante: hiperemese gravídica com tireotoxicose, oftalmopatia de Graves eutireoidiana, hipertireoidismo subclínico com bócio difuso e no diagnóstico diferencial do hipertireoidismo do neonato (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA, 2004).

A cintilografia de tireoide (HÖFLING et al., 2008) e o exame histológico (VIEIRA; CARRILHO; CARVALHEIRO, 2008) são desnecessários para a confirmação do diagnóstico da tireoidite crônica autoimune. Tendo em vista a possibilidade de associação com o carcinoma e o fato da TH aumentar o risco de linfoma, é recomendável citologia aspirativa por agulha fina de todos os nódulos suspeitos (MELO, 2006; HÖFLING et al., 2008). Assim, a dosagem dos anticorpos Anti-TPO e Anti-Tg em geral são suficientes para o diagnóstico de DAT (LIVOLSI, 1990)

Para o diagnóstico da DG, pode ser avaliada a positividade do TRAb, a presença de oftalmopatia, e a captação de iodo radioativo deve se mostrar aumentada (VIEIRA; CARRILHO; CARVALHEIRO, 2008).

1.1.6 Tratamento

Para o tratamento do hipotireoidismo na TH, indica-se o uso de Levotiroxina Sódica com avaliações clínica e laboratorial periódicas. Em caso de bócio, alguns aconselham prescrever doses supressoras de Levotiroxina (mantendo o TSH abaixo do valor normal de referência) por aproximadamente 6 meses (SLATOSKY; SHIPTON; WAHBA, 2000; VIEIRA; CARRILHO; CARVALHEIRO, 2008).

No tratamento da DG, pode-se optar pelo uso de drogas antitireoidianas (propiltiouracil, metimazol), iodo radioativo ou cirurgia, porém nenhuma das opções é a ideal, já que não atuam na causa/patogênese da doença. Para a escolha do tratamento deve-se levar em consideração a gravidade da doença, tamanho do bócio, recursos disponíveis, idade, gravidez e prática médica local (ANDRADE; GROSS; MAIA, 2001).

1.2 Lúpus Eritematoso Sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica (DAS) caracterizada por produção de autoanticorpos, danos em vários órgãos e tecidos e hiperatividade de linfócitos T e B (FRANCO et al., 2014). Esta doença crônica desencadeia um amplo leque de manifestações clínicas, desde lesões na pele e mucosas, até danos severos no sistema nervoso central e renal (MUNOZ et al., 2005), podendo causar problemas debilitantes para a saúde e até ser fatal. A causa da doença ainda não foi identificada, mas sabe-se que a luz solar e algumas drogas podem servir como gatilhos (D'CRUZ; KHAMASHTA; HUGHES, 2007).

1.2.1 Epidemiologia

Aparentemente, a incidência e a prevalência dos casos de LES aumentaram. Esse aumento é provavelmente devido à detecção de casos mais leves e a maior sobrevida dos mesmos (LISNEVSKAIA; MURPHY; ISENBERG, 2014). Existe uma grande variação na prevalência do LES no mundo, sendo os maiores índices na Itália (71,0/100.000 pessoas), Espanha (91,0/100.000 pessoas), Martinica (64,2/100.000 pessoas) e na população afro-caribenha do Reino Unido

(159,4/100.000 pessoas) (D'CRUZ; KHAMASHTA; HUGHES, 2007). A doença se manifesta principalmente em mulheres na idade fértil, sendo a proporção de 9 mulheres para cada homem. Em populações juvenis e idosas, essa proporção se altera para 2-6:1 e 3-8:1, respectivamente (LISNEVSKAIA; MURPHY; ISENBERG, 2014). Nos Estados Unidos da América (EUA) a incidência da doença em todas as raças (negra, branca, porto-riquenha) é de 5,1/100.000 pessoas/ano e a prevalência de 52,2/100.000 pessoas, no entanto, existe uma grande diversidade na incidência e prevalência do LES nos diversos países (D'CRUZ; KHAMASHTA; HUGHES, 2007).

Renau e Isenberg (2012) estudaram as diferenças entre pacientes do sexo masculino e feminino em relação ao quadro clínico, sorologia e evolução da doença ao longo de um período de 30 anos. Presença de úlceras orais e positividade para Anticardiolipinas (ACA) IgM são mais comuns em mulheres. Quanto a evolução da doença notou-se que mais mulheres morreram ou tiveram insuficiência renal do que homens, no entanto estes dados não foram estatisticamente significativos. A causa mais comum de morte no sexo masculino foi por doença cardiovascular (RENAU; ISENBERG, 2012).

Um grande estudo realizado na Europa e publicado em 2009 trouxe informações atualizadas sobre as características epidemiológicas do LES e definiu fatores prognósticos clínicos e imunológicos. Dentre os mil participantes do estudo, 48% apresentaram artrite, um terço *rash* malar e 28% tiveram problemas renais. A presença de anticorpos Anti-DNA foi um preditor maior de risco para nefrite e para anemia hemolítica, e positividade do anticoagulante lúpico no sangue previu um risco de síndrome do anticorpo fosfolípide. A taxa de sobrevivência nos 10 anos de estudo foi de 92%, que é significativamente melhor que as relatadas no início do século 20. A atividade da doença e as infecções foram as principais causas de mortalidade durante os primeiros 5 anos de seguimento. Trombose (26,1%) foi a causa de morte mais comum nos últimos 5 anos do estudo. Esta pesquisa também mostrou que a idade de início da doença, o sexo e o padrão de autoanticorpos modificam a expressão da doença e definem alguns *subgrupos* específicos do LES. Grande parte das manifestações inflamatórias do LES são menos comuns após anos de evolução da doença, isso reflete provavelmente o efeito do tratamento e a remissão progressiva da doença em muitos pacientes. Por outro lado, eventos

trombóticos estão associados tanto com a morbidade quanto a mortalidade dos pacientes com LES (CERVERA; KHAMASHTA; HUGHES, 2009).

A expectativa de morte dos pacientes com LES diminuiu ao longo do tempo, é o que mostra o estudo de Bernatsky et al. (2006). Esse coorte multicêntrico com 9.547 pacientes evidenciou que a taxa de mortalidade reduziu de 12,60 em 1970, para 3,46 na década passada. A taxa de mortalidade em pacientes com LES em comparação com a população em geral é maior, no entanto o risco de certos tipos de mortes no LES, principalmente aqueles relacionados com a atividade do lúpus, como a doença renal, tem diminuído ao longo do tempo, já o risco de morte causado por doenças circulatórias não diminuiu. Os fatores de risco de mortalidade no LES são: sexo feminino, idade mais jovem, curto tempo de duração do LES, e americanos de raça negra/africana. Vasudevan e Krishnamurthy (2010) mostraram que a sobrevivência de pacientes com LES está associada ao índice de desenvolvimento humano do país, já que países desenvolvidos com elevado produto interno bruto oferecem à população um maior acesso aos cuidados de saúde, ensino e tratamentos médicos, consequentemente ocorre uma maior adesão ao tratamento por parte desses pacientes.

1.2.2 Diagnóstico e classificação

O Colégio Americano de Reumatologia (ACR) estabeleceu em 1982 critérios para auxiliar no diagnóstico do LES (TAN et al., 1982), os mesmos passaram por uma revisão em 1997 (HOCHBERG, 1997) (Figura 2) e foram aplicados até 2012, quando houve uma nova revisão e validação realizadas pelo *Systemic Lupus Collaborating Clinics* (SLICC), com o intuito de melhorar a relevância clínica, atender a rigorosos requisitos metodológicos e incorporar os novos conhecimentos imunológicos sobre a doença.

Figura 2- Critérios de classificação de LES do ACR revisados em 1997

CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DE LES DO AMERICAN
COLLEGE OF RHEUMATOLOGY REVISADOS EM 1997³

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

Fonte: Borba, E. F. et al. (2008).

A nova classificação exige quatro critérios mínimos para o diagnóstico, sendo pelo menos um clínico e um imunológico. A presença de nefrite lúpica associada ao fator antinuclear (FAN) positivo é agora considerada suficiente para o diagnóstico de LES (PETRI et al., 2012). Os critérios de classificação SLICC tiveram um melhor desempenho do que os critérios anteriores do ACR, quanto à sensibilidade, mas não quanto à especificidade. Estes novos critérios destinam-se a ser clinicamente mais

relevantes, permitindo a inclusão de mais pacientes com características da doença, do que os critérios de 1997 (PETRI et al., 2012). Os critérios clínicos ficaram mais generalizados e as alterações laboratoriais foram expandidas (LISNEVSKAIA; MURPHY; ISENBERG, 2014).

A nova classificação do LES trouxe melhorias importantes. *Rash* malar e fotossensibilidade se tornaram apenas um critério, devido à possibilidade de sobreposição das duas manifestações. O critério cutâneo abrange tanto o lúpus cutâneo agudo quanto o subagudo, já outros tipos de lesões cutâneas como lesão discoide e tipos de lúpus cutâneo crônico se encontram juntos em outro critério. Indica-se que alguns casos suspeitos de LES passem por avaliação dermatológica e até biópsia de pele para serem incluídos corretamente nesses critérios. Cicatrizes não alopecicas foram mantidas como critério de diagnóstico mesmo não sendo uma manifestação exclusiva do LES (PETRI et al., 2012).

Para considerar que o paciente possui critério de artrite, não é obrigatória a radiografia, a não ser no caso de forma erosiva. Dor no espaço articular das pequenas articulações com 30 minutos de rigidez matinal considera-se como artrite. Devido à sobreposição de fibromialgia e LES em alguns doentes, é necessário confirmar especificamente a existência de dor no espaço articular das pequenas articulações ao invés de alodínia (sensibilidade dolorosa à pressão leve). O médico deverá ser capaz de determinar que a causa das manifestações é provavelmente devido ao LES e descartar outras doenças (PETRI et al., 2012).

O atual critério renal inclui a presença de proteinúria pela relação proteína/creatinina na urina, sem a exigência de um prazo para a coleta (PETRI et al., 2012).

O critério neurológico foi atualizado para incluir um maior número de manifestações neurológicas do que a classificação do ACR (convulsões ou psicose). Não houve inclusão de todas as manifestações neuropsiquiátricas previstas anteriormente pelo ACR devido à ausência de especificidade da maior parte delas (PETRI et al., 2012).

Os critérios hematológicos foram divididos em três: anemia hemolítica, leucopenia/linfopenia e trombocitopenia. Para simplificar, a existência de apenas uma avaliação anormal já é considerada suficiente para preencher esse critério (confirmar que o resultado foi devido ao LES e não outros fatores, como: uso de

prednisona ou drogas imunossupressoras, infecção, ou outras causas) (PETRI et al., 2012).

A positividade do FAN se mantém como critério imunológico. O novo critério para anticorpos Anti-DNA, requer um ponto de corte mais rigoroso nos ensaios imunoenzimáticos ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). O anticorpo contra o antígeno *Smith* (Anti-Sm) é agora um critério individual. A dosagem do anticorpo antifosfolípide inclui agora anticorpos anti- β 2-glicoproteína I. Exclui-se anticardiolipina de baixos níveis (incluído anteriormente nos critérios do ACR revistos). Isótipos IgG, IgM ou IgA são permitidos para anti- β 2-glicoproteína I e anticardiolipina, refletindo novos conhecimentos que isótipos IgA também são importantes no LES (PETRI et al., 2012).

Houve a inclusão de presença de complemento baixo, definido por C3, C4, ou complemento hemolítico total, refletindo o papel do complemento na patogênese da doença (PETRI et al., 2012). O teste de *Coombs* direto (anti-globulina) foi incluído como critério. Para evitar duplicidade dos critérios, a positividade do *Coombs* direto deverá ser considerada na ausência do critério clínico anemia hemolítica (PETRI et al., 2012).

O principal aspecto dos novos critérios de classificação SLICC é que a biópsia renal compatível com nefrite lúpica associada ao FAN ou Anti-DNA positivos é suficiente para a classificação do LES (PETRI et al., 2012).

Resumidamente, os critérios clínicos (1 ao 11) e os imunológicos (12 ao 17) são os seguintes:

1. Lúpus cutâneo agudo: incluindo rash malar (exclui-se rash malar discoide), lúpus bolhoso, necrose epidérmica tóxica variante do LES, rash máculo-papular, rash fotossensível (na ausência de dermatomiosite) ou lúpus cutâneo subagudo (lesões psoriasiformes e/ou anulares policíclicas que desaparecem sem deixar cicatriz, embora ocasionalmente deixem despigmentação pós-inflamatória ou telangiectasias);
2. Lúpus cutâneo crônico: lesão discoide clássica, lúpus hipertrófico (verrucoso), paniculite lúpica, lúpus pernioso, lúpus de mucosa, lúpus tumidus, sobreposição de lúpus discoide/líquen plano;

3. Úlceras orais: palato, boca e língua; ou úlceras nasais (na ausência de outras causas como vasculite, infecção herpética, doença de *Behcet*, doença inflamatória intestinal, artrite reativa);
4. Alopecia não-cicatricial (na ausência de outras causas como medicações, alopecia areata, deficiência de ferro e alopecia androgênica);
5. Sinovite envolvendo duas ou mais articulações, com edema ou derrame articular (ou artralgia em duas ou mais articulações e rigidez matinal de pelo menos 30 minutos);
6. Serosite: pleurisia típica por mais de um dia ou derrame pleural ou atrito pleural; dor pericárdica típica por mais de um dia ou efusão pericárdica ou atrito pericárdico ou eletrocardiograma com sinais de pericardite (na ausência de outras causas como infecção, uremia e síndrome de *Dressler*);
7. Renal: relação proteína/creatinina urinárias (ou proteinúria de 24 horas) representando ≥ 500 mg de proteína nas 24 horas, ou cilindros hemáticos;
8. Neurológico: convulsão, psicose, mielite; mononeurite multiplex/neuropatia cranial ou periférica/estado confusional agudo (na ausência de outras causas conhecidas);
9. Anemia hemolítica;
10. Leucopenia $< 4.000/\text{mm}^3$ ou linfopenia $< 1.000/\text{mm}^3$, pelo menos uma vez, na ausência de outra causa conhecida;
11. Trombocitopenia $< 100.000/\text{mm}^3$, na ausência de outra causa conhecida;
12. FAN positivo;
13. Anticorpos Anti-DNA positivo;
14. Anticorpos Anti-Sm positivo;
15. Positividade de anticorpos antifosfolípídeos;
16. Complemento reduzido (C3, C4, CH50);
17. *Coombs* direto positivo (na ausência de anemia hemolítica).

1.2.3 Fatores genéticos

A etiologia do LES ainda não está clara, sabe-se que fatores ambientais, hormonais e genéticos podem contribuir para o aparecimento da doença (VYSE; KOTZIN, 1998; D'CRUZ; KHAMASHTA; HUGHES, 2007). A etiologia genética é complexa, já que vários genes podem estar associados à doença (VYSE; KOTZIN,

1998; SHAI et al., 1999; D'CRUZ; KHAMASHTA; HUGHES, 2007). Vários estudos escanearam o genoma humano de famílias com casos de LES em busca de genes envolvidos com a doença. Quarenta e oito loci foram encontrados, no entanto apenas 6 regiões ligadas ao LES tiveram potencial de significância: 1q23-24, 1q41-43 (SLEB1 [MIM 601744]), 2q37 (SLEB2 [MIM 605218]), 4p16-15.2 (SLEB3 [MIM 605480]), 6p21-11 e 16q13 (JOHANNESON et al., 2002). Uma atenção especial tem sido dada ao braço longo do cromossomo 1 (1q23-24), essa região tem sido identificada em várias populações com LES (SHAI et al., 1999; D'CRUZ; KHAMASHTA; HUGHES, 2007).

A proteína C reativa (PCR) e o componente P do soro amiloide (SAP: serum amyloid P) pertencem à família das proteínas pentraxinas. A deficiência dessas proteínas também está associada com a patogênese do LES (RUSSELL et al., 2004). Clinicamente, pacientes lúpicos em atividade possuem um aumento das taxas de sedimentação de eritrócitos e não das concentrações da PCR (D'CRUZ; KHAMASHTA; HUGHES, 2007). Os níveis normais da PCR em pacientes que apresentam sinais de atividade, também chamados "*flare*", ocorrem devido a uma resposta defeituosa dessa proteína. Foi verificado que camundongos com deleção do gene direcionados ao componente P do soro amiloide (SAP) desenvolvem uma doença semelhante ao lúpus. Em humanos, os genes da PCR (CPR) e SAP (APCS) mapeiam a região do cromossomo 1q23.2 entre um intervalo ligado com o LES. Russell et al. (2004) verificaram que polimorfismos no gene da PCR estão associados ao LES e com a produção de anticorpos FAN. O polimorfismo associado à redução de níveis basais da PCR está intimamente associado ao desenvolvimento da doença. Isto confirma a hipótese de que a eliminação de defeitos de material nuclear potencialmente imunogênico é um fator que contribui na patogênese do lúpus. A identificação de polimorfismos que determinam os níveis de PCR basal tem implicações nas doenças isquêmicas do coração, já que o nível dessa proteína no soro humano é um importante preditor de risco para essas doenças.

Prokunina et al. (2002) investigaram se o polimorfismo de um único nucleotídeo (PDCD1) está associado com o desenvolvimento do LES em populações europeias e mexicanas. O alelo associado ao polimorfismo desse nucleotídeo altera o *locus* de ligação para outro *locus* relacionado ao fator de

transcrição 1 (RUNX1), também chamado AML1, sugerindo um mecanismo através do qual ele pode contribuir para o desenvolvimento da doença.

1.2.4 Fatores ambientais e hormonais

A exposição à luz solar é um fator ambiental que pode agravar o LES e causar lesões cutâneas (BAER; HARBER, 1965; EPSTEIN; TUFFANELLI; DUBOIS, 1965; MILLARD; HAWK; MCGREGOR, 2000; D'CRUZ; KHAMASHTA; HUGHES, 2007; BARBHAIYA; COSTENBADER, 2014). Fatores ocupacionais, como exposição à sílica cristalina, solventes e pesticidas (COOPER; PARKS, 2004; PARKS; COOPER, 2005), e “estilos de vida” como uso de cigarro e tintura de cabelo (COOPER; PARKS, 2004) também podem estar associados ao risco para a doença. A exposição à sílica aumenta a geração de material apoptótico, uma importante fonte de autoantígenos (PARKS; COOPER, 2005).

Um estudo realizado nos EUA avaliou a exposição ocupacional à sílica cristalina e o risco de desenvolver LES e verificou que mais pacientes (19%) do que os controles (8%) tinham história de exposição à sílica de médio ou de alto nível devido ao trabalho na agricultura ou comércios, sugerindo que a exposição de sílica cristalina pode promover o desenvolvimento de LES (PARKS et al., 2002).

O EBV também pode ser considerado um fator de risco para o desenvolvimento do LES. Gross et al. (2005) mostraram que os doentes com LES têm anormalmente altas frequências de células infectadas com EBV no sangue, e isto está associado ao aparecimento de sinais de atividade da doença LES. Embora os doentes com LES tenham frequências de células infectadas comparáveis aos observados em pacientes imunossuprimidos, no LES isso ocorreu independentemente da terapia imunossupressora. A regulação anormal da infecção por EBV em doentes com LES reflete a sensibilidade do vírus às alterações do sistema imunológico.

O uso de estrogênios exógenos em excesso poder agravar o LES em certos indivíduos ou aumentar o risco de mulheres saudáveis desenvolverem a doença. Pacientes com LES em uso de contraceptivos orais e/o terapia de reposição hormonal (TRH) têm maior chance de apresentar tromboembolismo venoso, no entanto, os contraceptivos orais podem ser considerados para pacientes sem nefrite

ativa ou anticorpos antifosfolípidos. A presença de anticorpos antifosfolipídicos também agrava o risco de trombose no LES. Aparentemente a TRH é bem tolerada em lúpicas na pós-menopausa. O ligeiro aumento no risco de tromboembolismo venoso em pacientes lúpicas não deve ser o principal impedimento para o uso de TRH em pacientes com LES na pós-menopausa, considerando seus vários benefícios para a saúde (MOK; LAU; WONG, 2001). Petri et al. (2005) avaliaram o efeito dos contraceptivos orais sobre a atividade do LES em mulheres na pré-menopausa através de um estudo randomizado duplo-cego. Os resultados indicaram que os contraceptivos orais não aumentam o risco de “*flare*” em mulheres cuja doença está estabilizada.

1.2.5 Patogênese

O LES é uma doença multifatorial com evidências de distúrbios da imunidade inata e adaptativa, manifestadas por perturbações nas células apoptóticas, citocinas, imunidade dos linfócitos B e sinalização dos linfócitos T. Os mecanismos celulares e moleculares que conduzem à doença autoimune ainda não estão totalmente esclarecidos, sabe-se que gatilhos ambientais muitas vezes atuam em vias celulares que possuem polimorfismos genéticos. Na quebra de tolerância, o tecido fornece um microambiente determinante que afeta a diferenciação das células imunes, isso conduz à ativação da imunidade adaptativa. Os interferons tipo 1 são produzidos por células da resposta imune inata (incluindo células dendríticas), eles atuam na autoimunidade sistêmica e ativam os linfócitos B e T. Um processo de *feedback* positivo faz com que as células B derivadas de autoanticorpos estimulem as células dendríticas a produzirem mais interferons tipo 1 (WAHREN-HERLENIUS; DÖRNER, 2013).

Pacientes com LES têm um aumento na produção de linfócitos B e um aumento exacerbado de anticorpos e imunoglobulinas no sangue. A presença desses anticorpos pode levar a algumas manifestações do LES, como anemia hemolítica, trombocitopenia, síndrome do anticorpo fosfolípide e leucopenia. Já os complexos formados pela ligação antígeno anticorpo podem causar patologias como nefrite lúpica e vasculites (OLIVEIRA, 2008).

A deficiência dos componentes da cascata do complemento pode predispor o aparecimento da doença (LISNEVSKAIA; MURPHY; ISENBERG, 2014). Os mecanismos de patogenicidade no LES podem estar associados a defeitos nos receptores do complemento, que causam uma menor depuração de imunocomplexos e levam à lesão tecidual. No LES, a formação exagerada de autoanticorpos e a presença de antígenos resultantes do aumento da apoptose celular, levam à formação de imunocomplexos que se depositam em tecidos, ativando a cascata do complemento e causando lesões inflamatórias em diversos órgãos (OLIVEIRA, 2008).

Vários *locus* que causam susceptibilidade para o LES também já foram descobertos: ITGAM^a, FcγR, PRDM-ATG5^b, TNFAIP3^b, TNIP1^e, UBE2L3^b, ETS1^b, IKZF1^b, CD44^d, BANK1^c, BLK^b, LYN^a, RasGRP3^b, NCF2^f, STAT4^b, PTPN22^e, TNFSF4^b, HLA-DRB1^e, SLC15A4^b, IRF5^e, IRF7^a, IRF8^f, IFIH1^f, TYK2^f, LRRC18-WDFY4^b, PXX^a, JAZF1^e, UHRF1BP1^e, XKR6^a, no entanto não se sabe ainda a importância deles na localização de vias inflamatórias da doença e na criação de novas medidas terapêuticas (GUERRA; VYSE; CUNNINGHAME GRAHAM, 2012).

Defeitos nos mecanismos de apoptose celular também estão associados com a patogênese do LES, já que um grande número de células apoptóticas acumulam em tecidos, incluindo centros germinativos. Essas células expressam em sua superfície externa fosfolipídios (como a fosfatidilserina) que as marcam para serem encontradas e fagocitadas por fagócitos ou células dendríticas. A eliminação de células apoptóticas defeituosas pode resultar em acúmulo de detritos no tecido, que serão capturados por células apresentadoras de antígenos e causarão estímulos para a produção de linfócitos, levando enfim à produção de anticorpos antinucleares, que são típicos da doença (SHAO; COHEN, 2011).

Em camundongos, a molécula MFG-E8 é secretada por um subconjunto de macrófagos ativados e se liga à células apoptóticas através do reconhecimento da fosfatidilserina, promovendo assim sua fagocitose. Devido a presença de células apoptóticas nos centros germinativos do baço, muitas dessas moléculas migram para essas regiões e causam uma doença semelhante ao LES em humanos, por esse motivo, pesquisadores decidiram avaliar o papel da MFG-E8 em adultos e crianças com LES. Os resultados mostraram que algumas dessas crianças e adultos apresentavam níveis significantes da molécula no sangue, sugerindo que a MFG-E8

em excesso possui um efeito inverso na fagocitose das células apoptóticas (YAMAGUCHI et al., 2008).

No LES, também ocorre uma desregulação generalizada na produção de citocinas. Os perfis de proteínas e expressão de genes das citocinas podem servir como marcadores de atividade e gravidade do LES. Importantes agentes biológicos têm como alvo citocinas específicas: interleucina-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF α), alfa interferon (IFN α) e o estimulador do linfócito B (BLyS) que podem representar opções para novas terapias do LES. Essas novas terapias podem se mostrar eficazes no tratamento do LES e oferecer opções menos tóxicas aos pacientes, quando comparadas às terapias com glicocorticoides ou citotóxicos. Outras citocinas além das citadas também estão em estudo, como o interferon γ (IFN γ) e as interleucinas 1 e 17 (JACOB; STOHL, 2011).

1.2.6 Manifestações clínicas

Normalmente o LES se inicia vagarosamente, de maneira crônica e com manifestações intermitentes por vários meses, podendo mais raramente ter início abrupto e grave. Vários órgãos e tecidos podem ser afetados pela doença, resultando em sintomas clínicos inespecíficos, como febre, mal-estar, fadiga e perda de peso e manifestações em órgãos específicos (OLIVEIRA, 2008).

As manifestações cutâneas são os sintomas mais comuns no LES (cerca de 86% dos casos), tipicamente as lesões apresentam-se em áreas expostas ao sol, como na face e porção proximal do tórax, ou em extremidades (vasculites). As manifestações cutâneas no LES são: erupção facial em “asa de borboleta”, lesão cutânea subaguda, lesão discoide, eritemas palmar, plantar e periungueal, lesões bolhosas, púrpuras ou urticariformes, hipo ou hiperpigmentação, ulcerações e gangrena, petéquias e equimoses devido à trombocitopenia, fenômenos vasomotores como o fenômeno de *Raynaud* e o livedo reticular (OLIVEIRA, 2008).

A alopecia é uma manifestação difusa normalmente presente em todo o período de atividade da doença. Em casos raros existe a possibilidade de lesões discoide no couro cabeludo (OLIVEIRA, 2008).

As lesões mucosas são normalmente hiperemiadas no palato e lábios e acompanham a erupção malar, raramente ocorrem em forma de úlceras vulvares (OLIVEIRA, 2008).

Outra forma de manifestação comum na doença é o envolvimento articular, com dor e rigidez matinal. A artrite costuma responder bem aos antiinflamatórios e suas lesões não possuem espessamento sinovial ou erosões, podendo ser corrigida nos estágios iniciais. Poucos são os casos de deformidades. Dor muscular e astenia, também podem estar presentes. A necrose avascular do osso, resultante da própria doença ou do uso de corticosteroides, é uma complicação que afeta principalmente quadris e joelhos, ocorre em cerca de 40% dos pacientes e normalmente está associada à presença de anticorpos fosfolípidos no sangue ou vasculite. O uso de corticoides principalmente nos 6 primeiros meses de tratamento e no período dos 12 aos 18 anos de idade são os responsáveis pelas grandes perdas de massa óssea. Tempo de doença, gravidade do processo inflamatório, pouca exposição ao sol e outros fatores também podem estar associados com essa perda óssea (OLIVEIRA, 2008).

As manifestações renais podem estar presentes em mais de 2/3 dos pacientes. Alterações laboratoriais comuns no acometimento renal são hematúria (mais de 5 hemácias por campo), piúria (mais de 5 piócitos por campo na ausência de infecção) e elevados níveis de creatinina sérica. Evidências de lesão renal são: proteinúria acima de 0,5g/24 horas ou mais de 3+, e a presença de cilindro celulares (OLIVEIRA, 2008). Para avaliar o grau das lesões renais é necessária a biópsia segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS)(WEENING et al., 2004). A presença de nefrite lúpica associada à presença de autoanticorpos encontrados no LES, como FAN ou Anti-DNA, é agora considerado critério suficiente para o diagnóstico de LES (PETRI et al., 2012).

Entre 20 a 45% dos casos de LES manifestam problemas neuropsiquiátricos, como baixa capacidade cognitiva e de memória, dores de cabeça, mudanças comportamentais e depressão. Raramente podem existir alucinações ou paranoias. As lesões neurológicas podem ser tanto neuropatias periféricas, quanto convulsões, acidentes vasculares cerebrais, paralisia dos nervos cranianos ou coma. O diagnóstico é clínico e deve ser realizado excluindo outras causas de transtornos neuropsiquiátricos (OLIVEIRA, 2008).

As manifestações hematológicas do LES são anemia, leucopenia e trombocitopenia. Metade das crianças com LES apresentam anemia com hemoglobina menor que 10 g/dL. A anemia hemolítica é um dos critérios de classificação do LES e pode se acompanhar de icterícia, baixos níveis de hemoglobina, testes de *Coombs* positivo e presença de reticulócitos. As crianças também podem apresentar leucopenia com linfopenia. A trombocitopenia pode ser grave, causando hemorragias. Casos de púrpura trombocitopênica idiopática podem se revelar como LES após alguns anos (OLIVEIRA, 2008).

Aproximadamente $\frac{3}{4}$ dos pacientes com LES têm alteração dos testes de função pulmonar (doença restritiva e/ou defeito de difusão). A pleurite é uma manifestação muito comum, podendo resultar em derrame ou não. Infiltrados intersticiais, hipertensão pulmonar, fenômenos tromboembólicos e alterações diafragmáticas são outros sintomas que podem aparecer. A hemorragia pulmonar pode se apresentar com tosse, hemoptise, infiltração pulmonar e baixa do hematócrito, essa manifestação embora rara, pode causar a morte (OLIVEIRA, 2008).

Doentes lúpicos possuem maior risco de desenvolver doenças coronarianas (EL-MAGADMI et al., 2004). Como manifestações cardíacas no LES, temos a pericardite, miocardite, endocardite verrucosa não infecciosa (endocardite de *Libman-Sacks*) e infarto. A pleurite é uma manifestação muito comum em crianças e é considerado um critério de classificação para o LES, assim como a pericardite. O infarto agudo do miocárdio é um evento raro, e pode estar associado à presença de vasculites, dislipidemia, terapia com corticosteroides e presença de anticorpos antifosfolípide (OLIVEIRA, 2008). Estudos também relatam uma maior prevalência de arterosclerose em quem tem LES (ASANUMA et al., 2003; ROMAN et al., 2003). Sugere-se que a atividade inflamatória da doença ao longo de vários anos resulte em dano endotelial e vascular (D'CRUZ; KHAMASHTA; HUGHES, 2007).

Manifestações do aparelho digestivo não são comuns no LES, por isso é importante verificar outras causas quando surgirem sintomas nesta área. Disfunção esofagiana não costuma causar disfagia ou regurgitação, e as dores abdominais ou diarreias provavelmente estão associadas a outras causas como irritação gástrica e infecções intestinais (OLIVEIRA, 2008).

Os olhos também podem ser afetados pela doença. Ceratoconjuntivite seca e vasculite de retina são as manifestações mais comuns, já coroidopatia, episclerite, esclerite, ceratite intersticial, conjuntivite, neurite óptica e oftalmoplegia ocorrem raramente (OLIVEIRA, 2008).

1.2.7 SLEDAI

O *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) é um questionário utilizado mundialmente que foi desenvolvido com o intuito de padronizar a avaliação da atividade do LES. Este instrumento foi validado por médicos experientes e representa o consenso de um grupo de reumatologistas especialistas em LES. O questionário deve ser preenchido pelo médico e consiste em 24 variáveis consideradas importantes na avaliação da atividade da doença (sinais, sintomas e testes laboratoriais). O SLEDAI pode ser preenchido em poucos minutos e é baseado na presença ou ausência de 24 anormalidades de 9 órgãos/sistemas referidas nos últimos 10 dias. Cada item possui um peso conforme sua complexidade (PETRI et al., 1991a; BOMBARDIER et al., 1992). Definição de atividade da doença de acordo com a somatória dos 24 itens do SLEDAI: LES inativo: 0; Atividade leve: 1-5; Atividade moderada: 6-10; Atividade alta: 11-19; e Atividade muito alta: 20 ou mais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

1.2.8 SLICC/ACR-DI

O *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology-Damage Index* (SLICC/ACR-DI) é um questionário de avaliação de danos no LES, criado pelo SLICC e aprovado pelo ACR. Neste índice, o reumatologista avalia a presença ou ausência de lesões irreversíveis em 12 órgãos/sistemas (ocular, neuropsiquiátrico, renal, pulmonar, cardiovascular, vasos periféricos, gastrointestinal, musculoesquelético, pele, problemas endócrinos e relacionados às gônadas, e ocorrência de malignidades). Para caracterizar a presença de um dano permanente, é necessário que a lesão esteja presente por mais de 6 meses. O questionário possui 41 itens, cada um com um valor resultando em até 47 pontos, no entanto raramente pacientes possuem mais de 12 pontos

(GLADMAN et al., 1996). O SLICC/ACR-DI foi validado e provou ser confiável (GLADMAN et al., 1997). Recomenda-se que o questionário seja preenchido e atualizado anualmente para verificar o aparecimento de possíveis lesões permanentes. O índice de dano é um complemento importante às outras medidas da atividade da doença do LES, como o SLEDAI (LAM; PETRI, 2005).

1.2.9 Testes laboratoriais

Os exames laboratoriais podem servir para confirmar o diagnóstico de LES ou para avaliar a resposta terapêutica ao tratamento, e incluem avaliações hematológicas, imunológicas e de reagentes de fase aguda (OLIVEIRA, 2008).

A avaliação hematológica está normalmente associada à leucopenia, linfopenia e anemia, esta última pode ser hemolítica (*Coombs* positivo e reticulocitose) ou não. O teste de *Coombs* verifica a presença de anticorpos anti-hemácias, que causam a anemia hemolítica. O aumento do tempo parcial de tromboplastina ativada (TTPA) e de protombina ativada (TAP) costumam estar mais demorados na presença de anticoagulante lúpico (OLIVEIRA, 2008).

Reações de fase aguda, como a velocidade de hemossedimentação e a eletroforese de proteínas (para avaliar níveis de gamaglobulinas) costumam estar aumentadas no LES. A PCR apresenta-se normal, exceto em casos de infecção (OLIVEIRA, 2008).

A imunofluorescência indireta permite identificar a presença de FAN no sangue através de padrões de imunofluorescência, e sua quantificação através de diluições (OLIVEIRA, 2008). Títulos de FAN $\geq 1:80$ são considerados positivos (FRANDESCANTONIO et al., 2014). Após essa avaliação, identifica-se o tipo de anticorpo que produziu a fluorescência. O Anti-DNA de fita dupla, Anti-SM (antígeno *Smith*), Anti-SS-A/Ro, Anti-SS-B/L e o Anti-RNP são alguns dos anticorpos que produzem fluorescência no FAN, e estão presentes no LES juvenil em cerca de 80%, 40%, 30%, 14% e 46%, respectivamente. Na população geral com LES, estes anticorpos podem estar presentes em cerca de 70%, 30%, 30%, 20%, 25%, respectivamente (WALLACE, [2015?]).

Os anticorpos Anti-DNA e Anti-SM são altamente específicos para o LES, no entanto os Anti-SM são pouco sensíveis. Já os Anti-SS-A/Ro e Anti-SS-B/L

normalmente estão associados à síndrome de *Sjögren*. Os Anti-RNP também podem estar presente em pacientes com doença mista do tecido conjuntivo (BENITO-GARCIA et al., 2004; RIEMAKASTEN; HIEPE, 2013).

Os níveis de Anti-DNA de dupla hélice se elevam com a atividade da doença, este exame é muito importante principalmente para o acompanhamento da nefrite lúpica (OLIVEIRA, 2008).

A presença de antifosfolípidos acompanhando defeitos da coagulação no LES foi descrita na década de 80. Estes anticorpos não são específicos do LES, podem estar presentes em 30-40% dos pacientes lúpicos e estão associados a fenômenos tromboembólicos (OLIVEIRA, 2008).

O fator reumatoide (FR) é outro exame inespecífico do LES, e está positivo em cerca de 10-30% das crianças com a doença (OLIVEIRA, 2008) e em 20-30% da população geral com LES. Esse exame e a pesquisa de anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (Anti-CCP) podem ajudar a excluir o diagnóstico de artrite reumatoide em pacientes com artralrias ou artrite (WALLACE, [2015?]).

Diminuição dos níveis de complemento C3, C4 e CH50 ocorre principalmente nos casos de nefrite e pode ser causada por deficiência hereditária de algum componente ou pelo consumo do próprio LES. Imunodeficiências primárias que afetam a produção de componentes do complemento são fatores de predisposição ao LES (OLIVEIRA, 2008).

Para a avaliação renal no LES são importantes as análises do sedimento urinário, urocultura, proteinúria de 24 horas, *clearance* da creatinina, ultrassom e biópsia renal (OLIVEIRA, 2008).

Em casos de suspeitas de acometimentos de outros órgãos/sistemas no LES pode ser necessária a solicitação de testes específicos, dependendo da indicação clínica, como por exemplo, provas bioquímicas, exames de imagem, eletrocardiograma e provas de função pulmonar (OLIVEIRA, 2008).

1.2.10 Tratamentos medicamentosos

O tratamento do LES é complexo e envolve o uso de drogas como glicocorticóides, antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013) e drogas imunossupressoras como azatioprina e metotrexato

(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; RUDNICKI; GRESHAM; ROTHFIELD, 1975; THE CANADIAN HYDROXYCHLOROQUINE STUDY GROUP, 1991; MEINÃO et al., 1996; CARNEIRO; SATO, 1999; WALLACE; HAHN, 2007; TSANG-A-SJOE; BULTINK, 2015). Além dessas medicações, outras podem ser necessárias para tratar órgãos específicos acometidos. Não é objetivo aqui discutir as formas de tratamento dessa doença.

1.3 Prevalência de DAT em LES

Estudos sobre prevalência de DAT no LES mostram resultados muito variáveis de 0,7% até 34,7% (MILLER et al., 1987; KAUSMAN; ISENBERG, 1995; PYNE; ISENBERG, 2002; SCOFIELD et al., 2007; AL SALEH et al., 2008; VIGGIANO et al., 2008; APPENZELLER et al., 2009; LAZÚROVÁ et al., 2009; ANTONELLI et al., 2010; KUMAR et al., 2012; FRANCO et al., 2014; LIN et al., 2014; ONG; CHOY, 2015). Muitos desses estudos não têm grupo controle ou o mesmo é inadequado ou não pareado, impossibilitando determinar uma verdadeira associação entre DAT e LES. Outro fator que pode explicar essa grande diversidade de resultados é a variabilidade de ingestão de iodo de cada região geográfica, considerando que a ingestão desse elemento é importante na patogênese das doenças tireoidianas (FIORE et al., 2011; AGHINI LOMBARDI et al., 2013; FLORES-REBOLLAR et al., 2014).

Na literatura atual está bem estabelecida a maior frequência de anticorpos antitireoidianos em pacientes com doenças autoimunes órgão-específicas, dentre elas diabetes *mellitus* tipo 1, doença de *Addison*, anemia perniciosa e vitiligo (WEETMAN; DEGROOT, 2000).

A maior frequência de anticorpos Anti-TPO e Anti-Tg em pacientes com doenças reumatológicas sistêmicas também já foi relatada com resultados muito variáveis, no LES (11% a 51%) (MILLER et al., 1987; SRAM et al., 1994; KAUSMAN; ISENBERG, 1995; SCOFIELD, 1996; PYNE; ISENBERG, 2002; APPENZELLER et al., 2009; ANTONELLI et al., 2010; KUMAR et al., 2012), na Síndrome de *Sjögren* (11% a 17%) (SCOFIELD, 1996; TUNC et al., 2004), na Artrite Reumatoide (12,5% a 31,4%) (SRAM et al., 1994; STAYKOVA et al., 2000).

Em um estudo piloto de nosso grupo, 50 pacientes com LES (critérios da ACR 1997) em tratamento no HC-UFU e 117 controles com osteoartrose ou síndrome de dor crônica funcional fizeram uma avaliação laboratorial quanto à presença de doença tireoidiana. A doença autoimune da tireoide foi detectada em 12% nos pacientes lúpicos e 11% nos controles, sem diferença estatisticamente significativa (RANZA et al., 2010). Entretanto, consideramos insuficiente o número de pacientes analisados e, tendo em vista relatos recentes de associação de fibromialgia com DAT(KÖTTER et al., 2007; BAZZICHI et al., 2012; SUK; LEE; KIM, 2012), pretendemos dar continuidade a este estudo aumentando o número de pacientes com LES, e criando um novo grupo controle considerando fibromialgia como critério de exclusão, reduzindo desta forma o risco de viés.

2 JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) pode estar associado a outras doenças autoimunes, dentre elas a Tireoidite de Hashimoto e a Doença de Graves. Como a prevalência de doenças da tireoide difere dependendo da quantidade de ingestão de iodo em cada região e como a ocorrência de diferentes doenças autoimunes nos mesmos indivíduos indica uma predisposição genética particular, destaca-se a importância de determinar a prevalência de doenças autoimunes da tireoide em pacientes com LES e verificar a necessidade da investigação rotineira de anticorpos antitireoidianos nestes pacientes como forma de detecção precoce da doença.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Determinar a prevalência dos anticorpos antitireoidianos (Anti-TPO e Anti-Tg) e disfunção tireoidiana (DT) em pacientes com LES.

3.2 Objetivos Específicos

- Determinar se a presença de anticorpos antitireoidianos e/ou de disfunção tireoidiana em pacientes com LES é dependente de gênero ou idade;
- Determinar se a presença de anticorpos antitireoidianos e/ou de disfunção tireoidiana em pacientes com LES guarda relação com a duração do LES, manifestações clínicas do LES (eritema malar, lesão discoide, fotossensibilidade, úlceras orais, artrite, serosite/pleurite/pericardite, distúrbio renal, distúrbio neurológico, distúrbio hematológico, distúrbio imunológico), alteração de exames laboratoriais (FAN, Anti-DNA, Anti-Sm, Anti-SS-A/Ro, Anti-SS-B/La, Anti-RNP, Anti-Jo1, Anti-Scl70, Anticardiolipina IgG, Anticardiolipina IgM, Anti-CCP, Fator Reumatoide), título do FAN, uso de glicocorticoide, atividade da doença LES.
- Verificar nesses pacientes a necessidade da investigação rotineira como forma de detecção precoce da doença;

4. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, desenvolvido no HCU-UFU após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisas da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), sob parecer de número 502.823 e Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) número 19614613.2.0000.5152.

Foram coletadas informações por meio do Sistema de Informação Hospitalar (SIH) do HC-UFU, prontuários dos pacientes, do Protocolo de avaliação de pacientes diagnosticados com LES (Anexo 1) e do Protocolo de avaliação do grupo controle (Anexo 2). Esses dados foram obtidos no período de 2005 a 2009 e posteriormente de 2013 a 2015.

4.1. Participantes da Pesquisa

Este estudo incluiu duzentos e trinta e oito pacientes avaliados em um hospital público universitário da cidade de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, separados em dois grupos: 79 pacientes com LES (72 mulheres e 7 homens) e 159 controles (145 mulheres e 14 homens). Todos os participantes forneceram consentimento informado e por escrito (Anexo 3).

4.2. Critérios de Inclusão e Exclusão

Os pacientes com LES foram incluídos consecutivamente e preenchiam os critérios propostos pelo ACR em 1982 (TAN et al., 1982), revisados em 1997 (HOCHBERG, 1997). O grupo controle foi composto por 159 pacientes (145 mulheres e 14 homens) que se encontravam em acompanhamento ambulatorial para artrose, síndrome miofacial, osteoporose, doenças articulares não autoimunes, traumas, tendinites, miopia, astigmatismo, doença do refluxo gastroesofágico, lipoma e tratamentos odontológicos. Esses pacientes foram recrutados também consecutivamente e pareados de acordo com a idade e sexo na proporção de dois para cada um portador de LES.

Os critérios de exclusão foram: idade menor de 18 anos, gravidez, diagnóstico de outras doenças do colágeno imunomediadas (dermatomiosite, poliomiosite, esclerodermia ou doença mista do tecido conjuntivo), fibromialgia, vasculites sistêmicas, hepatites virais, doenças autoimunes (exceção para doença autoimune da tireoide), uso de medicamentos que podem causar disfunções tireoidianas (amiodarona, lítio e/ou IFN α e contraste iodado) ou passado de irradiação de cabeça e pescoço. Embora a casuística inicial fosse de 80 pacientes com LES e 160 controles, apenas no final do estudo detectou-se outra doença autoimune em um controle e em um paciente com LES, sendo os dois excluídos do estudo.

4.3. Riscos e Benefícios

Os indivíduos foram submetidos a riscos considerados mínimos, como incômodo ou desconforto no momento da coleta de sangue, uma vez que as amostras foram coletadas por profissional experiente do Laboratório de Análises Clínicas do HCU-UFU. Muitos foram beneficiados diretamente, pois nos casos dos pacientes em acompanhamento no ambulatório de reumatologia, a detecção de doença da tireoide propiciou o início imediato do tratamento. Os pacientes do grupo controle foram orientados a retirar os resultados dos exames de sangue no setor de Arquivo Médico e levá-los a um especialista para obter orientação sobre a necessidade ou não do tratamento para DAT/DT. Além disso, os resultados do trabalho podem ser de grande relevância se determinarem a necessidade ou não de rastreamento de DAT em pacientes com LES.

4.4. Amostras

Durante a consulta, a equipe de reumatologia preencheu o Protocolo de avaliação de pacientes diagnosticados com LES (Anexo 1), que contém dados demográficos (idade e gênero), histórico clínico de doenças e medicações em uso, o índice de atividade do LES (SLEDAI) (Anexo 4) e o índice de dano do LES (SLICC/ACR-DI) (Anexo 5) e encaminhou os pacientes para a realização da coleta de sangue. Os procedimentos de coleta de amostras foram realizados por técnicos

de laboratório do HCU-UFU. O sangue foi coletado em tubo de soro com gel separador de tampa amarela ou vermelha e encaminhado ao setor de hormônios do Laboratório de Análises Clínicas do HCU-UFU, para centrifugação e processamento das amostras.

Resultados de exames laboratoriais dos pacientes lúpicos como fator reumatoide, anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos, ACA IgG e IgM, FAN, Anti-DNA e autoanticorpos específicos do FAN (Anti-SM, Anti-SS-A/Ro, Anti-SS-B/La, Anti-RNP, Anti-Jo1, Anti-Scl70 (topoisomerase I)), foram obtidos no prontuário e incluídos em uma tabela para análises posteriores. A presença de manifestações clínicas ou laboratoriais como eritema malar, lesão discoide, fotossensibilidade, úlceras orais/ nasais, artrite, serosite/pleurite/pericardite, distúrbios renais, distúrbios neurológicos, distúrbios hematológicos, distúrbios imunológicos, anticorpos antinucleares e exames de imagem foram também obtidos a partir de dados dos prontuários. Os pacientes lúpicos com envolvimento renal, neurológico, hematológico e/ou imunológico foram assim classificados de acordo com os critérios estabelecidos pelo ACR em 1982 (TAN et al., 1982) e revisados em 1997 (HOCHBERG, 1997). Casos suspeitos de nefrite lúpica foram confirmados através de biópsia, segundo os critérios da OMS (WEENING et al., 2004).

Os pacientes do grupo controle também foram submetidos a um protocolo de avaliação (Anexo 2), com a finalidade de conhecer os dados demográficos (idade e gênero), medicamentos em uso e histórico de doenças para a inclusão ou exclusão no estudo. Todos os participantes foram submetidos à coleta de sangue periférico inicialmente para dosagens do hormônio TSH e dos anticorpos Anti-TPO e Anti-Tg. Quando o TSH estava abaixo do valor de referência, foram dosados o T3 e T4L (Tiroxina livre) e quando encontrava-se elevado, foi dosado o T4L.

Devido à grande miscigenação racial no Brasil (PENA, 2005; PENA et al., 2011; COELHO et al., 2015), os pacientes não foram classificados quanto à raça ou cor da pele.

4.5. Técnicas Empregadas

Para a separação do soro, após a completa formação do coágulo, os tubos com sangue foram centrifugados a 2500 rotações por minuto durante seis minutos.

As análises laboratoriais da função tireoidiana e anticorpos contra a tireoide foram realizadas em soro por método de quimioluminescência no sistema de automação IMMULITE 2000, com um kit comercializado pela fabricante *Siemens Healthcare Diagnostics Inc* (Tarrytown, New York, USA). Os intervalos normais para os níveis do TSH foram de 0,4 a 4,0 $\mu\text{UI/mL}$, para o T3 de 84 a 172 ng/dL, T4L de 0,89 a 1,76 ng/dL, Anti-TPO até 35 IU/mL e Anti-Tg até 40 IU/mL. A dosagem do FR foi realizada por ensaios imunoturbidimétricos com látex utilizando o kit da fabricante *Abbott Laboratories* (Abbott Park, Libertyville Township, Illinois, USA). Foram considerados ensaios negativos quando o FR mostrava resultado $< 30 \text{ IU/mL}$. A dosagem dos Anti-CCP e ACA foram realizadas através do teste imunoenzimático (ELISA), dos fornecedores *Orgentec Diagnostika GmbH* (Mainz, Alemanha) e *Hemagen Diagnostics Inc* (Columbia, Maryland, USA) respectivamente, considerados negativos os Anti-CCP $< 20 \text{ U/mL}$, ACA IgG $< 20 \text{ GPL}$ e ACA IgM $< 20 \text{ MPL}$. O FAN e seus autoanticorpos específicos foram realizados por técnica semi-quantitativa de imunofluorescência indireta, usando células Hep-2 como substrato, títulos $\geq 1:80$ foram considerados positivos, sendo título de 1:80 considerado baixo, 1:160 e 1:320 moderado, e $\geq 1:640$ elevado (FRANCESCONTONIO et al., 2014). Os casos de LES com glomerulonefrite que foram confirmados com biópsia prévia à inclusão dos pacientes neste estudo, seguiram os critérios da OMS (WEENING et al., 2004).

4.6. Caracterização de doença tireoidiana, atividade do LES e índice de dano

Caracterizamos como portadores de DAT quando houve positividade para pelo menos um dos anticorpos antitireoidianos (Anti-TPO e/ou Anti-Tg), com ou sem DT. Consideramos como portadores de hipertireoidismo os pacientes com hipertireoidismo manifesto ou subclínico, e hipotireoidismo aqueles com hipotireoidismo leve ou moderado/intenso. Hipertireoidismo manifesto foi definido como TSH $< 0,4 \text{ IU/mL}$ com T4L $> 1,76 \text{ ng/dL}$ e/ou T3 $> 172 \text{ ng/dL}$, ou pacientes em uso de tioureias ou tratados com iodo radioativo ou submetidos a tireoidectomia. Hipertireoidismo subclínico foi considerado nos pacientes com TSH $< 0,4 \text{ IU/mL}$ e T4L e T3 normais, sem tratamento atual ou prévio (uso de tioureias, tireoidectomia ou iodo radioativo). O hipotireoidismo moderado/intenso foi definido como TSH $\geq 10 \text{ IU/mL}$ e/ou em uso de levotiroxina sódica, enquanto o hipotireoidismo leve foi

definido quando o TSH mostrava valores > 4 e < 10 IU/mL e T4L normal. Este ponto de corte do TSH (> 10 IU/mL) foi escolhido por ser o valor acima do qual em geral indica-se terapia de reposição com levotiroxina sódica. Em pacientes com valores de TSH entre 4,0 e 10,0 IU/mL, o tratamento é feito apenas em algumas situações, como mulheres grávidas ou que desejam engravidar, ou presença de altos títulos de anticorpos Anti-TPO (SGARBI et al., 2013).

O índice de atividade do LES (Anexo 4) foi determinado pelo SLEDAI (PETRI et al., 1991a; BOMBARDIER et al., 1992). Quanto à atividade do LES os pacientes foram classificados como Inativo: 0; atividade leve: 1-5; atividade moderada: 6-10; atividade alta: 11-19; e atividade muito alta: 20 ou mais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

4.7. Análise Estatística

A análise dos dados foi executada utilizando o programa EPI INFO versão 3.5.4. Nas comparações para duas proporções foi utilizado o Teste Exato de *Fisher* ou teste Qui-quadrado. Para as comparações das variáveis contínuas, foi utilizado o teste ANOVA ou o teste não paramétrico *Wilcoxon-Mann-Whitney*. Em comparações de variáveis com mais de duas categorias foi utilizada a Regressão Logística. Como medida de associação foi utilizada a OR com intervalo de confiança de 95%. O nível de significância adotado foi de 95%.

5. RESULTADOS

A população estudada foi composta majoritariamente por mulheres (91,2%). A idade no grupo com LES foi $35,5 \pm 12,1$ anos (mínimo 19 anos, máximo 74 anos) e no grupo controle foi $35,7 \pm 12,2$ (mínimo 18 anos, máximo 76 anos) ($p= 0,92$). Os grupos caso e o controle eram também semelhantes quanto ao gênero ($p= 0,82$). A duração média do LES foi $7,24 \pm 6,2$ anos (mínimo 0 anos, máximo 23 anos) (Tabela 1).

TABELA 1- Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com LES

Duração do LES em anos/alteração tireoidiana	Média \pm DP
Duração do LES	$7,24 \pm 6,21$
Duração do LES em pacientes com disfunção tireoidiana	$9,75 \pm 6,54$
Duração do LES em pacientes sem disfunção tireoidiana	$6,39 \pm 5,92$
Duração do LES em pacientes com Anti-TPO e/ou Anti-Tg positivos	$9,11 \pm 7,42$
Duração do LES em pacientes com Anti-TPO e Anti-Tg negativos	$7,0 \pm 6,06$
Percentual de pacientes com as diversas manifestações clínicas do LES	% (n/N)
Eritema malar	55,1% (38/69)
Lesão discoide	20,3% (14/69)
Fotossensibilidade	60,9% (42/69)
Úlceras orais	13,0% (9/69)
Artrite	72,5% (50/69)
Serosite/pleurite/pericardite	13,0% (9/69)
Distúrbio renal	44,3% (35/79)
Distúrbio neurológico	11,6% (8/69)
Distúrbio hematológico	39,1% (27/69)
Distúrbio imunológico	55,7% (44/79)
Achados Laboratoriais no portadores de LES	% (n/N)
FAN positivo	100% (78/78)
Anti-DNA (+)	40,8% (29/71)
Anti-Sm (+)	30,9% (21/68)
Anti-SS-A/Ro (+)	56,7% (38/67)
Anti-SS-B/La (+)	13,4% (9/67)
Anti-RNP (+)	43,9% (29/66)
Anti-Jo1 (+)	0% (0/67)
Anti-Scl70 (+)	1,5% (1/66)
Anticardiolipina IgG	3,6% (2/56)
Anticardiolipina IgM	12,5% (7/56)
Anti-CCP	2,6% (1/39)
Fator Reumatoide	0% (0/41)

Não houve diferença entre prevalência de anticorpos antitireoidianos nos grupos LES e controle, no entanto, encontramos associação entre LES e presença de DT. Os pacientes com LES apresentaram uma maior prevalência de hipotireoidismo em geral e de hipotireoidismo moderado/intenso. Quanto ao hipotireoidismo leve e ao hipertireoidismo, não houve diferença entre os dois grupos

(Tabela 2).

Tabela 2- Prevalência de disfunção tireoidiana e anticorpos antitireoidianos em pacientes com LES e controles

Alterações na tireoide	LES N= 79 (%)	Controles N= 159 (%)	Valor de p	OR (IC 95%)
Disfunção Tireoidiana	20 (25,3%)	15 (9,4%)	0,002	3,25 (1,56 - 6,78)
Hipotireoidismo	17 (21,5%)	11 (6,9%)	0,002	3,69 (1,63 - 8,33)
Hipotireoidismo Moderado/Intenso	11 (13,9%)	7 (4,4%)	0,018	3,51 (1,30 - 9,45)
Hipotireoidismo Leve	6 (7,6%)	4 (2,5%)	0,071	3,18 (0,87 - 11,63)
Hipertireoidismo	3 (3,8%)	4 (2,5%)	0,426	1,53 (0,33 - 7,01)
Hipertireoidismo Manifesto	0	2 (1,3%)	0,445	N/A
Hipertireoidismo Subclínico	3 (3,8%)	2 (1,3%)	0,206	3,10 (0,51 - 18,94)
Positividade para Anti-TPO e/ou Anti-Tg	9 (11,4%)	22 (13,8%)	0,747	0,80 (0,35 - 1,83)
Anti-TPO	7 (8,9%)	20 (12,6%)	0,526	0,66 (0,27 - 1,67)
Anti-Tg	7 (8,9%)	7 (4,4%)	0,140	20,11 (0,71 - 6,25)
Anti-TPO e Anti-Tg	5 (6,3%)	5 (3,1%)	0,206	2,08 (0,58 - 7,41)
Qualquer das alterações acima citadas	26 (32,9%)	31 (19,5%)	0,034	2,03 (1,10 - 3,73)

OR: Odds Ratios; IC: Intervalo de confiança; N/A: Não aplicável

Considerando apenas as pacientes do sexo feminino (n= 72), os resultados foram os mesmos relatados anteriormente para ambos os gêneros. Nenhum dos pacientes do sexo masculino dos dois grupos apresentou anticorpos antitireoidianos positivos.

Embora 45,5% (5/11) dos pacientes com hipotireoidismo do grupo controle apresentassem anticorpos antitireoidianos positivos e apenas 17,6% (3/17) no grupo com LES, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p= 0,12$). Quanto ao hipertireoidismo essa análise não foi feita, tendo em vista o pequeno número de pacientes com essa disfunção.

Considerando qualquer alteração da tireoide (hipotireoidismo, hipertireoidismo ou presença de anticorpos antitireoidianos), estas foram mais frequentes nos pacientes com LES do que entre aqueles do grupo controle (Tabela 2).

O tempo de diagnóstico do LES entre os pacientes com DT foi maior do que naqueles sem DT (Tabela 1) ($p= 0,036$). Por outro lado, essa associação não ocorreu quanto à presença de anticorpos antitireoidianos ($p= 0,341$) (Tabela 1).

A idade dos pacientes lúpicos com DT ($35,95 \pm 12,38$ anos) não foi diferente dos controles com DT ($35,67 \pm 8,96$ anos) ($p= 0,94$). O mesmo ocorreu quando comparamos a idade dos pacientes lúpicos com DAT ($34,22 \pm 8,93$ anos) com os controles com DAT ($32,82 \pm 10,08$ anos) ($p= 0,72$) e quando comparamos a idade de pacientes lúpicos com e sem DT ($p= 0,85$) ou DAT ($p= 0,73$).

Não encontramos relação entre os títulos do FAN (fraco, moderado ou alto) e DT ou DAT quando aplicamos a regressão logística (Tabela 3). Não houve associação entre positividade de Anti-DNA e hipertireoidismo ($p= 0,064$) (Tabela 4). Houve associação entre positividade para Anti-SM e hipotireoidismo leve ($p= 0,029$, $OR= 10,82$ (1,13 - 103,81)) (Tabela 5). e alguns autoanticorpos específicos do FAN (Anti-SS-A/Ro (Tabela 9), Anti-SS-B/La (Tabela 10) e Anti-RNP (Tabela 11)). Quanto aos exames FR, Anti-CCP e outros autoanticorpos específicos do FAN (Anti-Jo e Anti-Scl70) não foi possível fazer análises tendo em vista o pequeno número de pacientes com essas alterações.

Tabela 3- Análise do Título do FAN nos pacientes com LES com e sem DAT ou DT

Variáveis	DAT		Sem DAT		Valor de <i>p</i>	OR (IC 95%) ^a
	N	%	N	%		
Título do FAN						
Elevado	3	8,8	31	91,2		1
Moderado	5	15,2	28	84,8	0,43	1,84 (0,40-8.43)
Baixo	0	0	2	100	0,97	N/A

	DT		Sem DT		Valor de <i>p</i>	OR (IC 95%)
	N	%	N	%		
Título do FAN						
Elevado	11	32,4	23	67,6		1
Moderado	1	50	1	50	0,31	0,56 (0,19-1,69)
Baixo	7	21,2	26	78,8	0,61	2,09 (0,12-36,63)

^a Cálculo da *Odds Ratio* realizado por regressão logística.

Tabela 4- Análise da relação presença de Anti-DNA e alterações da tireoide

Alterações na tireoide	Anti-DNA (+)	Anti-DNA (-)	Valor de p	OR (IC 95%)
	N= 29 (%)	N= 42 (%)		
Disfunção Tireoidiana	7 (24,1%)	12 (28,6%)	0,887	0,79 (0,27 – 2,35)
Hipotireoidismo	4 (13,8%)	12 (28,6%)	0,240	0,40 (0,11 – 1,40)
Hipotireoidismo Moderado/Intenso	3 (10,3%)	8 (19,0%)	0,257	0,49 (0,12 – 2,03)
Hipotireoidismo Leve	1 (3,4%)	4 (9,5%)	0,315	0,34 (0,04 – 3,20)
Hipertireoidismo	3 (10,3%)	0 (0,0%)	0,064	N/A
Hipertireoidismo Manifesto	0 (0,0%)	0 (0,0%)	N/A	N/A
Hipertireoidismo Subclínico	3 (10,3%)	0 (0,0%)	0,064	N/A
Positividade para Anti-TPO e/ou Anti-Tg	4 (13,8%)	5 (11,9%)	0,544	1,18 (0,29 – 4,85)
Qualquer das alterações acima citadas	11 (37,9%)	14 (33,3%)	0,884	1,22 (0,45 - 3,28)

Tabela 5- Análise da relação presença de Anti-SM e alterações da tireoide

Alterações na tireoide	Anti-SM (+)	Anti-SM (-) N= 47 (%)	Valor de p	OR (IC 95%)
	N= 21 (%)			
Disfunção Tireoidiana	6 (28,6%)	13 (27,7%)	0,830	1,05 (0,33 – 3,28)
Hipotireoidismo	6 (28,6%)	10 (21,3%)	0,358	1,48 (0,46 – 4,80)
Hipotireoidismo Moderado/Intenso	2 (9,5%)	9 (19,1%)	0,269	0,44 (0,09 – 2,26)
Hipotireoidismo Leve	4 (19%)	1 (2,1%)	0,029	10,82 (1,13 – 103,81)
Hipertireoidismo	0 (0,0%)	3 (6,4%)	0,323	N/A
Hipertireoidismo Manifesto	0 (0,0%)	0 (0,0%)	N/A	N/A
Hipertireoidismo Subclínico	0 (0,0%)	3 (6,4%)	0,323	N/A
Positividade para Anti-TPO e/ou Anti-Tg	1 (4,8%)	7 (14,9%)	0,221	0,29 (0,03 – 2,48)
Qualquer das alterações acima citadas	7 (33,3%)	17 (36,2%)	0,961	0,88 (0,30 – 2,61)

Tabela 6- Análise da relação presença de ACA IgG/IgM e alterações da tireoide

Alterações na tireoide	ACA IgG/IgM (+)	ACA IgG/IgM (-)	Valor de p	OR (IC 95%)
	N= 8 (%)	N= 48 (%)		
Disfunção Tireoidiana	3 (37,5%)	11 (22,9%)	0,315	2,02 (0,41 – 9,81)
Hipotireoidismo	3 (37,5%)	9 (18,8%)	0,223	2,60 (0,52 – 12,93)
Hipotireoidismo Moderado/Intenso	2 (25,0%)	6 (12,5%)	0,320	2,33 (0,38 – 14,32)
Hipotireoidismo Leve	1 (12,5%)	3 (6,3%)	0,470	2,14 (0,19 – 23,60)
Hipertireoidismo	0 (0,0%)	2 (4,2%)	0,732	N/A
Hipertireoidismo Manifesto	0 (0,0%)	0 (0,0%)	N/A	N/A
Hipertireoidismo Subclínico	0 (0,0%)	2 (4,2%)	0,732	N/A
Positividade para Anti-TPO e/ou Anti-Tg	1 (12,5%)	4 (8,3%)	0,552	1,57 (0,15 – 16,18)
Qualquer das alterações acima citadas	4 (50,0%)	14 (29,2%)	0,220	2,43 (0,53 – 11,10)

Tabela 7- Análise da relação presença de ACA IgG e alterações da tireoide

Alterações na tireoide	ACA IgG (+)	ACA IgG (-)	Valor de p	OR (IC 95%)
	N= 2 (%)	N= 54 (%)		
Disfunção Tireoidiana	1 (50,0%)	13 (24,1%)	0,441	3,15 (0,18 – 54,04)
Hipotireoidismo	1 (50,0%)	11 (20,4%)	0,386	3,91 (0,23 – 67,57)
Hipotireoidismo Moderado/Intenso	1 (50,0%)	7 (13,0%)	0,267	6,71 (0,38 – 120,01)
Hipotireoidismo Leve	0 (0,0%)	4 (7,4%)	0,861	N/A
Hipertireoidismo	0 (0,0%)	2 (3,7%)	0,929	N/A
Hipertireoidismo Manifesto	0 (0,0%)	0 (0,0%)	N/A	N/A
Hipertireoidismo Subclínico	0 (0,0%)	2 (3,7%)	0,929	N/A
Positividade para Anti-TPO e/ou Anti-Tg	0 (0,0%)	5 (9,3%)	0,828	N/A
Qualquer das alterações acima citadas	1 (50,0%)	17 (31,5%)	0,543	2,18 (0,13 – 36,91)

Tabela 8- Análise da relação presença de ACA IgM e alterações da tireoide

Alterações na tireoide	ACA IgM (+)	ACA IgM (-)	Valor de p	OR (IC 95%)
	N= 7 (%)	N= 49 (%)		
Disfunção Tireoidiana	2 (28,6%)	12 (24,5%)	0,567	1,23 (0,21 – 7,20)
Hipotireoidismo	2 (28,6)	10 (20,4%)	0,469	1,56 (0,26 – 9,26)
Hipotireoidismo Moderado/Intenso	1 (14,3%)	7 (14,3%)	0,682	1,00 (0,10 – 9,61)
Hipotireoidismo Leve	1 (14,3%)	3 (6,1%)	0,423	2,56 (0,23 – 28,68)
Hipertireoidismo	0 (0,0%)	2 (4,1%)	0,764	N/A
Hipertireoidismo Manifesto	0 (0,0%)	0 (0,0%)	N/A	N/A
Hipertireoidismo Subclínico	0 (0,0%)	2 (4,1%)	0,764	N/A
Positividade para Anti-TPO e/ou Anti-Tg	1 (14,3%)	4 (8,2%)	0,501	1,87 (0,18 – 19,68)
Qualquer das alterações acima citadas	3 (42,9%)	15 (30,6%)	0,400	1,70 (0,34 – 8,55)

Tabela 9- Análise da relação presença de Anti-SSA/Ro e alterações da tireoide

Alterações na tireoide	Anti- SSA/Ro (+)	Anti- SSA/Ro (-)	Valor de p	OR (IC 95%)
	N= 38 (%)	N= 29 (%)		
Disfunção Tireoidiana	11 (28,9%)	8 (27,6%)	0,880	1,07 (0,36 – 3,13)
Hipotireoidismo	9 (23,7%)	7 (24,1%)	0,806	0,97 (0,31 – 3,03)
Hipotireoidismo Moderado/Intenso	6 (15,8%)	5 (17,2%)	0,565	0,90 (0,24 – 3,30)
Hipotireoidismo Leve	3 (7,9%)	2 (6,9%)	0,628	1,16 (0,18 – 7,42)
Hipertireoidismo	2 (5,3%)	1 (3,4%)	0,602	1,56 (0,13 – 18,04)
Hipertireoidismo Manifesto	0 (0,0%)	0 (0,0%)	N/A	N/A
Hipertireoidismo Subclínico	2 (5,3%)	1 (3,4%)	0,602	1,56 (0,13 – 18,04)
Positividade para Anti-TPO e/ou Anti-Tg	3 (7,9%)	5 (17,2%)	0,214	0,41 (0,09 – 1,89)
Qualquer das alterações acima citadas	13 (34,2%)	11 (37,9%)	0,954	0,85 (0,31 – 2,33)

Tabela 10- Análise da relação presença de Anti-SSB/La e alterações da tireoide

Alterações na tireoide	Anti-SSB/La (+) N= 9 (%)	Anti-SSB/La (-) N= 58 (%)	Valor de p	OR (IC 95%)
Disfunção Tireoidiana	2 (22,2%)	17 (29,3%)	0,501	0,69 (0,13 – 3,66)
Hipotireoidismo	2 (22,2%)	14 (24,1%)	0,634	0,90 (0,17 – 4,83)
Hipotireoidismo Moderado/Intenso	0 (0,0%)	11 (19,0%)	0,177	N/A
Hipotireoidismo Leve	2 (22,2%)	3 (5,2%)	0,130	5,24 (0,74 – 36,98)
Hipertireoidismo	0 (0,0%)	3 (5,2%)	0,644	N/A
Hipertireoidismo Manifesto	0 (0,0%)	0 (0,0%)	N/A	N/A
Hipertireoidismo Subclínico	0 (0,0%)	3 (5,2%)	0,644	N/A
Positividade para Anti-TPO e/ou Anti-Tg	1 (11,1%)	7 (12,1%)	0,706	0,91 (0,10 – 8,42)
Qualquer das alterações acima citadas	3 (33,3%)	21 (36,2%)	0,591	0,88 (0,20 – 3,89)

Tabela 11- Análise da relação presença de Anti-RNP e alterações da tireoide

Alterações na tireoide	Anti-RNP (+) N= 29 (%)	Anti-RNP (-) N= 37 (%)	Valor de p	OR (IC 95%)
Disfunção Tireoidiana	7 (24,1%)	11 (29,7%)	0,820	0,75 (0,25 – 2,27)
Hipotireoidismo	6 (20,7%)	9 (24,3%)	0,957	0,81 (0,25 – 2,62)
Hipotireoidismo Moderado/Intenso	2 (6,9%)	8 (21,6%)	0,093	0,27 (0,05 – 1,38)
Hipotireoidismo Leve	4 (13,8%)	1 (2,7%)	0,112	5,76 (0,61 – 54,65)
Hipertireoidismo	1 (3,4%)	2 (5,4%)	0,592	0,62 (0,05 – 7,25)
Hipertireoidismo Manifesto	0 (0,0%)	0 (0,0%)	N/A	N/A
Hipertireoidismo Subclínico	1 (3,4%)	2 (5,4%)	0,592	0,62 (0,05 – 7,25)
Positividade para Anti-TPO e/ou Anti-Tg	2 (6,9%)	5 (13,5%)	0,327	0,47 (0,08 – 2,64)
Qualquer das alterações acima citadas	9 (31,0%)	14 (37,8%)	0,752	0,74 (0,26 – 2,07)

Os pacientes com LES e eritema malar apresentaram uma menor chance de ter hipotireoidismo moderado/intenso ($p= 0,04$, OR= 0,19 (0,04 – 0,99)) (Tabela 12). Por outro lado, a prevalência de DT foi maior em pacientes lúpicos com lesão discoide do que naqueles sem essa lesão ($p= 0,02$, OR= 4,5 (1,29 - 15,74)) (Tabela 13).

Tabela 12- Análise da relação presença de Eritema Malar e alterações da tireoide

Alterações na tireoide	Eritema Malar (+) N= 38 (%)	Eritema Malar (-) N= 31 (%)	Valor de p	OR (IC 95%)
Disfunção Tireoidiana	6 (15,8%)	11 (35,5%)	0,108	0,34 (0,11 – 1,07)
Hipotireoidismo	4 (10,5%)	10 (32,3%)	0,053	0,25 (0,07 – 0,89)
Hipotireoidismo Moderado/Intenso	2 (5,3%)	7 (22,6%)	0,038	0,19 (0,04 – 1,00)
Hipotireoidismo Leve	2 (5,3%)	3 (9,7%)	0,403	0,52 (0,08 – 3,32)
Hipertireoidismo	2 (5,3%)	1 (3,2%)	0,577	1,67 (0,14 – 19,29)
Hipertireoidismo Manifesto	0 (0,0%)	0 (0,0%)	N/A	N/A
Hipertireoidismo Subclínico	2 (5,3%)	1 (3,2%)	0,577	1,67 (0,14 – 19,29)
Positividade para Anti-TPO e/ou Anti-Tg	5 (13,2%)	1 (3,2%)	0,153	4,54 (0,50 – 41,16)
Qualquer das alterações acima citadas	10 (26,3%)	11 (35,5%)	0,575	0,65 (0,23 – 1,82)

Tabela 13- Análise da relação presença de Lesão Discoide e alterações da tireoide

Alterações na tireoide	Lesão Discoide (+)	Lesão Discoide (-)	Valor de p	OR (IC 95%)
	N= 14 (%)	N= 55 (%)		
Disfunção Tireoidiana	7 (50,0%)	10 (18,2%)	0,020	4,5 (1,29 – 15,74)
Hipotireoidismo	5 (35,7%)	9 (16,4%)	0,111	2,84 (0,77 – 10,48)
Hipotireoidismo Moderado/Intenso	3 (21,4%)	6 (10,9%)	0,261	2,23 (0,48 – 10,31)
Hipotireoidismo Leve	2 (14,3%)	3 (5,5%)	0,266	2,89 (0,43 – 19,24)
Hipertireoidismo	2 (14,3%)	1 (1,8%)	0,102	9,00 (0,75 – 107,54)
Hipertireoidismo Manifesto	0 (0,0%)	0 (0,0%)	N/A	N/A
Hipertireoidismo Subclínico	2 (14,3%)	1 (1,8%)	0,102	9,00 (0,75 – 107,54)
Positividade para Anti-TPO e/ou Anti-Tg	2 (14,3%)	4 (7,3%)	0,352	2,12 (0,35 – 12,99)
Qualquer das alterações acima citadas	7 (50,0%)	14 (25,5%)	0,075	2,93 (0,87 – 9,83)

Na avaliação quanto à presença de fotossensibilidade (Tabela 14), úlceras orais (Tabela 15), artrite (Tabela 16), serosite/ pleurite/ pericardite (Tabela 17), distúrbio neurológico (Tabela 18), distúrbio hematológico (Tabela 19) e distúrbio imunológico (Tabela 20) nos pacientes com LES, nenhuma dessas manifestações se correlacionaram com um risco maior ou menor de apresentar alterações tireoidianas ($p > 0,05$).

Tabela 14- Análise da relação presença de Fotossensibilidade e alterações da tireoide

Alterações na tireoide	Fotossen- sibilidade (+)	Fotossen- sibilidade (-)	Valor de p	OR (IC 95%)
	N= 42 (%)	N= 27 (%)		
Disfunção Tireoidiana	7 (16,7)	10 (37,0%)	0,103	0,34 (0,11 – 1,05)
Hipotireoidismo	6 (14,3%)	8 (29,6%)	0,215	0,40 (0,12 – 1,31)
Hipotireoidismo Moderado/Intenso	3 (7,1%)	6 (22,2%)	0,075	0,27 (0,06 – 1,19)
Hipotireoidismo Leve	3 (7,1%)	2 (7,4%)	0,655	0,96 (0,15 – 6,17)
Hipertireoidismo	1 (2,4%)	2 (7,4%)	0,337	0,30 (0,03 – 3,54)
Hipertireoidismo Manifesto	0 (0,0%)	0 (0,0%)	N/A	N/A
Hipertireoidismo Subclínico	1 (2,4%)	2 (7,4%)	0,337	0,30 (0,03 – 3,54)
Positividade para Anti-TPO e/ou Anti-Tg	4 (9,5%)	2 (7,4%)	0,563	1,32 (0,22 – 7,73)
Qualquer das alterações acima citadas	10 (23,8%)	11 (40,7%)	0,221	0,45 (0,16 – 1,29)

Tabela 15- Análise da relação presença de Úlceras orais e alterações da tireoide

Alterações na tireoide	Úlceras orais (+) N= 9 (%)	Úlceras orais (-) N= 60 (%)	Valor de p	OR (IC 95%)
Disfunção Tireoidiana	1 (11,1%)	16 (26,7%)	0,291	0,34 (0,04 – 2,97)
Hipotireoidismo	1 (11,1%)	13 (21,7%)	0,413	0,45 (0,05 – 3,95)
Hipotireoidismo Moderado/Intenso	0 (0,0%)	9 (15,0%)	0,261	N/A
Hipotireoidismo Leve	1 (11,1%)	4 (6,7%)	0,514	1,75 (0,17 – 17,69)
Hipertireoidismo	0 (0,0%)	3 (5,0%)	0,653	N/A
Hipertireoidismo Manifesto	0 (0,0%)	0 (0,0%)	N/A	N/A
Hipertireoidismo Subclínico	0 (0,0%)	3 (5,0%)	0,653	N/A
Positividade para Anti-TPO e/ou Anti-Tg	1 (11,1%)	5 (8,3%)	0,582	1,37 (0,14 – 13,33)
Qualquer das alterações acima citadas	2 (22,2%)	19 (31,7%)	0,442	0,62 (0,12 – 3,25)

Tabela 16- Análise da relação presença de Artrite e alterações da tireoide

Alterações na tireoide	Artrite (+) N= 50 (%)	Artrite (-) N= 19 (%)	Valor de p	OR (IC 95%)
Disfunção Tireoidiana	12 (24,0%)	5 (26,3%)	0,535	0,88 (0,26 – 2,96)
Hipotireoidismo	10 (20,0%)	4 (21,1%)	0,582	0,94 (0,25 – 3,45)
Hipotireoidismo Moderado/Intenso	7 (14,0%)	2 (10,5%)	0,526	1,38 (0,26 – 7,34)
Hipotireoidismo Leve	3 (6,0%)	2 (10,5%)	0,422	0,54 (0,08 – 3,53)
Hipertireoidismo	2 (4,0%)	1 (5,3%)	0,626	0,75 (0,06 – 8,79)
Hipertireoidismo Manifesto	0 (0,0%)	0 (0,0%)	N/A	N/A
Hipertireoidismo Subclínico	2 (4,0%)	1 (5,3%)	0,626	0,75 (0,06 – 8,79)
Positividade para Anti-TPO e/ou Anti-Tg	5 (10,0%)	1 (5,3%)	0,468	2,00 (0,22 – 18,33)
Qualquer das alterações acima citadas	15 (30,0%)	6 (31,6%)	0,868	0,93 (0,30 – 2,91)

Tabela 17- Análise da relação presença de Serosite/pleurite/pericardite e alterações da tireoide

Alterações na tireoide	Serosite/ pleurite/ pericardite (+) N= 9 (%)	Serosite/ pleurite/ pericardite (-) N= 60 (%)	Valor de p	OR (IC 95%)
Disfunção Tireoidiana	3 (33,3%)	14 (23,3%)	0,388	1,64 (0,36 – 7,43)
Hipotireoidismo	3 (33,3%)	11 (18,3%)	0,261	2,23 (0,48 – 10,31)
Hipotireoidismo Moderado/Intenso	1 (11,1%)	8 (13,3%)	0,667	0,81 (0,09 – 7,39)
Hipotireoidismo Leve	2 (22,2%)	3 (5,0%)	0,123	5,43 (0,77 – 38,30)
Hipertireoidismo	0 (0,0%)	3 (5,0%)	0,653	N/A
Hipertireoidismo Manifesto	0 (0,0%)	0 (0,0%)	N/A	N/A
Hipertireoidismo Subclínico	0 (0,0%)	3 (5,0%)	0,653	N/A
Positividade para Anti-TPO e/ou Anti-Tg	1 (11,1%)	5 (8,3%)	0,582	1,37 (0,14 – 13,33)
Qualquer das alterações acima citadas	4 (44,4%)	17 (28,3%)	0,270	2,02 (0,48 – 8,45)

Tabela 18- Análise da relação presença de Distúrbio neurológico e alterações da tireoide

Alterações na tireoide	Distúrbio neurológico (+)	Distúrbio neurológico (-)	Valor de p	OR (IC 95%)
	N= 8 (%)	N= 61 (%)		
Disfunção Tireoidiana	2 (25,0%)	15 (24,6%)	0,638	1,02 (0,19 – 5,61)
Hipotireoidismo	1 (12,5%)	13 (21,3%)	0,485	0,53 (0,06 – 4,68)
Hipotireoidismo Moderado/Intenso	1 (12,5%)	8 (13,1%)	0,694	0,95 (0,10 – 8,74)
Hipotireoidismo Leve	0 (0,0%)	5 (8,2%)	0,529	N/A
Hipertireoidismo	1 (12,5%)	2 (3,3%)	0,313	4,21 (0,34 – 52,65)
Hipertireoidismo Manifesto	0 (0,0%)	0 (0,0%)	N/A	N/A
Hipertireoidismo Subclínico	1 (12,5%)	2 (3,3%)	0,313	4,21 (0,34 – 52,65)
Positividade para Anti-TPO e/ou Anti-Tg	0 (0,0%)	6 (9,8%)	0,463	N/A
Qualquer das alterações acima citadas	2 (25,0%)	19 (31,1%)	0,538	0,74 (0,14 – 3,99)

Tabela 19- Análise da relação presença de Distúrbio hematológico e alterações da tireoide

Alterações na tireoide	Distúrbio hematológico (+)	Distúrbio hematológico (-)	Valor de p	OR (IC 95%)
	N= 27 (%)	N= 42 (%)		
Disfunção Tireoidiana	7 (25,9%)	10 (23,8%)	0,931	1,12 (0,37 – 3,42)
Hipotireoidismo	6 (22,2%)	8 (19,0%)	0,989	1,21 (0,37 – 3,99)
Hipotireoidismo Moderado/Intenso	3 (11,1%)	6 (14,3%)	0,502	0,75 (0,17 – 3,29)
Hipotireoidismo Leve	3 (11,1%)	2 (4,8%)	0,297	2,50 (0,39 – 16,05)
Hipertireoidismo	1 (3,7%)	2 (4,8%)	0,663	0,77 (0,07 – 8,92)
Hipertireoidismo Manifesto	0 (0,0%)	0 (0,0%)	N/A	N/A
Hipertireoidismo Subclínico	1 (3,7%)	2 (4,8%)	0,663	0,77 (0,07 – 8,92)
Positividade para Anti-TPO e/ou Anti-Tg	1 (3,7%)	5 (11,9%)	0,235	0,28 (0,03 – 2,58)
Qualquer das alterações acima citadas	8 (29,6%)	13 (31,0%)	0,880	0,94 (0,33 – 2,69)

Tabela 20- Análise da relação presença de Distúrbio imunológico e alterações da tireoide

Alterações na tireoide	Distúrbio imunológico (+)	Distúrbio imunológico (-)	Valor de p	OR (IC 95%)
	N= 44 (%)	N= 35 (%)		
Disfunção Tireoidiana	13 (29,5%)	7 (20,0%)	0,478	1,68 (0,59 – 4,80)
Hipotireoidismo	10 (22,7%)	7 (20,0%)	0,986	1,18 (0,40 – 3,49)
Hipotireoidismo Moderado/Intenso	6 (13,6%)	5 (14,3%)	0,592	0,95 (0,26 – 3,41)
Hipotireoidismo Leve	4 (9,1%)	2 (5,7%)	0,453	1,65 (0,28 – 9,58)
Hipertireoidismo	3 (6,8%)	0 (0,0%)	0,167	N/A
Hipertireoidismo Manifesto	0 (0,0%)	0 (0,0%)	N/A	N/A
Hipertireoidismo Subclínico	3 (6,8%)	0 (0,0%)	0,167	N/A
Positividade para Anti-TPO e/ou Anti-Tg	3 (6,8%)	6 (17,1%)	0,141	0,35 (0,08 – 1,53)
Qualquer das alterações acima citadas	15 (34,1%)	11 (31,4%)	0,993	1,13 (0,44 – 2,91)

Nefrite lúpica foi encontrada em 28 (35,4%) dos pacientes com LES e em 80% dos pacientes com algum grau de envolvimento renal. Os pacientes com nefrite lúpica apresentaram prevalência de hipotireoidismo moderado/intenso maior do que aqueles sem esse diagnóstico ($p= 0,041$, $OR= 3,92$ (1,03 - 14,84)) (Tabela 21). Ao

retirar da análise os pacientes com envolvimento renal sem confirmação de nefrite lúpica à biópsia renal, encontramos um resultado ainda mais significativo ($p= 0,015$, $OR= 7,00$ (1,34 – 36,69)) (Tabela 22). Quanto à presença de outras alterações tireoidianas, não houve diferença entre aqueles com e sem nefrite lúpica.

Tabela 21- Análise da relação presença de Nefrite Lúpica e alterações da tireoide

Alterações na tireoide	Nefrite Lúpica (+) N= 28 (%)	Nefrite Lúpica (-) N= 51 (%)	Valor de p	OR (IC 95%)
Disfunção Tireoidiana	9 (32,1%)	11 (21,6%)	0,445	1,72 (0,61 – 4,86)
Hipotireoidismo	8 (28,6%)	9 (17,6%)	0,399	1,87 (0,63 – 5,56)
Hipotireoidismo Moderado/Intenso	7 (25,0%)	4 (7,8%)	0,041	3,92 (1,03 – 14,84)
Hipotireoidismo Leve	1 (3,6%)	5 (9,8%)	0,301	0,34 (0,04 – 3,07)
Hipertireoidismo	1 (3,6%)	2 (3,9%)	0,715	0,91 (0,08 – 10,47)
Hipertireoidismo Manifesto	0 (0,0%)	0 (0,0%)	N/A	N/A
Hipertireoidismo Subclínico	1 (3,6%)	2 (3,9%)	0,715	0,91 (0,08 – 10,47)
Positividade para Anti-TPO e/ou Anti-Tg	3 (10,7%)	6 (11,8%)	0,601	0,90 (0,21 – 3,91)
Qualquer das alterações acima citadas	10 (35,7%)	16 (31,4%)	0,887	1,21 (0,46 – 3,22)

Tabela 22- Análise da relação presença de Nefrite Lúpica (excluídos pacientes com envolvimento renal sem biópsia) e alterações da tireoide

Alterações na tireoide	Nefrite Lúpica (+) N= 28 (%)	Envolve- mento Renal (-) N= 44 (%)	Valor de p	OR (IC 95%)
Disfunção Tireoidiana	9 (32,1%)	9 (20,5%)	0,402	1,84 (0,63 – 5,42)
Hipotireoidismo	8 (28,6%)	7 (15,9%)	0,321	2,11 (0,69 – 6,68)
Hipotireoidismo Moderado/Intenso	7 (25,0%)	2 (4,5%)	0,015	7,0 (1,34 – 36,69)
Hipotireoidismo Leve	1 (3,6%)	5 (11,4%)	0,240	0,29 (0,03 – 2,61)
Hipertireoidismo	1 (3,6%)	2 (4,5%)	0,666	0,78 (0,07 – 9,00)
Hipertireoidismo Manifesto	0 (0,0%)	0 (0,0%)	N/A	N/A
Hipertireoidismo Subclínico	1 (3,6%)	2 (4,5%)	0,666	0,78 (0,07 – 9,00)
Positividade para Anti-TPO e/ou Anti-Tg	3 (10,7%)	4 (9,1%)	0,561	1,20 (0,25 – 5,81)
Qualquer das alterações acima citadas	10 (35,7%)	12 (27,3%)	0,620	1,48 (0,53 – 4,10)

Entre os pacientes com LES, 69 (87,3%) estavam em uso de glicocorticoide (Prednisona/ Prednisolona) no momento da coleta dos dados, sendo a dose média equivalente 17,25 mg/dia (dose mínima 2,5 mg/dia e dose máxima 60 mg/dia). Não houve diferença na prevalência de DT ($p= 0,51$) e DAT ($p= 0,68$) entre pacientes lúpicos em uso ou não de corticosteroide.

Quanto à atividade da doença LES, na época da avaliação da função tireoidiana, 24 pacientes (36,4%) tinham LES inativo, 21 (31,8%) tinham atividade leve, 17 (25,8%) tinham atividade moderada e 4 (6,1%) tinham atividade alta. Treze pacientes não tiveram a atividade avaliada por motivos diversos. A média de SLEDAI na população em estudo foi de $3,79 \pm 4,01$, com faixa de 0 a 16. Nos

pacientes com função tireoidiana normal, a média foi $3,86 \pm 4,02$ e nos pacientes com função alterada $3,56 \pm 4,13$ ($p= 0,80$). A média do SLEDAI em pacientes com DAT foi $3,20 \pm 1,09$ e em pacientes sem DAT foi $3,84 \pm 4,17$ ($p= 0,80$). Também não houve diferença entre a prevalência de DAT ($p= 0,14$) e DT ($p= 0,26$) quando comparamos pacientes com LES e SLEDAI ≥ 6 e SLEDAI < 6 .

6. DISCUSSÃO

A positividade de anticorpos contra a tireoide em pacientes com LES vem sendo descrita desde 1961 (HIJMANS et al., 1961) e desde então pesquisadores têm investigado a associação das duas doenças. Como dito anteriormente, essa prevalência é muito variável na literatura, o que provavelmente é explicada pelos diferentes desenhos de estudo, metodologias empregadas, variedade geográfica, uso de drogas imunossupressoras, ingestão de iodo e diferença de gênero.

A associação entre LES e doença autoimune da tireoide já foi citada em diversos estudos com resultados variáveis (MILLER et al., 1987; SRAM et al., 1994; KAUSMAN; ISENBERG, 1995; SCOFIELD, 1996; PYNE; ISENBERG, 2002; APPENZELLER et al., 2009; ANTONELLI et al., 2010; KUMAR et al., 2012). No trabalho de Antonelli et al. (2010), realizado com 213 pacientes lúpicos e 426 controles, tanto disfunção tireoidiana quanto Anti-TPO foram mais frequentes em pacientes com LES do sexo feminino, com um risco relativo para hipotireoidismo subclínico de 4,5 e para presença de Anti-TPO de 2,6 (ANTONELLI et al., 2010). Contrariamente, outro estudo com 524 pacientes lúpicos demonstrou que a prevalência de doenças autoimunes da tireoide não diferiu significativamente entre pacientes com LES e o grupo controle, apesar da prevalência de hipotireoidismo subclínico e anticorpos antitireoidianos em pacientes assintomáticos ter sido significativamente aumentado em pacientes com LES (APPENZELLER et al., 2009).

Ao contrário da maioria (VIGGIANO et al., 2008; LAZÚROVÁ et al., 2009; ANTONELLI et al., 2010; KUMAR et al., 2012), o presente estudo não encontrou associação entre anticorpos antitireoidianos e LES, concordando com Mader et al. (2007). Appenzeller et al. (2009) também não encontraram diferença entre a prevalência de DAT nos pacientes com LES comparado ao grupo controle, no entanto os autores consideraram como DAT a presença de disfunção tireoidiana (hipotireoidismo e hipertireoidismo) e não a positividade de autoanticorpos como foi feito em nosso estudo. Kakehasi et al. (2006) não encontraram nenhum paciente com LES do sexo masculino com anticorpos antitireoidianos positivos, embora houvesse apenas seis pacientes homens. Este resultado foi concordante com nosso estudo.

Diversos trabalhos também têm mostrado uma maior prevalência de disfunção da tireoide, em especial o hipotireoidismo, na população com LES

(MILLER et al., 1987; PYNE; ISENBERG, 2002; VIGGIANO et al., 2008; ANTONELLI et al., 2010; KUMAR et al., 2012). Em geral, a alta frequência de anticorpos antitireoidianos está associada a alguma DT (PYNE; ISENBERG, 2002; PARENTE COSTA et al., 2009). Da mesma forma nosso estudo mostrou uma maior prevalência de hipotireoidismo moderado/intenso nos portadores de LES. Diferente do presente estudo, Viggiano et al. (2008) encontraram mais hipotireoidismo associado à presença de anticorpos nos pacientes com LES do que nos controles. Já a somatória de todas as alterações tireoidianas foi significativamente maior no grupo LES, concordando com o presente estudo.

Não conseguimos encontrar explicação para o fato dos pacientes com LES apresentarem uma maior prevalência de DT e não de DAT. Uma possibilidade é que os pacientes com LES e DAT apresentariam a imunidade celular contra a tireoide sem os marcadores imunológicos (Anti-TPO e Anti-Tg) presentes na circulação. Nesses casos poderia ter sido interessante a realização de ultrassom da tireoide com *Doppler* e até mesmo a punção biópsia com agulha fina à procura de alterações sugestivas de DAT.

Existem poucas informações sobre a relação entre tempo de diagnóstico do LES e presença de doenças tireoidianas. Nesse estudo encontramos uma relação positiva entre a variável tempo de diagnóstico de LES e DT, mas não em relação à presença de DAT. Tsai et al. (1993) também encontraram que a duração média do LES foi maior naqueles pacientes com doenças tireoidianas ($p < 0,05$), já Kumar et al. (2012) não encontraram essa associação ($p = 0,97$). Portanto, mais estudos são necessários para esclarecer esta questão.

Ainda que vários estudos tenham demonstrado aumento da prevalência de doença tireoidiana com o envelhecimento (VIANNA et al., 1991; VANDERPUMP et al., 1995; FRANCO et al., 2014) em um outro estudo de nosso grupo não encontramos uma frequência maior de doenças tireoidianas quando comparamos um grupo de idosos com seus filhos (MENDONÇA; JORGE, 2002). No presente estudo também não encontramos diferença na idade entre aqueles pacientes com e sem DAT ou DT.

Estudos relatam a positividade do FAN em maior frequência nos pacientes com DAT quando comparado ao grupo controle, mas o significado clínico desta positividade ainda é incerto (LAZÚROVÁ et al., 2009). Fatemi e Kermani (2015)

referem que pacientes com DAT frequentemente apresentam FAN positivo em baixos títulos sem evolução para LES. Nossos dados não mostram relação entre os títulos do FAN e DAT ou DT. Alguns estudos encontraram positividade de FAN em baixos títulos nos pacientes com DAT, porém, grande parte desses pacientes tinha outra doença autoimune associada à DAT (FIDUCIA et al., 2007; SEGNI et al., 2014).

Lazúrová et al. (2009) investigaram, em pacientes com DAT/DT, a presença de outros anticorpos não-órgão específicos como Anti-Ro/SSA, Anti-La/SSB, Anti-RNP, Anti-DNA, FR e ACA, e não encontraram diferença significativa com os controles. Em outro estudo realizado por Ong e Choy (2015), 189 pacientes com LES foram investigados quanto a presença de DAT, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB e ACA. Dentre os pacientes com DAT, 58.3% foram positivos para anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB, enquanto naqueles sem DAT, apenas 37,9%, embora não tenha tido significância estatística ($p=0,22$). Houve uma associação positiva entre DAT e anti-Ro/SSA e/ou anti-La/SSB, contudo estes pacientes não manifestaram sintomas ou sinais clínicos de síndrome de Sjogren's secundária. Em nosso estudo, encontramos significância entre Anti-SM e hipotireoidismo leve. A associação entre Anti-DNA e hipertireoidismo não foi possível ser demonstrada, provavelmente porque o número de pacientes com hipertireoidismo era pequeno. Não encontramos outros estudos que estabeleceram uma associação entre esses anticorpos e disfunções tireoidianas ou DAT.

Embora existam evidências de que a presença de FR possa interferir na avaliação dos anticorpos antitireoidianos (DESPRÉS; GRANT, 1998; GEORGES et al., 2011; RAMOS-LEVÍ et al., 2013), nenhum dos nossos pacientes tiveram positividade para FR.

Franco et al. (2014) encontraram associação entre positividade de Anti-CCP e hipotireoidismo em pacientes com LES, no entanto, em nosso estudo, apenas um paciente com LES apresentou positividade para Anti-CCP, não sendo portanto possível analisar essa relação.

Alguns autores já relataram prevalência de anticorpos anticardiolipinas em 12 a 21% dos pacientes com doenças tireoidianas, associado ou não à síndrome do anticorpo fosfolípide (APS) (OSUNDEKO; HASINSKI; ROSE, 2001; TEKTONIDOU et al., 2004; ONG; CHOY, 2015). Petri et al. (1991b) e Díez et al. (1993) não

encontraram essa associação. Ong e Choy (2015) determinaram a prevalência de DAT em portadores de LES com e sem ACA e, como em nosso estudo, não encontraram diferença significativa.

Nesse estudo, identificamos que pacientes com eritema malar têm menor chance de apresentar hipotireoidismo moderado/intenso e que lesão discoide é mais prevalente em pacientes com qualquer alteração tireoidiana e presença de DT. No entanto, não encontramos outras publicações que tenham avaliado estas associações. Portanto, é necessária mais investigação sobre o assunto.

É relatada alta prevalência de hipotireoidismo subclínico em pacientes com redução da taxa de filtração glomerular (LO et al., 2005; TARGHER et al., 2009). Além disso, Gao et al. (2011) encontraram elevada prevalência de hipotireoidismo subclínico em pacientes com nefrite lúpica. Encontramos uma prevalência maior de hipotireoidismo moderado/intenso nos pacientes com nefrite lúpica comprovada por biópsia.

Embora o uso de glicocorticoides possa interferir com os resultados das dosagens dos anticorpos antitireoidianos, como Parente Costa et al. (2009) não encontramos diferença entre a prevalência de DAT nos pacientes com LES com e sem uso de glicocorticoide.

Não encontramos relação entre atividade do LES e DAT/DT em concordância com Mader et al. (2007), que avaliaram a associação entre atividade do LES e positividade de anticorpos antitireoidianos e Kakehasi et al. (2006) que estudaram a associação entre atividade do LES e DT.

A elevada frequência de DAT entre os pacientes do grupo controle ocorreu também em outros trabalhos desenvolvidos pelo nosso grupo, falando a favor de uma alta prevalência desta doença em nossa região (FEIBELMANN et al., 2007; RODRIGUES; GONÇALVES; JORGE, 2008; GONÇALVES et al., 2009; SANTOS et al., 2010; FREITAS et al., 2015). Sendo assim, se isto for confirmado por estudos dirigidos especificamente para a população geral, acreditamos que a investigação de DAT em nosso meio deva ser feita em todos os adultos com uma periodicidade a ser determinada.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Hipotireoidismo é uma disfunção tireoidiana frequente em pacientes com LES, sendo que quanto maior o tempo de diagnóstico do LES, maior a possibilidade da presença de alterações tireoidianas. Por outro lado, a prevalência de anticorpos antitireoidianos foi elevada tanto em pacientes com LES, como naqueles do grupo controle, o que sugere a necessidade de um rastreamento em pessoas com as características deste estudo (adultos com predomínio do sexo feminino). Pacientes lúpicos com positividade para Anti-SM têm maior chance de apresentar hipotireoidismo leve, enquanto portadores de eritema malar têm menor chance de apresentar hipotireoidismo moderado/intenso. Por outro lado, pacientes com nefrite lúpica apresentaram uma maior prevalência de hipotireoidismo moderado/intenso, enquanto que aqueles com lesão discoide tiveram maior prevalência de disfunção tireoidiana. Outros aspectos clínicos ou laboratoriais como uso de corticosteroides, atividade do LES, positividade nos exames ACA (IgG e IgM), FAN e autoanticorpos específicos do FAN (Anti-DNA, Anti-SS-A/Ro, Anti-SS-B/La, Anti-RNP) não parecem estar associados com DAT ou DT.

REFERÊNCIAS

- AGHINI LOMBARDI, F.; FIORE, E.; TONACCHERA, M.; ANTONANGELI, L.; RAGO, T.; FRIGERI, M.; PROVENZALE, A. M.; MONTANELLI, L.; GRASSO, L.; PINCHERA, A.; VITTI, P. The Effect of Voluntary Iodine Prophylaxis in a Small Rural Community: The Pescopagano Survey 15 Years Later. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Chevy Chase, v. 98, n. 3, p. 1031–1039, mar. 2013.
- AL SALEH, J.; EL SAYED, M.; JASSIM, V.; MOHAMMED, N.; KHAN, N. Hypothyroidism Determines the Clinical and Immunological Manifestations of Arabs with Lupus. **Lupus**, London, v. 17, n. 3, p. 215–220, mar. 2008.
- ANDERSEN, S. L.; OLSEN, J.; WU, C. S.; LAURBERG, P. Smoking Reduces the Risk of Hypothyroidism and Increases the Risk of Hyperthyroidism: Evidence from 450,842 Mothers Giving Birth in Denmark. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 80, n. 2, p. 307–314, fev. 2014.
- ANDRADE, V. A.; GROSS, J. L.; MAIA, A. L. Tratamento do hipertireoidismo da Doença de Graves. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 45, n. 6, p. 609–618, dez. 2001.
- ANTONELLI, A.; FALLAHI, P.; MOSCA, M.; FERRARI, S. M.; RUFFILLI, I.; CORTI, A.; PANICUCCI, E.; NERI, R.; BOMBARDIERI, S. Prevalence of Thyroid Dysfunctions in Systemic Lupus Erythematosus. **Metabolism: Clinical and Experimental**, Philadelphia, v. 59, n. 6, p. 896–900, jun. 2010.
- ANTONELLI, A.; FERRARI, S. M.; CORRADO, A.; DI DOMENICANTONIO, A.; FALLAHI, P. Autoimmune Thyroid Disorders. **Autoimmunity Reviews**, Amsterdam, v. 14, n. 2, p. 174–180, fev. 2015.
- ANVISA. ANDVS. **Resolução RDC nº 32, de 25 de fevereiro de 2003**, Brasil. 26 maio 2003.
- APPENZELLER, S.; PALLONE, A. T.; NATALIN, R. A.; COSTALLAT, L. T. L. Prevalence of Thyroid Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus. **Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases**, Philadelphia, v. 15, n. 3, p. 117–119, abr. 2009.
- ASANUMA, Y.; OESER, A.; SHINTANI, A. K.; TURNER, E.; OLSEN, N.; FAZIO, S.; LINTON, M. F.; RAGGI, P.; STEIN, C. M. Premature Coronary-Artery Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 349, n. 25, p. 2407–2415, 18 dez. 2003.

BAER, R. L.; HARBER, L. C. Photobiology of Lupus Erythematosus. **Archives of Dermatology**, Chicago, v. 92, n. 2, p. 124–128, ago. 1965.

BARBHAIYA, M.; COSTENBADER, K. H. Ultraviolet Radiation and Systemic Lupus Erythematosus. **Lupus**, London, v. 23, n. 6, p. 588–595, maio 2014.

BAZZICHI, L.; ROSSI, A.; ZIRAFÀ, C.; MONZANI, F.; TOGNINI, S.; DARDANO, A.; SANTINI, F.; TONACCHERA, M.; DE SERVI, M.; GIACOMELLI, C.; DE FEO, F.; DOVERI, M.; MASSIMETTI, G.; BOMBARDIERI, S. Thyroid Autoimmunity May Represent a Predisposition for the Development of Fibromyalgia? **Rheumatology International**, Berlin, v. 32, n. 2, p. 335–341, fev. 2012.

BENITO-GARCIA E.; SCHUR, P. H.; LAHITA, R.; AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY AD HOC COMMITTEE ON IMMUNOLOGIC TESTING GUIDELINES. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-Sm and anti-RNP antibody tests. **Arthritis and Rheumatism**, Hoboken, v. 51, n. 6, p. 1030–1044, 15 dez. 2004.

BELIN, R. M.; ASTOR, B. C.; POWE, N. R.; LADENSON, P. W. Smoke Exposure Is Associated with a Lower Prevalence of Serum Thyroid Autoantibodies and Thyrotropin Concentration Elevation and a Higher Prevalence of Mild Thyrotropin Concentration Suppression in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Chevy Chase, v. 89, n. 12, p. 6077–6086, dez. 2004.

BERNATSKY, S.; BOIVIN, J.-F.; JOSEPH, L.; MANZI, S.; GINZLER, E.; GLADMAN, D. D.; UROWITZ, M.; FORTIN, P. R.; PETRI, M.; BARR, S.; GORDON, C.; BAE, S.-C.; ISENBERG, D.; ZOMA, A.; ARANOW, C.; DOOLEY, M.-A.; NIVED, O.; STURFELT, G.; STEINSSON, K.; ALARCÓN, G.; SENÉCAL, J.-L.; ZUMMER, M.; HANLY, J.; ENSWORTH, S.; POPE, J.; EDWORTHY, S.; RAHMAN, A.; SIBLEY, J.; EL-GABALAWY, H.; MCCARTHY, T.; ST PIERRE, Y.; CLARKE, A.; RAMSEY-GOLDMAN, R. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis and Rheumatism**, Hoboken, v. 54, n. 8, p. 2550–2557, ago. 2006.

BJORO, T.; HOLMEN, J.; KRÜGER, O.; MIDTHJELL, K.; HUNSTAD, K.; SCHREINER, T.; SANDNES, L.; BROCHMANN, H. Prevalence of Thyroid Disease, Thyroid Dysfunction and Thyroid Peroxidase Antibodies in a Large, Unselected Population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). **European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies**, Bristol, v. 143, n. 5, p. 639–647, nov. 2000.

BOMBARDIER, C.; GLADMAN, D. D.; UROWITZ, M. B.; CARON, D.; CHANG, C. H. Derivation of the SLEDAI. A Disease Activity Index for Lupus Patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. **Arthritis and Rheumatism**, Hoboken, v. 35, n. 6, p. 630–640, jun. 1992.

BORBA, E. F.; LATORRE, L. C.; BRENOL, J. C. T.; KAYSER, C.; SILVA, N. A.; ZIMMERMANN, A. F.; PÁDUA, P. M.; COSTALLAT, L. T. L.; BONFÁ, E.; SATO, E. I. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Rev Bras Reumatol**, São Paulo, v. 48, n.4, p. 196-207, jul/ago, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção à Saúde. **Lei Federal 6150 de 03 de dezembro de 1974**. Dispõe sobre a obrigatoriedade da iodação do sal, destinado ao consumo humano, seu controle pelos órgãos sanitários e dá outras providências. 12 mar. 1974.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção à Saúde. Publicado em 2007. **Manual Técnico e Operacional do Pró-Iodo**: Programa Nacional para a Prevenção e Controle dos Distúrbios por Deficiência de Iodo, 2007. Disponível em: <http://www.unicef.org/brazil/pt/iodo_manual.pdf>. Acesso em: 23 out. 2015.

CARDIA, M. S.; KNOBEL, M.; LIMA, N.; GIANELLA-NETTO, M. L. C. C.; CAVALIERE, H.; MEDEIROS-NETO, G. Comparação entre diferentes métodos para avaliar a presença de auto-anticorpos dirigidos ao receptor de TSH em pacientes com moléstia de Graves-Basedow. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 45, n. 6, p. 563–569, dez. 2001.

CARLÉ, A.; BÜLOW PEDERSEN, I.; KNUDSEN, N.; PERRILD, H.; OVESEN, L.; BANKE RASMUSSEN, L.; JØRGENSEN, T.; LAURBERG, P. Smoking Cessation Is Followed by a Sharp but Transient Rise in the Incidence of Overt Autoimmune Hypothyroidism - a Population-Based, Case-Control Study. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 77, n. 5, p. 764–772, nov. 2012.

CARNEIRO, J. R.; SATO, E. I. Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial of Methotrexate in Systemic Lupus Erythematosus. **The Journal of Rheumatology**, Toronto, v. 26, n. 6, p. 1275–1279, jun. 1999.

CERVERA, R.; KHAMASHTA, M. A.; HUGHES, G. R. V. The Euro-Lupus Project: Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus in Europe. **Lupus**, London, v. 18, n. 10, p. 869–874, set. 2009.

COELHO, A. V. C.; MOURA, R. R.; CAVALCANTI, C. a. J.; GUIMARÃES, R. L.; SANDRIN-GARCIA, P.; CROVELLA, S.; BRANDÃO, L. a. C. A Rapid Screening of Ancestry for Genetic Association Studies in an Admixed Population from Pernambuco, Brazil. **Genetics and molecular research: GMR**, Ribeirão Preto, v. 14, n. 1, p. 2876–2884, 2015.

COOPER, G. S.; PARKS, C. G. Occupational and Environmental Exposures as Risk Factors for Systemic Lupus Erythematosus. **Current Rheumatology Reports**, Philadelphia, v. 6, n. 5, p. 367–374, out. 2004.

DAYAN, C. M.; DANIELS, G. H. Chronic Autoimmune Thyroiditis. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 335, n. 2, p. 99–107, 11 jul. 1996.

D'CRUZ, D. P.; KHAMASHTA, M. A.; HUGHES, G. R. V. Systemic Lupus Erythematosus. **Lancet (London, England)**, London, v. 369, n. 9561, p. 587–596, 17 fev. 2007.

DESAILLOUD, R.; HOBER, D. Viruses and Thyroiditis: An Update. **Virology Journal**, London, v. 6, p. 5, 2009.

DESPRÉS, N.; GRANT, A. M. Antibody Interference in Thyroid Assays: A Potential for Clinical Misinformation. **Clinical Chemistry**, Washington, v. 44, n. 3, p. 440–454, mar. 1998.

DESTEFANI, S. A.; CORRENTE, J. E.; PAIVA, S. a. R.; MAZETO, G. M. F. S. Prevalence of Iodine Intake Inadequacy in Elderly Brazilian Women. A Cross-Sectional Study. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, Paris, v. 19, n. 2, p. 137–140, fev. 2015.

DÍEZ, J. J.; DOFORNO, R. A.; IGLESIAS, P.; SASTRE, J.; GÓMEZ-PAN, A.; BORBUJO, J. Anticardiolipin Antibodies in Autoimmune Thyroid Disease. **Journal of Clinical & Laboratory Immunology**, Edinburgh, v. 40, n. 3, p. 125–134, 1993.

ELENKOV, I. J.; CHROUSOS, G. P. Stress Hormones, Proinflammatory and Antiinflammatory Cytokines, and Autoimmunity. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 966, p. 290–303, jun. 2002.

EL-MAGADMI, M.; BODILL, H.; AHMAD, Y.; DURRINGTON, P. N.; MACKNESS, M.; WALKER, M.; BERNSTEIN, R. M.; BRUCE, I. N. Systemic Lupus Erythematosus: An Independent Risk Factor for Endothelial Dysfunction in Women. **Circulation**, Hagerstown, v. 110, n. 4, p. 399–404, 27 jul. 2004.

EPSTEIN, J. H.; TUFFANELLI, D.; DUBOIS, E. L. LIGHT SENSITIVITY AND LUPUS ERYTHEMATOSUS. **Archives of Dermatology**, Chicago, v. 91, p. 483–485, maio 1965.

FATEMI, G.; KERMANI, T. A. Clinical Significance of a Positive Antinuclear Antibody Test. **JAMA**, Chicago, v. 314, n. 8, p. 827–828, 25 ago. 2015.

FEIBELMANN, T. C. M.; GONÇALVES, F. T.; DAUD, M. S.; JORGE, A. de S.; MANTESE, S. A. O.; JORGE, P. T. [Assessment of association between autoimmune thyroid disease and chronic urticaria]. **Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia**, São Paulo, v. 51, n. 7, p. 1077–1083, out. 2007.

FIDUCIA, M.; LAURETTA, R.; LUNGHI, R.; KYANVASH, S.; PALLOTTI, S. [Hashimoto's thyroiditis and autoimmunity parameters: descriptive study]. **Minerva Medica**, Torino, v. 98, n. 2, p. 95–99, abr. 2007.

IORE, E.; RAGO, T.; LATROFA, F.; PROVENZALE, M. A.; PIAGGI, P.; DELITALA, A.; SCUTARI, M.; BASOLO, F.; DI COSCIO, G.; GRASSO, L.; PINCHERA, A.; VITTI, P. Hashimoto's Thyroiditis Is Associated with Papillary Thyroid Carcinoma: Role of TSH and of Treatment with L-Thyroxine. **Endocrine-Related Cancer**, Bristol, v. 18, n. 4, p. 429–437, ago. 2011.

FLORES-REBOLLAR, A.; LENDECHY VELÁZQUEZ, M.; CASTRO SÁNCHEZ, A.; LÓPEZ CARRASCO, G.; RUIZ JUVERA, A. Urinary Iodine Excretion in Healthy Mexican Adults. **Archivos Latinoamericanos De Nutrición**, Caracas, v. 64, n. 3, p. 153–160, set. 2014.

FOUNTOULAKIS, S.; TSATSIOULIS, A. On the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease: A Unifying Hypothesis. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 60, n. 4, p. 397–409, abr. 2004.

FRANCESCANTONIO, P. L. C.; CRUVINEL, W. de M.; DELLAVANCE, A.; ANDRADE, L. E. C.; TALIBERTI, B. H.; VON MÜHLEN, C. A.; BICHARA, C. D. A.; BUENO, C.; MANGUEIRA, C. L. P.; CARVALHO, D. G.; BONFÁ, E. S. D. de O.; BRITO, F. de A.; ARAÚJO, F. I. e; RÊGO, J.; PEREIRA, K. M. C.; DOS ANJOS, L. M. E.; BISSOLI, M. de F.; SANTIAGO, M. B.; MALUF, N. Z.; ALVARENGA, R. R.; NEVES, S. P. F.; VALIM, V.; DOS SANTOS, W. S. IV Brazilian Guidelines for Autoantibodies on HEp-2 Cells. **Revista Brasileira De Reumatologia**, São Paulo, v. 54, n. 1, p. 44–50, fev. 2014.

FRANCO, J.-S.; AMAYA-AMAYA, J.; MOLANO-GONZÁLEZ, N.; CARO-MORENO, J.; RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ, M.; ACOSTA-AMPUDIA, Y.; MANTILLA, R. D.; ROJAS-VILLARRAGA, A.; ANAYA, J.-M. Autoimmune Thyroid Disease in Colombian Patients with Systemic Lupus Erythematosus. **Clinical Endocrinology**, Oxford, 8 nov. 2014.

FREITAS, P. A. V. C. J.; VISSOCI, G. M.; PINTO, R. M.; LAJOLO, P. P.; JORGE, P. T. STUDY OF THE PREVALENCE OF AUTOIMMUNE THYROID DISEASE IN WOMEN WITH BREAST CANCER. **Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists**, Jacksonville, 24 set. 2015.

GAO, H.; LI, C.; MU, R.; GUO, Y.-Q.; LIU, T.; CHEN, S.; SU, Y.; LI, Z.-G. Subclinical Hypothyroidism and Its Association with Lupus Nephritis: A Case Control Study in a Large Cohort of Chinese Systemic Lupus Erythematosus Patients. **Lupus**, London, v. 20, n. 10, p. 1035–1041, out. 2011.

GEORGES, A.; CHARRIÉ, A.; RAYNAUD, S.; LOMBARD, C.; CORCUFF, J.-B. Thyroxin Overdose due to Rheumatoid Factor Interferences in Thyroid-Stimulating Hormone Assays. **Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM / FESCC**, Berlin, v. 49, n. 5, p. 873–875, maio 2011.

GLADMAN, D. D.; UROWITZ, M. B.; GOLDSMITH, C. H.; FORTIN, P.; GINZLER, E.; GORDON, C.; HANLY, J. G.; ISENBERG, D. A.; KALUNIAN, K.; NIVED, O.; PETRI, M.; SANCHEZ-GUERRERO, J.; SNAITH, M.; STURFELT, G. The Reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis and Rheumatism**, Hoboken, v. 40, n. 5, p. 809–813, maio 1997.

GLADMAN, D.; GINZLER, E.; GOLDSMITH, C.; FORTIN, P.; LIANG, M.; UROWITZ, M.; BACON, P.; BOMBARDIERI, S.; HANLY, J.; HAY, E.; ISENBERG, D.; JONES, J.; KALUNIAN, K.; MADDISON, P.; NIVED, O.; PETRI, M.; RICHTER, M.; SANCHEZ-GUERRERO, J.; SNAITH, M.; STURFELT, G.; SYMMONS, D.; ZOMA, A. The Development and Initial Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis and Rheumatism**, Hoboken, v. 39, n. 3, p. 363–369, mar. 1996.

GONÇALVES, F. T.; FEIBELMANN, T. C. M.; RANZA, R.; DAUD, M. S.; TALIBERTI, B. H. B.; PINTO, R. de M. C.; JORGE, P. T. Autoimmune Thyroiditis and Rheumatoid Arthritis: Is There Really an Association? **The Endocrinologist**, Philadelphia, v. 19, n. 1, p. 31–34, jan. 2009.

GROSS, A. J.; HOCHBERG, D.; RAND, W. M.; THORLEY-LAWSON, D. A. EBV and Systemic Lupus Erythematosus: A New Perspective. **Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)**, Bethesda, v. 174, n. 11, p. 6599–6607, 1 jun. 2005.

GUERRA, S. G.; VYSE, T. J.; CUNNINGHAME GRAHAM, D. S. The Genetics of Lupus: A Functional Perspective. **Arthritis Research & Therapy**, London, v. 14, n. 3, p. 211, 2012.

HAWKINS, B. R.; CHEAH, P. S.; DAWKINS, R. L.; WHITTINGHAM, S.; BURGER, H. G.; PATEL, Y.; MACKAY, I. R.; WELBORN, T. A. Diagnostic Significance of Thyroid Microsomal Antibodies in Randomly Selected Population. **Lancet (London, England)**, London, v. 2, n. 8203, p. 1057–1059, 15 nov. 1980.

HIJMANS, W.; DONIACH, D.; ROITT, I. M.; HOLBOROW, E. J. Serological Overlap between Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis, and Thyroid Auto-Immune Disease. **British Medical Journal**, London, v. 2, n. 5257, p. 909–914, 7 out. 1961.

HOCHBERG, M. C. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis and Rheumatism**, Hoboken, v. 40, n. 9, p. 1725, set. 1997.

HÖFLING, D. B.; CERRI, G. G.; JULIANO, A. G.; MARUI, S.; CHAMMAS, M. C. Value of thyroid echogenicity in the diagnosis of chronic autoimmune thyroiditis. *Sao Paulo*, v. 41, n. 6, p. 409–417, dez. 2008.

HOLLOWELL, J. G.; STAEHLING, N. W.; FLANDERS, W. D.; HANNON, W. H.; GUNTER, E. W.; SPENCER, C. A.; BRAVERMAN, L. E. Serum TSH, T(4), and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Chevy Chase, v. 87, n. 2, p. 489–499, fev. 2002.

INNOCENCIO, R. M.; ROMALDINI, J. H.; WARD, L. S. Thyroid Autoantibodies in Autoimmune Diseases. **Medicina**, Buenos Aires, v. 64, n. 3, p. 227–230, 2004.

JACOB, N.; STOHL, W. Cytokine Disturbances in Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis Research & Therapy**, London, v. 13, n. 4, p. 228, 2011.

JOHANNESON, B.; LIMA, G.; VON SALOMÉ, J.; ALARCÓN-SEGOVIA, D.; ALARCÓN-RIQUELME, M. E.; COLLABORATIVE GROUP ON THE GENETICS OF SLE, THE BIOMED II COLLABORATION ON THE GENETICS OF SLE AND SJÖGREN'S SYNDROME. A Major Susceptibility Locus for Systemic Lupus Erythematosus Maps to Chromosome 1q31. **American Journal of Human Genetics**, Chicago, v. 71, n. 5, p. 1060–1071, nov. 2002.

KAKEHASI, A. M.; DIAS, V. N.; DUARTE, J. E.; LANNA, C. C. D.; CARVALHO, M. A. P. Thyroid abnormalities in systemic lupus erythematosus: a study in 100 Brazilian patients. **Revista Brasileira de Reumatologia**, Sao Paulo, v. 46, n. 6, p. 375–379, dez. 2006.

KAUSMAN, D.; ISENBERG, D. A. Thyroid Autoimmunity in Systemic Lupus Erythematosus: The Clinical Significance of a Fluctuating Course. **British Journal of Rheumatology**, Oxford, v. 34, n. 4, p. 361–364, abr. 1995.

KHAN, F. A.; AL-JAMEIL, N.; KHAN, M. F.; AL-RASHID, M.; TABASSUM, H. Thyroid dysfunction: an autoimmune aspect. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, Madison, v. 8, n. 5, p. 6677–6681, 15 maio 2015.

KNOBEL, M.; BARCA, M. F.; PEDRINOLA, F.; MEDEIROS-NETO, G. Prevalence of Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies in Autoimmune and Nonautoimmune Thyroid Disorders in a Relatively Low-Iodine Environment. **Journal of Endocrinological Investigation**, Berlin, v. 17, n. 11, p. 837–842, dez. 1994.

KNUDSEN, N.; JORGENSEN, T.; RASMUSSEN, S.; CHRISTIANSEN, E.; PERRILD, H. The Prevalence of Thyroid Dysfunction in a Population with Borderline Iodine Deficiency. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 51, n. 3, p. 361–367, set. 1999.

KOLOGLU, M.; FUNG, H.; DARKE, C.; RICHARDS, C. J.; HALL, R.; MCGREGOR, A. M. Postpartum Thyroid Dysfunction and HLA Status. **European Journal of Clinical Investigation**, Oxford, v. 20, n. 1, p. 56–60, fev. 1990.

KÖTTER, I.; NEUSCHELER, D.; GÜNAYDIN, I.; WERNET, D.; KLEIN, R. Is There a Predisposition for the Development of Autoimmune Diseases in Patients with Fibromyalgia? Retrospective Analysis with Long Term Follow-Up. **Rheumatology International**, Berlin, v. 27, n. 11, p. 1031–1039, set. 2007.

KRAIEM, Z.; BARON, E.; KAHANA, L.; SADEH, O.; SHEINFELD, M. Changes in Stimulating and Blocking TSH Receptor Antibodies in a Patient Undergoing Three Cycles of Transition from Hypo to Hyper-Thyroidism and back to Hypothyroidism. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 36, n. 2, p. 211–214, fev. 1992.

KUMAR, K.; KOLE, A. K.; KARMAKAR, P. S.; GHOSH, A. The Spectrum of Thyroid Disorders in Systemic Lupus Erythematosus. **Rheumatology International**, Berlin, v. 32, n. 1, p. 73–78, jan. 2012.

LAM, G. K. W.; PETRI, M. Assessment of Systemic Lupus Erythematosus. **Clinical and Experimental Rheumatology**, Pisa, v. 23, n. 5 Suppl 39, p. S120–132, out. 2005.

LAURBERG, P.; BÜLOW PEDERSEN, I.; KNUDSEN, N.; OVESEN, L.; ANDERSEN, S. Environmental Iodine Intake Affects the Type of Nonmalignant Thyroid Disease. **Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association**, New York, v. 11, n. 5, p. 457–469, maio 2001.

LAZÚROVÁ, I.; BENHATCHI, K.; ROVENSKÝ, J.; KOZÁKOVÁ, D.; WAGNEROVÁ, H.; TAJTÁKOVÁ, M.; SHOENFELD, Y.; MACEJOVA, Z. Autoimmune Thyroid Disease and Autoimmune Rheumatic Disorders: A Two-Sided Analysis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 1173, p. 211–216, set. 2009.

LIDMAN, K.; ERIKSSON, U.; NORBERG, R.; FAGRAEUS, A. Indirect Immunofluorescence Staining of Human Thyroid by Antibodies Occurring in Yersinia

Enterocolitica Infections. **Clinical and Experimental Immunology**, Oxford, v. 23, n. 3, p. 429–435, mar. 1976.

LIND, P.; LANGSTEGGER, W.; MOLNAR, M.; GALLOWITSCH, H. J.; MIKOSCH, P.; GOMEZ, I. Epidemiology of Thyroid Diseases in Iodine Sufficiency. **Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association**, New York, v. 8, n. 12, p. 1179–1183, dez. 1998.

LIN, W.-Y.; CHANG, C.-L.; FU, L.-S.; LIN, C.-H.; LIN, H.-K. Systemic Lupus Erythematosus and Thyroid Disease: A 10-Year Study. **Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi**, Oxford, v. 48, n. 6, p. 676–683, 26 maio 2014.

LISNEVSKAIA, L.; MURPHY, G.; ISENBERG, D. Systemic Lupus Erythematosus. **Lancet (London, England)**, London, v. 384, n. 9957, p. 1878–1888, 22 nov. 2014.

LIVOLSI, V. A. **Surgical pathology of the thyroid**. Philadelphia: Saunders, 1990.

LO, J. C.; CHERTOW, G. M.; GO, A. S.; HSU, C. Y. Increased Prevalence of Subclinical and Clinical Hypothyroidism in Persons with Chronic Kidney Disease. **Kidney International**, New York, v. 67, n. 3, p. 1047–1052, mar. 2005.

MADER, R.; MISHAIL, S.; ADAWI, M.; LAVI, I.; LUBOSHITZKY, R. Thyroid Dysfunction in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): Relation to Disease Activity. **Clinical Rheumatology**, Heidelberg, v. 26, n. 11, p. 1891–1894, nov. 2007.

MEINÃO, I. M.; SATO, E. I.; ANDRADE, L. E.; FERRAZ, M. B.; ATRA, E. Controlled Trial with Chloroquine Diphosphate in Systemic Lupus Erythematosus. **Lupus**, London, v. 5, n. 3, p. 237–241, jun. 1996.

MELO, M. [Autoimmune thyroiditis]. **Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, v. 19, n. 5, p. 387–394, out. 2006.

MENDONÇA, S. C. L.; JORGE, P. T. Thyroid Function Studies in a Population Sample Over 50 Years of Age. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 46, n. 5, p. 557–565, out. 2002.

MILLARD, T. P.; HAWK, J. L.; MCGREGOR, J. M. Photosensitivity in Lupus. **Lupus**, London, v. 9, n. 1, p. 3–10, 2000.

MILLER, F. W.; MOORE, G. F.; WEINTRAUB, B. D.; STEINBERG, A. D. Prevalence of Thyroid Disease and Abnormal Thyroid Function Test Results in Patients with

Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis and Rheumatism**, Hoboken, v. 30, n. 10, p. 1124–1131, out. 1987.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº. 100, de 7 de fevereiro de 2013**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico.

Disponível em:

<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0100_07_02_2013.html>.

Acesso em: 8 ago. 2015.

MIRANDA, D. M. C.; MASSOM, J. N.; CATARINO, R. M.; SANTOS, R. T. M.; TOYODA, S. S.; MARONE, M. M. S.; TOMIMORI, E. K.; MONTE, O. Impact of Nutritional Iodine Optimization on Rates of Thyroid Hypoechogenicity and Autoimmune Thyroiditis: A Cross-Sectional, Comparative Study. **Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association**, New York, v. 25, n. 1, p. 118–124, jan. 2015.

MOK, C. C.; LAU, C. S.; WONG, R. W. Use of Exogenous Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, Philadelphia, v. 30, n. 6, p. 426–435, jun. 2001.

MUNOZ, L. E.; GAIPL, U. S.; FRANZ, S.; SHERIFF, A.; VOLL, R. E.; KALDEN, J. R.; HERRMANN, M. SLE--a Disease of Clearance Deficiency? **Rheumatology (Oxford, England)**, Oxford, v. 44, n. 9, p. 1101–1107, set. 2005.

OLIVEIRA, S. K. F. Lúpus Eritematoso Sistêmico. In: CARVALHO, M. A. P.; LANNA, C. C. D.; BÉRTOLO, M. B. (Ed.). **Reumatologia: Diagnóstico e Tratamento**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2008. p. 504–515.

ONG, S. G.; CHOY, C. H. Autoimmune Thyroid Disease in a Cohort of Malaysian SLE Patients: Frequency, Clinical and Immunological Associations. **Lupus**, London, 25 jun. 2015.

OSUNDEKO, O.; HASINSKI, S.; ROSE, L. I. Anticardiolipin Antibodies in Hashimoto's Disease. **Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists**, Jacksonville, v. 7, n. 3, p. 181–183, jun. 2001.

PARENTE COSTA, L.; BONFÁ, E.; MARTINAGO, C. D.; DE OLIVEIRA, R. M.; CARVALHO, J. F.; PEREIRA, R. M. R. Juvenile Onset Systemic Lupus Erythematosus Thyroid Dysfunction: A Subgroup with Mild Disease? **Journal of Autoimmunity**, London, v. 33, n. 2, p. 121–124, set. 2009.

PARKS, C. G.; COOPER, G. S. Occupational Exposures and Risk of Systemic Lupus Erythematosus. **Autoimmunity**, Abingdon, v. 38, n. 7, p. 497–506, nov. 2005.

PARKS, C. G.; COOPER, G. S.; NYLANDER-FRENCH, L. A.; SANDERSON, W. T.; DEMENT, J. M.; COHEN, P. L.; DOOLEY, M. A.; TREADWELL, E. L.; ST CLAIR, E. W.; GILKESON, G. S.; HOPPIN, J. A.; SAVITZ, D. A. Occupational Exposure to Crystalline Silica and Risk of Systemic Lupus Erythematosus: A Population-Based, Case-Control Study in the Southeastern United States. **Arthritis and Rheumatism**, Hoboken, v. 46, n. 7, p. 1840–1850, jul. 2002.

PENA, S. D. J. [Reasons for banishing the concept of race from Brazilian medicine]. **História, Ciências, Saúde--Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 2, p. 321–346, ago. 2005.

PENA, S. D. J.; DI PIETRO, G.; FUCHSHUBER-MORAES, M.; GENRO, J. P.; HUTZ, M. H.; KEHDY, F. de S. G.; KOHLRAUSCH, F.; MAGNO, L. A. V.; MONTENEGRO, R. C.; MORAES, M. O.; DE MORAES, M. E. A.; DE MORAES, M. R.; OJOPI, E. B.; PERINI, J. A.; RACCIOPI, C.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, A. K. C.; RIOS-SANTOS, F.; ROMANO-SILVA, M. A.; SORTICA, V. A.; SUAREZ-KURTZ, G. The Genomic Ancestry of Individuals from Different Geographical Regions of Brazil Is More Uniform than Expected. **PloS One**, San Francisco, v. 6, n. 2, p. e17063, 2011.

PETRI, M.; GENOVESE, M.; ENGLE, E.; HOCHBERG, M. Definition, Incidence, and Clinical Description of Flare in Systemic Lupus Erythematosus. A Prospective Cohort Study. **Arthritis and Rheumatism**, Hoboken, v. 34, n. 8, p. 937–944, ago. 1991a.

PETRI, M.; KARLSON, E. W.; COOPER, D. S.; LADENSON, P. W. Autoantibody Tests in Autoimmune Thyroid Disease: A Case-Control Study. **The Journal of Rheumatology**, Toronto, v. 18, n. 10, p. 1529–1531, out. 1991b.

PETRI, M.; KIM, M. Y.; KALUNIAN, K. C.; GROSSMAN, J.; HAHN, B. H.; SAMMARITANO, L. R.; LOCKSHIN, M.; MERRILL, J. T.; BELMONT, H. M.; ASKANASE, A. D.; MCCUNE, W. J.; HEARTH-HOLMES, M.; DOOLEY, M. A.; VON FELDT, J.; FRIEDMAN, A.; TAN, M.; DAVIS, J.; CRONIN, M.; DIAMOND, B.; MACKAY, M.; SIGLER, L.; FILLIUS, M.; RUPEL, A.; LICCIARDI, F.; BUYON, J. P.; OC-SELENA TRIAL. Combined Oral Contraceptives in Women with Systemic Lupus Erythematosus. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 353, n. 24, p. 2550–2558, 15 dez. 2005.

PETRI, M.; ORBAI, A.-M.; ALARCÓN, G. S.; GORDON, C.; MERRILL, J. T.; FORTIN, P. R.; BRUCE, I. N.; ISENBERG, D.; WALLACE, D. J.; NIVED, O.; STURFELT, G.; RAMSEY-GOLDMAN, R.; BAE, S.-C.; HANLY, J. G.; SANCHEZ-GUERRERO, J.; CLARKE, A.; ARANOW, C.; MANZI, S.; UROWITZ, M.; GLADMAN, D.; KALUNIAN, K.; COSTNER, M.; WERTH, V. P.; ZOMA, A.; BERNATSKY, S.; RUIZ-IRASTORZA, G.; KHAMASHTA, M. A.; JACOBSEN, S.; BUYON, J. P.; MADDISON, P.; DOOLEY, M. A.; VAN VOLLENHOVEN, R. F.; GINZLER, E.; STOLL, T.; PESCHKEN, C.; JORIZZO, J. L.; CALLEN, J. P.; LIM, S. S.; FESSLER,

B. J.; INANC, M.; KAMEN, D. L.; RAHMAN, A.; STEINSSON, K.; FRANKS, A. G.; SIGLER, L.; HAMEED, S.; FANG, H.; PHAM, N.; BREY, R.; WEISMAN, M. H.; MCGWIN, G.; MAGDER, L. S. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis and rheumatism**, Hoboken, v. 64, n. 8, p. 2677–2686, ago. 2012.

PRABHAKAR, B. S.; FAN, J. L.; SEETHARAMAIAH, G. S. Thyrotropin-Receptor-Mediated Diseases: A Paradigm for Receptor Autoimmunity. **Immunology Today**, Barking, v. 18, n. 9, p. 437–442, set. 1997.

PROKUNINA, L.; CASTILLEJO-LÓPEZ, C.; OBERG, F.; GUNNARSSON, I.; BERG, L.; MAGNUSSON, V.; BROOKES, A. J.; TENTLER, D.; KRISTJANSDÓTTIR, H.; GRÖNDAL, G.; BOLSTAD, A. I.; SVENUNGSSON, E.; LUNDBERG, I.; STURFELT, G.; JÖNSSON, A.; TRUEDSSON, L.; LIMA, G.; ALCOCER-VARELA, J.; JONSSON, R.; GYLLENSTEN, U. B.; HARLEY, J. B.; ALARCÓN-SEGOVIA, D.; STEINSSON, K.; ALARCÓN-RIQUELME, M. E. A Regulatory Polymorphism in PDCD1 Is Associated with Susceptibility to Systemic Lupus Erythematosus in Humans. **Nature Genetics**, New York, v. 32, n. 4, p. 666–669, dez. 2002.

PRUMMEL, M. F.; WIERSINGA, W. M. Thyroid Peroxidase Autoantibodies in Euthyroid Subjects. **Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism**, Amsterdam, v. 19, n. 1, p. 1–15, mar. 2005.

PYNE, D.; ISENBERG, D. A. Autoimmune Thyroid Disease in Systemic Lupus Erythematosus. **Annals of the Rheumatic Diseases**, London, v. 61, n. 1, p. 70–72, jan. 2002.

RAMOS-LEVÍ, A. M.; MONTÁÑEZ, M. C.; ORTEGA, I.; COBO, M. J.; CALLE-PASCUAL, A. L. [A case of biochemical assay discrepancy: Interference with measurement of thyroid-stimulating hormone due to rheumatoid factor]. **Endocrinología Y Nutrición: Órgano De La Sociedad Española De Endocrinología Y Nutrición**, Barcelona, v. 60, n. 6, p. 342–345, jul. 2013.

RANZA, R.; COSTA, C. Z.; GONCALVES, F. T.; FERNANDEZ, R. T.; MACHADO, L. E. G.; FUTIWAKI, F.; SILVA, A. F.; FERREIRA, T. F. A.; PINTO, R. M. C.; TALIBERTI, B. H. B. Doença autoimune da tireoide e disfunção tireoidiana nos pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico. In: XXVIII Congresso Brasileiro de Reumatologia, 2010, Porto Alegre. **Revista Brasileira de Reumatologia**, Porto Alegre, v. 50. p. 185-185, 2010.

RENAU, A. I.; ISENBERG, D. A. Male versus Female Lupus: A Comparison of Ethnicity, Clinical Features, Serology and Outcome over a 30 Year Period. **Lupus**, London, v. 21, n. 10, p. 1041–1048, set. 2012.

RIEMAKASTEN, G.; HIEPE, F. Autoantibodies. In: WALLACE, D. J.; HAHN B. H. (Ed) **Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes**, 8. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. 282p.

RODRIGUES, R.; GONÇALVES, F. T.; JORGE, P. T. [Prevalence of thyroid dysfunction and antithyroid antibodies in type 1 diabetic mellitus patients and their first degree relatives]. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 6, p. 985–993, ago. 2008.

ROMAN, M. J.; SHANKER, B.-A.; DAVIS, A.; LOCKSHIN, M. D.; SAMMARITANO, L.; SIMANTOV, R.; CROW, M. K.; SCHWARTZ, J. E.; PAGET, S. A.; DEVEREUX, R. B.; SALMON, J. E. Prevalence and Correlates of Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 349, n. 25, p. 2399–2406, 18 dez. 2003.

RUDNICKI, R. D.; GRESHAM, G. E.; ROTHFIELD, N. F. The Efficacy of Antimalarials in Systemic Lupus Erythematosus. **The Journal of Rheumatology**, Toronto, v. 2, n. 3, p. 323–330, set. 1975.

RUSSELL, A. I.; CUNNINGHAME GRAHAM, D. S.; SHEPHERD, C.; ROBERTON, C. A.; WHITTAKER, J.; MEEKS, J.; POWELL, R. J.; ISENBERG, D. A.; WALPORT, M. J.; VYSE, T. J. Polymorphism at the C-Reactive Protein Locus Influences Gene Expression and Predisposes to Systemic Lupus Erythematosus. **Human Molecular Genetics**, Oxford, v. 13, n. 1, p. 137–147, 1 jan. 2004.

SANTOS, S. R. X.; FERREIRA, M. S.; BORGES, A. S.; PINTO, R.; FERNANDES, M. L. P. M.; JORGE, P. T. Thyroid Disorders in Hepatitis C Patients Treated or Not With [alpha]-Interferon and Ribavirin. **The Endocrinologist**, Philadelphia, v. 20, n. 3, p. 122–124, 2010.

SCHMELTZ, L. R.; BLEVINS, T. C.; ARONOFF, S. L.; OZER, K.; LEFFERT, J. D.; GOLDBERG, M. A.; HOROWITZ, B. S.; BERTENSHAW, R. H.; TROYA, P.; COHEN, A. E.; LANIER, R. K.; WRIGHT, C. Anatabine Supplementation Decreases Thyroglobulin Antibodies in Patients with Chronic Lymphocytic Autoimmune (Hashimoto's) Thyroiditis: A Randomized Controlled Clinical Trial. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Chevy Chase, v. 99, n. 1, p. E137–142, jan. 2014.

SCHOTT, M.; WERNER, A. S. Autoimmune Thyroid Disease. **Deutsches Ärzteblatt international**, Cologne, v. 45, n. 103, p. 3023–3032, 2006.

SCOFIELD, R. H. Autoimmune Thyroid Disease in Systemic Lupus Erythematosus and Sjögren's Syndrome. **Clinical and Experimental Rheumatology**, Pisa, v. 14, n. 3, p. 321–330, jun. 1996.

SCOFIELD, R. H.; BRUNER, G. R.; HARLEY, J. B.; NAMJOU, B. Autoimmune Thyroid Disease Is Associated with a Diagnosis of Secondary Sjögren's Syndrome in Familial Systemic Lupus. **Annals of the Rheumatic Diseases**, London, v. 66, n. 3, p. 410–413, mar. 2007.

SEGNÍ, M.; PUCARELLI, I.; TRUGLIA, S.; TURRIZIANI, I.; SERAFINELLI, C.; CONTI, F. High Prevalence of Antinuclear Antibodies in Children with Thyroid Autoimmunity. **Journal of Immunology Research**, Cairo, v. 2014, p. 150239, 2014.

SGARBI, J. A.; MACIEL, R. M. B. Pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, Sao Paulo, v. 53, n. 1, p. 5–14, fev. 2009.

SGARBI, J. A.; TEIXEIRA, P. F. S.; MACIEL, L. M. Z.; MAZETO, G. M. F. S.; VAISMAN, M.; JUNIOR, M.; M, R.; WARD, L. S. The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, Rio de Janeiro, v. 57, n. 3, p. 166–183, abr. 2013.

SHAI, R.; QUISMORIO, F. P.; LI, L.; KWON, O. J.; MORRISON, J.; WALLACE, D. J.; NEUWELT, C. M.; BRAUTBAR, C.; GAUDERMAN, W. J.; JACOB, C. O. Genome-Wide Screen for Systemic Lupus Erythematosus Susceptibility Genes in Multiplex Families. **Human Molecular Genetics**, Oxford, v. 8, n. 4, p. 639–644, abr. 1999.

SHAO, W.-H.; COHEN, P. L. Disturbances of Apoptotic Cell Clearance in Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis Research & Therapy**, London, v. 13, n. 1, p. 202, 2011.

SLATOSKY, J.; SHIPTON, B.; WAHBA, H. Thyroiditis: Differential Diagnosis and Management. **American Family Physician**, Kansas City, v. 61, n. 4, p. 1047–1052, 1054, 15 fev. 2000.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA. **Tireóide, Doenças da: Utilização dos Testes Diagnósticos**, 30 ago. 2004. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/092.pdf>. Acesso em: 1 set. 2015.

SRAM, K.; FUSTAR, V.; PRUS, V.; KOZUL, K. [Changes in thyroid function in systemic lupus erythematosus, progressive systemic sclerosis and rheumatoid arthritis]. **Reumatizam**, Zagreb, v. 41, n. 2, p. 1–4, 1994.

STAYKOVA, N. D.; GENEVA-POPOVA, M. G.; TROEV, D. D.; KUZMANOVA, S. I.; ALIMANSKA, S. A.; MURDZHEVA, M. A. Immune Profile and Thyroid Function in

Patients with Rheumatoid Arthritis. **Folia Medica**, Plovdiv, v. 42, n. 4, p. 30–33, 2000.

SUK, J. H.; LEE, J. H.; KIM, J. M. Association between Thyroid Autoimmunity and Fibromyalgia. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association**, Heidelberg, v. 120, n. 7, p. 401–404, jul. 2012.

TAKASU, N.; YAMADA, T.; SATO, A.; NAKAGAWA, M.; KOMIYA, I.; NAGASAWA, Y.; ASAWA, T. Graves' Disease Following Hypothyroidism due to Hashimoto's Disease: Studies of Eight Cases. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 33, n. 6, p. 687–698, dez. 1990.

TAN, E. M.; COHEN, A. S.; FRIES, J. F.; MASI, A. T.; MCSHANE, D. J.; ROTHFIELD, N. F.; SCHALLER, J. G.; TALAL, N.; WINCHESTER, R. J. The 1982 Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis and Rheumatism**, Hoboken, v. 25, n. 11, p. 1271–1277, nov. 1982.

TARGHER, G.; CHONCHOL, M.; ZOPPINI, G.; SALVAGNO, G.; PICHIRI, I.; FRANCHINI, M.; LIPPI, G. Prevalence of Thyroid Autoimmunity and Subclinical Hypothyroidism in Persons with Chronic Kidney Disease Not Requiring Chronic Dialysis. **Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM / FESCC**, Berlin, v. 47, n. 11, p. 1367–1371, 2009.

TEKTONIDOU, M. G.; ANAPLIOTOU, M.; VLACHOYIANNOPOULOS, P.; MOUTSOPOULOS, H. M. Presence of Systemic Autoimmune Disorders in Patients with Autoimmune Thyroid Diseases. **Annals of the Rheumatic Diseases**, London, v. 63, n. 9, p. 1159–1161, set. 2004.

THE CANADIAN HYDROXYCHLOROQUINE STUDY GROUP. A Randomized Study of the Effect of Withdrawing Hydroxychloroquine Sulfate in Systemic Lupus Erythematosus. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 324, n. 3, p. 150–154, 17 jan. 1991.

TOMER, Y.; MENCONI, F. Interferon Induced Thyroiditis. **Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism**, Amsterdam, v. 23, n. 6, p. 703–712, dez. 2009.

TSAI, R. T.; CHANG, T. C.; WANG, C. R.; CHUANG, C. Y.; CHEN, C. Y. Thyroid Disorders in Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus. **Rheumatology International**, Berlin, v. 13, n. 1, p. 9–13, 1993.

TSANG-A-SJOE, M.; BULTINK, I. Systemic Lupus Erythematosus: Review of Synthetic Drugs. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, London, p. 1–14, 19 out. 2015.

TUNBRIDGE, W. M.; EVERED, D. C.; HALL, R.; APPLETON, D.; BREWIS, M.; CLARK, F.; EVANS, J. G.; YOUNG, E.; BIRD, T.; SMITH, P. A. The Spectrum of Thyroid Disease in a Community: The Whickham Survey. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 7, n. 6, p. 481–493, dez. 1977.

TUNBRIDGE, W. M.; VANDERPUMP, M. P. Population Screening for Autoimmune Thyroid Disease. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, Philadelphia, v. 29, n. 2, p. 239–253, v, jun. 2000.

TUNC, R.; GONEN, M. S.; ACBAY, O.; HAMURYUDAN, V.; YAZICI, H. Autoimmune Thyroiditis and Anti-Thyroid Antibodies in Primary Sjogren's Syndrome: A Case-Control Study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, London, v. 63, n. 5, p. 575–577, maio 2004.

VANDERPUMP, M. P.; TUNBRIDGE, W. M.; FRENCH, J. M.; APPLETON, D.; BATES, D.; CLARK, F.; GRIMLEY EVANS, J.; HASAN, D. M.; RODGERS, H.; TUNBRIDGE, F. The Incidence of Thyroid Disorders in the Community: A Twenty-Year Follow-up of the Whickham Survey. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 43, n. 1, p. 55–68, jul. 1995.

VASUDEVAN, A.; KRISHNAMURTHY, A. N. Changing Worldwide Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. **Rheumatic Diseases Clinics of North America**, Philadelphia, v. 36, n. 1, p. 1–13, vii, fev. 2010.

VERMIGLIO, F.; CASTAGNA, M. G.; VOLNOVA, E.; LO PRESTI, V. P.; MOLETI, M.; VIOLI, M. A.; ARTEMISIA, A.; TRIMARCHI, F. Post-Chernobyl Increased Prevalence of Humoral Thyroid Autoimmunity in Children and Adolescents from a Moderately Iodine-Deficient Area in Russia. **Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association**, New York, v. 9, n. 8, p. 781–786, ago. 1999.

VIANNA, J. L.; HAGA, H. J.; ASHERSON, R. A.; SWANA, G.; HUGHES, G. R. A Prospective Evaluation of Antithyroid Antibody Prevalence in 100 Patients with Systemic Lupus Erythematosus. **The Journal of Rheumatology**, Toronto, v. 18, n. 8, p. 1193–1195, ago. 1991.

VIEIRA, A.; CARRILHO, F.; CARVALHEIRO, M. Tiroidites auto-imunes: apresentação clínica e tratamento. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, Barcelona, v. 3, n. 2, p. 45–56, julho-dez. 2008.

VIGGIANO, D. P. P. O.; DA SILVA, N. A.; MONTANDON, A. C. O. E. S.; BARBOSA, V. de S. [Prevalence of thyroid autoimmune disease in patients with systemic lupus erythematosus]. **Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 3, p. 531–536, abr. 2008.

VÖLZKE, H.; WERNER, A.; WALLASCHOFSKI, H.; FRIEDRICH, N.; ROBINSON, D. M.; KINDLER, S.; KRAFT, M.; JOHN, U.; HOFFMANN, W. Occupational Exposure to Ionizing Radiation Is Associated with Autoimmune Thyroid Disease. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Chevy Chase, v. 90, n. 8, p. 4587–4592, ago. 2005.

VYKHOVANETS, E. V.; CHERNYSHOV, V. P.; SLUKVIN, I. I.; ANTIPKIN, Y. G.; VASYUK, A. N.; KLIMENKO, H. F.; STRAUSS, K. W. 131I Dose-Dependent Thyroid Autoimmune Disorders in Children Living around Chernobyl. **Clinical Immunology and Immunopathology**, Orlando, v. 84, n. 3, p. 251–259, set. 1997.

VYSE, T. J.; KOTZIN, B. L. Genetic Susceptibility to Systemic Lupus Erythematosus. **Annual Review of Immunology**, Palo Alto, v. 16, p. 261–292, 1998.

WAHREN-HERLENIUS, M.; DÖRNER, T. Immunopathogenic Mechanisms of Systemic Autoimmune Disease. **Lancet (London, England)**, London, v. 382, n. 9894, p. 819–831, 31 ago. 2013.

WALLACE, D. J.; HAHN, B. **Dubois' lupus erythematosus**. [S.l.] Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

WALLACE, D. J. **Diagnosis and differential diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults**. [2015?] Disponível em <http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults>. Acesso em: 20 nov. 2015.

WEENING, J. J.; D'AGATI, V. D.; SCHWARTZ, M. M.; SESHAN, S. V.; ALPERS, C. E.; APPEL, G. B.; BALOW, J. E.; BRUIJN, J. A.; COOK, T.; FERRARIO, F.; FOGO, A. B.; GINZLER, E. M.; HEBERT, L.; HILL, G.; HILL, P.; JENNETTE, J. C.; KONG, N. C.; LESAVRE, P.; LOCKSHIN, M.; LOOI, L.-M.; MAKINO, H.; MOURA, L. A.; NAGATA, M. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Washington, v. 15, n. 2, p. 241–250, fev. 2004.

WEETMAN, A.; DEGROOT, L. J. Autoimmunity to the Thyroid Gland. In: DE GROOT, L. J.; BECK-PECCOZ, P.; CHROUSOS, G.; DUNGAN, K.; GROSSMAN, A.; HERSHMAN, J. M.; KOCH, C.; MCLACHLAN, R.; NEW, M.; REBAR, R.; SINGER, F.; VINIK, A.; WEICKERT, M. O. (Ed.). **Endotext**. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000.

WEETMAN, A. P. The Mechanisms of Autoimmunity in Endocrinology: Application to the Thyroid Gland. **Annales D'endocrinologie**, Paris, v. 64, n. 1, p. 26–27, fev. 2003.

YAMAGUCHI, H.; TAKAGI, J.; MIYAMAE, T.; YOKOTA, S.; FUJIMOTO, T.; NAKAMURA, S.; OHSHIMA, S.; NAKA, T.; NAGATA, S. Milk Fat Globule EGF Factor 8 in the Serum of Human Patients of Systemic Lupus Erythematosus. **Journal of Leukocyte Biology**, Bethesda, v. 83, n. 5, p. 1300–1307, maio 2008.

YAMAZAKI, K.; TANIGAWA, K.; SUZUKI, K.; YAMADA, E.; YAMADA, T.; TAKANO, K.; OBARA, T.; SATO, K. Iodide-Induced Chemokines and Genes Related to Immunological Function in Cultured Human Thyroid Follicles in the Presence of Thyrotropin. **Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association**, New York, v. 20, n. 1, p. 67–76, jan. 2010.

ZOU, S.; WU, F.; GUO, C.; SONG, J.; HUANG, C.; ZHU, Z.; YU, H.; GUO, Y.; LU, X.; RUAN, Y. Iodine Nutrition and the Prevalence of Thyroid Disease after Salt Iodization: A Cross-Sectional Survey in Shanghai, a Coastal Area in China. **PloS One**, San Francisco, v. 7, n. 7, p. e40718, 2012.

APÊNDICE 1- Protocolo de avaliação de pacientes diagnosticados com LES

PACIENTE NÚMERO _____ DATA _____ GÊNERO: F M

DATA DE NASCIMENTO ____/____/____

CRITÉRIOS ACR 82 PREENCHIDOS

	1ª consulta	evolução
RASH MALAR	0	0
RASH DISCÓIDE	0	0
FOTOSENSIBILIDADE	0	0
ÚLCERAS ORAIS	0	0
ARTRITE	0	0
SEROSITE	0	0
PATOLOGIA RENAL	0	0
PATOLOGIA NEUROLÓGICA	0	0
PATOLOGIA HEMATOLÓGICA	0	0
ALTERAÇÃO IMUNOLÓGICA	0	0
FAN	0	0

FAN título ≤160 ≥320 padrão homo pontilfino pontilgrosso citoplasma _____

MARCADORES DNA Sm SSA SSB RNP Jo1 Scl70

ANTICARDIOLOPINA IgG IgM IGA

BIÓPSIA RENAL 1 2 3 4 5 *end stage*

SUBSET: ☐ cutâneo, articular, muscular, serosfítico ☐ cardiopulmonar, vascular
☐ renal ☐ neuropsiquiátrico ☐ hematológico

TRATAMENTO PREGRESSO

AINH 0
 CORTICOSTEROIDE 0 dose média _____
 ANTIMALÁRICO 0
 METOTREXATO 0
 AZATIOPRINA 0
 OUTROS _____

TRATAMENTO ATUAL

AINH	0	
CORTICOSTEROIDE	0	dose _____
ANTIMALÁRICO	0	dose _____
METOTREXATO	0	dose _____
AZATIOPRINA	0	dose _____
CICLOFOSFAMIDA	0	dose _____
MICOFENOLATO	0	dose _____
OUTRO	_____	

AVALIAÇÃO DE PATOLOGIA TIREOIDIANA

Tem patologia de tireoide conhecida? **Não** Sim _____

Usa Amiodarona, Lítio, Peginterferon, teve irradiação de cabeça e pescoço? **Não**

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

História pessoal de outra doença autoimune? **Não** Sim _____

Tem diagnóstico para:

<input type="checkbox"/> Hepatite Viral	
<input type="checkbox"/> Fibromialgia	<input type="checkbox"/> Dermatomiosite
<input type="checkbox"/> Esclerodermia	<input type="checkbox"/> Poliomiosite
<input type="checkbox"/> Doença mista do tecido conjuntivo	

Tem suspeita de gravidez? **Não** Sim

RESULTADOS DA ANÁLISE LABORATORIAL

Data da coleta: ____/____/____

TSH: _____

ATA: _____

FT4: _____

ATG: _____

T3T: _____

APÊNDICE 2- Protocolo de avaliação do grupo controle**Avaliação de patologia tireoidiana em Grupo Controle****IDENTIFICAÇÃO**

PACIENTE NÚMERO _____ DATA _____ GÊNERO: F M

DATA DE NASCIMENTO ____/____/____

INFORMAÇÕES IMPORTANTES

Tem diagnóstico para: ☐ Hepatite Viral ☐ Fibromialgia ☐ Poliomiosite
☐ Dermatomiosite ☐ Esclerodermia
☐ Doença mista do tecido conjuntivo

Perguntar sobre uso de: ☐ Amiodarona
☐ Lítio
☐ Peginterferon
☐ Irradiação de cabeça e pescoço

Suspeita de gravidez? **Não** Sim**HISTÓRIA PESSOAL DE OUTRA DOENÇA AUTOIMUNE? QUAL?**

MEDICAMENTOS EM USO

- ☐ Levotiroxina – dose: _____ tempo de uso _____
- ☐ Corticoides – dose: _____ tempo de uso _____
- ☐ Imunossupressores – dose: _____ tempo de uso _____
- ☐ Outros: _____

RESULTADOS DA ANÁLISE LABORATORIAL

Data da coleta: ____/____/____

TSH: _____
FT4: _____
T3T: _____

ATA: _____
ATG: _____

APÊNDICE 3- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada **“Prevalência de autoanticorpos e de disfunção da tireoide em portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico”**, sob a responsabilidade dos pesquisadores **Sol Lara Domingues, Prof. Dr. Paulo Tannus Jorge, Dr. Marcelo Ranza, Dra. Fabrícia Torres Gonçalves.**

Nesta pesquisa nós estamos buscando entender **qual a porcentagem de pacientes portadores do Lúpus Eritematoso Sistêmico que apresentam doença autoimune da tireoide. Sua participação nesta pesquisa consistirá em doar uma amostra de 5 mL de sangue periférico para análise hormonal da função tireoidiana.**

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pela pesquisadora **Sol Lara Domingues** e a amostra de sangue será coletada após ser solicitada na consulta ambulatorial devendo ser colhida no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Na sua participação você **será submetido à coleta de sangue periférico (5mL). Após a coleta de sangue serão dosados níveis de TSH e anticorpos anti-tireoidianos, T4 livre e T3 total (quando necessário). Esses exames irão determinar você possui ou não alguma disfunção tireoidiana.**

Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada.

Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa.

Os riscos consistem em **somente na coleta do sangue, que será mínimo (incômodo ou desconforto no momento da coleta da amostra), uma vez que será coletado por profissional experiente do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da UFU. Os benefícios serão o de descobrir se você possui alguma doença da tireoide o que permitirá que você realize o tratamento adequado. Indiretamente você também estará contribuindo para a produção de conhecimento científico e para a melhoria do diagnóstico do Lúpus e da Doença Autoimune da Tireoide**

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação.

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: **Sol Lara Domingues, (34) 3218-2073, soll_domingues@hotmail.com; Dr. Paulo Tannus Jorge, (34) 3218-2246, pauloj@prove.com.br; Dr. Roberto Ranza, (34) 3218-2324, robertoranza@gmail.com; Dra. Fabrícia Torres Gonçalves, (34) 3218-2246, fabriciatorres@uai.com.br.** Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-3239-4131

Uberlândia, dede 201.....

Assinatura dos pesquisadores

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

Participante da pesquisa

APÊNDICE 4- Índice de Atividade do LES (*SLE Disease activity Index*)

QUESTIONÁRIO “SLEDAI” – Paciente Número: _____ Data: _____

SCORE (marcar score correspondente ao item presente no momento da visita ou até 10 dias antes)

- 1 FEBRE: >38°C, após exclusão de infecção.
- 4 ARTRITE: Dores articulares e presença de sinais inflamatórios em duas ou mais articulações (inchaço, derrame, dolorimento).
- 4 MIOSITE: Fraqueza ou dor de musculatura proximal, associada à elevação de CPK, aldolase, alteração EMG ou biópsia muscular compatível com miosite.
- 2 “RASH”: Novo ou recorrente do tipo inflamatório.
- 2 ALOPÉCIA: Padrão anormal de perda de cabelos, difuso ou em áreas, recente ou recorrente.
- 2 MEMBRANA MUCOSA: Ulcerações orais e/ou nasais novas ou recorrentes.
- 2 PLEURISIA: Dor torácica tipo pleural com atrito pleural, derrame pleural ou espessamento pleural.
- 2 PERICARDITE: Dor “pericárdica” com no mínimo 1: atrito, derrame, ou confirmação por ECG ou ECO.
- 8 CONVULSÃO: De recente início, excluindo-se as causas metabólicas, infecciosas ou devido ao uso de drogas.
- 8 PSICOSE: Incapacidade para exercer atividades normais devido à severo distúrbio na percepção da realidade. Inclui: alucinações, incoerência, séria perda de associações, empobrecimento do conteúdo do pensamento, pensamento ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluindo-se uremia ou quadros devido ao uso de drogas.
- 8 SÍNDROME ORGÂNICA CEREBRAL: Função mental alterada com deterioração da capacidade de orientação, memória ou outras funções intelectuais, de início rápido e evoluindo com flutuações, incluindo: rebaixamento do nível de consciência com capacidade reduzida para concentrar-se e para manter atenção ao ambiente, mais a presença de no mínimo dois destes distúrbios de percepção: discurso incoerente, insônia, sonolência diurna, aumento ou diminuição da atividade psicomotora (excluindo-se causas metabólicas ou devido à drogas).
- 8 OLHOS: Alterações retinianas do LES: corpos citoides, hemorragias retinianas, exsudato seroso ou hemorragia na coróide ou neurite óptica (não devido à hipertensão ou drogas).
- 8 NERVOS CRANIANOS: Neuropatia sensitiva ou motora acometendo nervos cranianos de início recente.
- 8 DOR DE CABEÇA DO LES: Dor de cabeça severa, persistente, podendo ser enxaquecosa, mas deve ser não responsiva à analgésicos narcóticos.
- 8 AVC: Novos quadros ou lesões (excluir arteriosclerose).
- 8 VASCULITE: Ulcerações, gangrena, nódulos digitais sensíveis ou infarto periungueal (ou biópsia ou angiografia compatíveis).
- 4 CILINDRÚRIA: Hemático-granular ou hemático.
- 4 HEMATÚRIA: >5 hemácias/campo ou 8.000, excluindo-se cálculos ou infecção.
- 4 PROTEINÚRIA: >0,5g/24horas. Início recente ou aumento recente de 0,5g/24h.
- 4 PIÚRIA: >5 leucócitos/campo ou 10.000 excluindo-se infecção.
- 2 COMPLEMENTO BAIXO: CH50, C3 ou C4 diminuídos.
- 1 TROMBOCITOPENIA: Plaquetas <100.000.

- 1 LEUCOPENIA: Leucócitos <3.000 (não devido ao uso de drogas).
- 2 ANTI-DNA: Positivo por IFI com *Crithidia luciliae*.

SCORE TOTAL: _____