

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ANA CRISTINA BONI BRANDÃO LENCI MARQUES

COMPARAÇÃO ENTRE OS SCORES SLICC-2012 E EULAR-ACR 2019 NO
DIAGNÓSTICO DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO EM PACIENTES DO
SEXO MASCULINO

CURITIBA

2024

ANA CRISTINA BONI BRANDÃO LENCI MARQUES

COMPARAÇÃO ENTRE OS SCORES SLICC-2012 E EULAR-ACR 2019 NO
DIAGNÓSTICO DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO EM PACIENTES DO
SEXO MASCULINO

Dissertação apresentada como requisito
parcial à obtenção do título de Mestre em
Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde,
Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo dos Santos
Paiva

CURITIBA

2024

M357 Marques, Ana Cristina Boni Brandão Lenci
Comparação entre os scores SLICC-2012 e EULAR-ACR 2019
no diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico em pacientes do sexo
masculino [recurso eletrônico] / Ana Cristina Boni Brandão Lenci
Marques – Curitiba, 2024.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em
Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da
Saúde. Universidade Federal do Paraná.
Orientador: Prof. Dr. Eduardo dos Santos Paiva

1. Lúpus eritematoso sistêmico. 2. Homens. 3. Doenças
autoimunes. I. Paiva, Eduardo dos Santos. II. Programa de
Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor
de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **ANA CRISTINA BONI BRANDÃO LENCI MARQUES** intitulada: "**Comparação entre os scores SLICC-2012 e EULAR-ACR 2019 no diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico em pacientes do sexo masculino**", sob orientação do Prof. Dr. EDUARDO DOS SANTOS PAIVA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 28 de Fevereiro de 2024.

Assinatura Eletrônica

13/04/2024 13:21:16.0

EDUARDO DOS SANTOS PAIVA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

11/04/2024 14:00:17.0

CAROLINA DE SOUZA MÜLLER

Avaliador Externo (DPTO REUMATOLOGIA - CHC - UFPR)

Assinatura Eletrônica

11/04/2024 15:12:52.0

EDGARD TORRES DOS REIS NETO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)

Rua General Carneiro, 181 - Prédio Central - 11º Andar - Curitiba - Paraná - Brasil

CEP 80060-150 - Tel: (41) 3360-1099 - E-mail: ppgmedicina@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 356320

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://siga.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 356320

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Maria Cristina Boni e Hélio Valdivino Brandão, além do meu padrasto Jaime Luiz Gomes, não apenas pela formação, mas também pelo apoio e carinho em todos os momentos.

A meu marido, Matheus Lenci Marques, pela compreensão, carinho e incentivo durante esse projeto.

Aos mestres Dr. Salun Coelho Aragão e Dra. Natalia Pereira Machado por todos os ensinamentos sobre a reumatologia, além do amor pelo lúpus.

Ao meu orientador Dr. Eduardo dos Santos Paiva pelo acompanhamento, incentivo e orientação necessária para a realização do trabalho.

Aos amigos Gabriel Caetano Pereira, Thais Andrade Sato e Thaissa Antunes Mattar Valente pela amizade e companheirismo durante o projeto e residência.

A todos os professores que fizeram parte direta ou indiretamente de minha formação.

A toda equipe do serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná pelo apoio durante o projeto.

"É mais importante conhecer a pessoa que tem a doença do que a doença que a pessoa tem." Hipócrates.

RESUMO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença autoimune do tecido conjuntivo que afeta predominantemente mulheres. É heterogêneo, tanto biológica quanto imunologicamente, com diversas apresentações clínicas. Devido à extensa gama de manifestações, critérios envolvendo aspectos clínicos e imunológicos têm sido utilizados para classificação da doença. Pouco se sabe sobre as diferenças nos critérios diagnósticos quando se comparam indivíduos do sexo masculino e feminino. Métodos: Em estudo retrospectivo, utilizando coorte histórica com dados de pacientes do Ambulatório de Reumatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, buscamos informações a respeito da utilização dos critérios SLICC 2012 e ACR-EULAR 2019 para LES em homens. Resultados: Pacientes do sexo masculino apresentam maior frequência de derrame pleural (37,9% p 0,002) e derrame pericárdico (27,6% p 0,02), além de manifestações neurológicas (3,7% p < 0,001), principalmente convulsões (22,4% p 0,003), e febre (60,3% p < 0,001). Em relação ao sexo feminino, há predomínio de alopecia (55,2% p < 0,001), artralgia (91,4% p 0,014) e predomínio de anticorpo anti-Ro (51% p 0,044). Discussão: Na comparação entre os escores SLICC e ACR-EULAR não foram encontradas diferenças, pois 98,3% dos pacientes do sexo masculino atingiram o SLICC e 94,8% os critérios ACR-EULAR, apoiando a hipótese de que os critérios podem ser utilizados independentemente do gênero do paciente.

Palavras- chave: lúpus eritematoso sistêmico (LES); homens, SLICC 2012, ACR-EULAR 2019.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease of the connective tissue that predominantly affects women. It is heterogeneous both biologically and immunologically, with various clinical presentations. Due to the extensive range of manifestations, criteria involving clinical and immunological aspects have been used for disease classification. Little is known about the differences in diagnostic criteria when comparing male and female individuals. Methods: In a retrospective study, using a historical cohort with data from patients at the Rheumatology Clinic of the Hospital de Clínicas at the Federal University of Paraná, we searched for information regarding the use of SLICC 2012 and ACR-EULAR 2019 criteria for SLE in men. Results: Male patients have a higher frequency of pleural effusion (37.9% p 0.002) and pericardial effusion (27.6% p 0.02), as well as neurological manifestations (3.7% p <0.001), mainly seizures (22.4% p 0.003), and fever (60.3% p < 0.001). Regarding females, there is a predominance of alopecia (55.2% p <0.001), arthralgia (91.4% p 0.014), and the predominance of anti-Ro antibody (51% p 0.044). Discussion: In the comparison between the SLICC and ACR-EULAR scores, no differences were found since 98.3% of male patients reached SLICC, and 94.8%, the ACR-EULAR criteria, supporting the hypothesis that the criteria can be used regardless of the patient's gender.

Key words: systemic lupus erythematosus (SLE), male patients, SLICC 2012, ACR-EULAR 2019

Lista de tabelas

Tabela 1: Critérios 1982 ARA	16
Tabela 2: Critérios de Classificação SLICC	19
Tabela 3: Critérios ACR- Eular 2019	20
Tabela 4: Características da população masculina	27
Tabela 5: Associação de sexo com variáveis relativas às manifestações clínicas ...	28
Tabela 6: Associação de sexo com variáveis relativas a manifestações sorológicas	29
Tabela 7: fibromialgia e artralgia	31
Tabela 8: Sexo x variáveis relativas aos escores	31

Lista de abreviaturas e siglas

<i>LES</i>	<i>Lúpus eritematoso sistêmico</i>
<i>EULAR</i>	<i>European Alliance of Associations for Rheumatology – Aliança europeia de associações de Reumatologia</i>
<i>ACR</i>	<i>American College Rheumatology - Colégio Americano de Reumatologia</i>
<i>SLICC</i>	<i>Colaboração Internacional Clínica de Lúpus Eritematoso Sistêmico</i>
<i>FAN</i>	<i>Fator antinuclear</i>
<i>Anti-DNAs</i>	<i>Anticorpo anti ácido desoxirribonucleico de dupla hélice</i>
<i>Anti -Sm</i>	<i>Anticorpo anti Smith</i>
<i>Ig</i>	<i>Imunoglobulina</i>

Sumário

1. INTRODUÇÃO	12
2. IMPORTÂNCIA DO ESTUDO.....	13
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	14
3.1. Lúpus eritematoso sistêmico.....	14
3.2. Critérios de classificação.....	15
4. OBJETIVOS.....	23
4.1. Geral.....	23
4.2. Específico.....	23
5. METODOLOGIA.....	24
5.1. Tipo de estudo.....	24
5.2. Critérios de inclusão.....	24
5.3. Critérios de exclusão.....	24
5.4. População do estudo.....	24
5.5. Métodos.....	25
5.6. Análise estatística.....	25
6. RESULTADOS.....	27
7. DISCUSSÃO.....	32
8. CONCLUSÃO.....	34
REFERÊNCIAS.....	35

1. INTRODUÇÃO

Lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune do tecido conjuntivo, predominando em mulheres, (ZUCCHI, 2019) heterogênea (biológica e imunologicamente) e com várias apresentações clínicas distintas. (ALJABERI *et al.*, 2021) Devido à extensa gama de manifestações, critérios pré-estabelecidos, envolvendo aspectos clínicos e imunológicos, têm sido usados para classificação da doença. (JOHNSON *et al.*, 2020)

Tais critérios são usados para formação de grupos homogêneos para estudos observacionais e ensaios clínicos. De maneira inadequada, são usados na prática clínica para diagnóstico, porém o diagnóstico clínico pode preceder a classificação em estágios precoces, quando o paciente não alcança todos os critérios. (ADAMICHOU *et al.*, 2020) Os critérios utilizados por mais tempo foram os do Colégio Americano de Reumatologia -1997 (ACR -1997) (HOCHBERG, 1997) e da Colaboração Internacional Clínica de Lúpus Eritematoso Sistêmico -2012 (SLICC-2012) (PETRI *et al.*, 2012)

Em 2019, publicaram-se novos critérios de classificação, com presença obrigatória de fator antinuclear e determinando pesos diferentes para cada característica da doença. (ARINGER; PETRI, 2020)

O lúpus eritematoso sistêmico é mais prevalente entre as mulheres durante o período reprodutivo, mas a causa dessa predileção não está totalmente estabelecida. (DO SOCORRO TEIXEIRA MOREIRA ALMEIDA *et al.*, 2011) Indivíduos do sexo masculino com lúpus eritematoso sistêmico apresentam maior incidência de acometimento renal e como consequência, uma doença mais grave. (LU *et al.*, 2020) Esta diferença de manifestações pode levar a um atraso diagnóstico, devido a menor incidência de manifestações cutâneas e articulares, o que leva a demora da hipótese diagnóstica de LES, e com isso, e tratamento potencialmente inadequado para estes pacientes. (DO SOCORRO TEIXEIRA MOREIRA ALMEIDA *et al.*, 2011)

Com base nestas informações, o presente estudo foi planejado visando comparar os critérios de SLICC 2012 e ACR EULAR 2019 na população masculina, e avaliar estes critérios para sua aplicação em homens.

2. IMPORTÂNCIA DO ESTUDO

Este estudo tem sua importância devido a pouca literatura disponível em que se estudam as características do LES em pacientes do sexo masculino.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune que pode afetar vários órgãos, incluindo pele, articulações, sistema nervoso central e rins. Mulheres em idade fértil e certos grupos raciais são tipicamente predispostos a desenvolver a doença. (KAUL *et al.*, 2016)

O diagnóstico é principalmente clínico e permanece desafiador devido à heterogeneidade do LES. Os critérios de classificação têm auxiliado os ensaios clínicos. (KAUL *et al.*, 2016)

Fatores genéticos e ambientais influenciam o desenvolvimento do LES. Deficiências de complemento de um único gene estão fortemente associadas ao LES, no entanto a doença é hereditária de maneira poligênica na maioria dos pacientes. Interações genéticas com fatores ambientais como luz ultravioleta, infecção pelo vírus Epstein – Barr e fatores hormonais podem iniciar o doença. (KAUL *et al.*, 2016) A preponderância feminina no LES sugere que fatores endócrinos são importantes. No entanto, os ensaios clínicos usando dehidroepiandrosterona (DHEA) como tratamento mostraram menos efeito do que se poderia esperar se a deficiência de DHEA fosse o mecanismo mais importante da doença. (KAUL *et al.*, 2016) As mulheres tendem a desenvolver LES mais jovens do que os homens, enquanto os homens têm maior probabilidade de apresentar envolvimento seroso e renal, trombose e lesões cutâneas discoides, além de apresentarem maior sequelas e taxas de sobrevivência mais baixas. (RIVEROS FRUTOS *et al.*, 2017)

O LES é causado por reações autoimunes nas quais os sistemas imunes inato e adaptativo direcionam uma resposta imune inadequada a partículas celulares contendo ácido nucléico. (RIVEROS FRUTOS *et al.*, 2017) Associa-se com heterozigose HLA-DR3 e HLA-DR15, não exclusivas do LES, além de anormalidades nos fenótipos e na função das células mieloides e linfoides. Desequilíbrios individuais em citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias versus anti-inflamatórias, heterogeneidade da frequência e funcionalidade das células T reguladoras e células B reguladoras, formação de complexos autoimunes e anticorpos são outros mecanismos de fisiopatogênese implicados no LES. (DÖRNER; FURIE, 2019)

O LES possui uma gama de apresentações clínicas, acometendo diferentes sistemas e órgãos, e cada órgão pode manifestar a atividade de maneiras diferentes em cada paciente. Lesões de pele podem se apresentar como *rash* malar, lúpus discoide e perniose lúpica, por exemplo. O envolvimento neurológico é complexo com sintomas como cefaleia, convulsões e características trombóticas, incluindo acidente vascular encefálico (AVE). Nefrite lúpica, levando a presença de proteinúria em faixa maior que 500mg em 24 horas ou hematúria, marca acometimento renal.(DÖRNER; FURIE, 2019)

Pacientes com LES são tratados com anti-inflamatórios não esteroidais, antimaláricos, glicocorticoides e imunossupressores, incluindo ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato e micofenolato mofetil. A escolha do tratamento depende da gravidade da manifestação da doença e do órgão envolvido.(TSOKOS, 2011) O prognóstico da doença é muito variável, dependendo das manifestações e órgãos afetados no paciente, além da taxa de remissão e resposta ao tratamento. Moléculas alvo específicas para pacientes com características sorológicas e clínicas distintas são esperadas para o futuro. (DÖRNER; FURIE, 2019) Porém para que estes ensaios clínicos tenham sucesso, é necessário que os pacientes sejam separados em grupos cada vez mais homogêneos, o que remete ao principal tópico deste trabalho, os critérios de classificação.

3.2. CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO

Os critérios EULAR – ACR mencionados acima são critérios de classificação em oposição aos critérios de diagnóstico. Os critérios diagnósticos são um conjunto de sinais, sintomas e testes para uso em cuidados clínicos de rotina para orientar o cuidado de pacientes individuais. (SWEATT,S.K, GOWER, B.A, CHIEH, A.Y, LIU, Y, LI, 2016) Os critérios de classificação são definições padronizadas que se destinam principalmente a criar coortes bem definidas e relativamente homogêneas para pesquisa clínica; eles não se destinam a capturar todo o universo de possíveis pacientes, mas sim a capturar a maioria dos pacientes com características-

chave compartilhadas da doença. (SWEATT, S.K, GOWER, B.A, CHIEH, A.Y, LIU, Y, LI, 2016)

Em 1982, a Associação Americana de Reumatologia (ARA) revisou os critérios de 1971 para classificação clínica de LES, para atualizar critérios imunológicos e novos conhecimentos a cerca da doença. Foram propostos 11 critérios para fins de identificação de pacientes em estudos clínicos, considerando um paciente como portador de LES caso apresente 4 ou mais critérios presentes, dos 11 elencados, em série ou simultaneamente, durante qualquer intervalo de observação. (TAN *et al.*, 1982) Critérios estão descritos na tabela 1.

Tabela 1: Critérios 1982 ARA

Critérios	Definição
1. <i>Rash</i> malar	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre a região malar, tendendo a poupar os sulcos nasolabiais
2. <i>Rash</i> discoide	Manchas eritematosas elevadas com escamação ceratótica aderente e obstrução folicular; cicatriz atrófica pode ocorrer em lesões mais antigas
3. Fotossensibilidade	Erupção cutânea como resultado de reação incomum à luz solar, pelo histórico do paciente ou observação do médico
4. Úlceras orais	Úlceras orais ou nasofaríngeas, normalmente indolores, observados pelo médico
5. Artrite	Artrite não erosiva envolvendo 2 ou mais articulações periféricas, caracterizada por sensibilidade e edema
6. Serosite	a) Pleurite: história convincente de dor pleurítica ou atrito pleural auscultado por um médico ou evidência de derrame pleural

	<p>OU</p> <p>b) Pericardite documentada por eletrocardiograma (ECG) ou fricção ou evidência de derrame pericárdico</p>
7. Lesão renal	<p>a) Proteinúria persistente maior que 0,5 gramas/dia ou maior que 3+ se a quantificação não for realizada</p> <p>OU</p> <p>b) Cilindros celulares - podem ser eritrócitos, hemoglobina, granular, tubular ou misto</p>
8. Desordem neurológica	<p>a) Convulsões na ausência do uso de drogas ou distúrbios metabólicos conhecidos como cetoacidose, uremia ou distúrbio hidroeletrólítico</p> <p>b) Psicose na ausência de drogas ou distúrbios metabólicos conhecidos como cetoacidose, uremia ou distúrbio hidroeletrólítico</p>
9. Desordem hematológica	<p>a) Anemia hemolítica com reticulocitose</p> <p>OU</p> <p>b) Leucopenia (menos de 4000/mm³ em duas ou mais ocasiões)</p> <p>OU</p> <p>c) Linfopenia (menos de 1500/mm³ em duas ou mais ocasiões)</p> <p>OU</p> <p>d) Trombocitopenia (menos de 100.000mm³ na ausência de drogas que possam causar plaquetopenia)</p>
10. Desordem imunológica	<p>a) Célula LE positiva</p> <p>OU</p> <p>b) Anti DNA: anticorpo contra o DNA nativo em títulos anormais</p>

	<p>OU</p> <p>c) Anti Sm: presença de anticorpo contra o antígeno nuclear Sm</p> <p>OU</p> <p>d) Sorologia falso positivo para sífilis com resultado positivo nos últimos 6 meses e confirmada por imobilização do <i>Treponema pallidum</i> ou teste de absorção de anticorpo treponêmico fluorescente</p>
11. Anticorpo antinuclear	Título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência ou um ensaio equivalente em qualquer ponto no tempo e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome de “lúpus induzido por drogas”

Desde a publicação dos critérios de 1982, foram feitas várias descobertas como a presença e a associação de síndrome antifosfolípides com LES, além da síndrome antifosfolípides primária. Necessitou-se então, de uma revisão dos critérios de 1982 pelo Comitê de critérios diagnósticos e terapêuticos do ACR com as seguintes recomendações: não usar mais as células LE como critério - critério 10(a); e mudar o critério 10 (d) para achado positivo de anticorpos antifosfolípides com base em 1) um nível sérico anormal de anticorpos IgG ou IgM anticardiolipina, 2) um resultado de teste positivo para anticoagulante lúpico usando um método padrão, ou 3) um teste sorológico falso-positivo para sífilis conhecido por ser positivo há pelo menos 6 meses e confirmado por imobilização do *Treponema pallidum* ou teste de absorção de anticorpo treponêmico fluorescente. (HOCHBERG, 1997). Esta carta de revisão, publicada por Hochberg, ficou conhecida como critérios de classificação de LES do ACR de 1997.

Em 2012 o grupo SLICC revisou e validou os critérios do ACR de 1997 para classificação do LES com o objetivo de melhorar a relevância clínica e incorporar critérios imunológicos. (PETRI *et al.*, 2012). Foram identificados 17 critérios, descritos na tabela abaixo (tabela 2). Para que o paciente fosse

classificado como portador de LES, a classificação requeria os seguintes tópicos: 1) Preenchimento de pelo menos quatro critérios, com pelo menos um critério clínico E um critério imunológico OU 2) Nefrite lúpica como único critério clínico na presença de FAN ou anticorpos anti-DNAs. (PETRI *et al.*, 2012).

Tabela 2: Critérios de Classificação SLICC

Critérios Clínicos	Critérios imunológicos
1. Lúpus cutâneo agudo – <i>rash</i> malar, lúpus bolhoso, <i>rash</i> maculopapular, fotossensibilidade	1.FAN positivo
2. Lúpus cutâneo crônico – <i>rash</i> discoide clássico localizado ou generalizado, lúpus hipertrófico, paniculite lúpica, lúpus mucoso, lúpus tímido, lúpus discoide/ líquen plano	2.Anti DNAs acima do valor de referência do laboratório (exceto teste ELISA – duas vezes acima do valor de referência)
3. Úlceras orais em palato, boca, língua ou úlceras nasais – excluindo outras causas de úlceras	3.Anti- Smith
4. Alopecia não cicatricial	4.Anticorpos antifosfolípides (algum dos seguintes) - Anticoagulante lúpico - Anticardiolipina (IgA, IgG ou IgM) em médios ou altos títulos - Anti beta 2 glicoproteína 1 (IgA, IgG ou IgM)
5. Sinovite em duas ou mais articulações ou artralgia \geq 2 articulações com > 30 minutos de rigidez matinal	5.Complemento baixo: c3, c4 ou ch50

6. Serosite pleural ou pericárdica	6.Coombs direto positivo na ausência de anemia hemolítica
7. Proteinúria > 500mg em 24h ou hematúria	
8. Neurológico: convulsões, psicose, mononeurite <i>multiplex</i> , mielite, neuropatia periférica ou central, estado confusional agudo – desde que excluídas outras causas para os eventos	
9. Anemia hemolítica	
10.Leucopenia (< 4000/mm ³) ou linfopenia (< 1000/mm ³)	
11.Trombocitopenia (< 100.000/mm ³)	

Em 2019, em um esforço conjunto do ACR e do EULAR, foram revistos os critérios de 1997 e foram lançados os critérios de classificação ACR- EULAR 2019. (ARINGER *et al.*, 2019b). Esta iniciativa teve como objetivo excluir mimetizadores de lúpus, além de promover a aplicabilidade em LES juvenil e quadros precoces.(DÖRNER; FURIE, 2019) Como critério de entrada obrigatório definiu-se FAN positivo pelo menos uma vez, seguido de critérios aditivos ponderados em 7 domínios clínicos (constitucionais, hematológicos, neuropsiquiátricos, mucocutâneos, serosos, musculoesqueléticos, renais) e 3 imunológicos (anticorpos antifosfolípides, complemento, anticorpos específicos para LES) e ponderados de 2 a 10, classificando como LES aqueles pacientes com ≥ 10 pontos (tabela 3). (ARINGER *et al.*, 2019b). Na coorte de validação, os novos critérios tiveram uma sensibilidade de 96,1% e especificidade de 93,4%, em comparação com a sensibilidade de 82,8% e especificidade de 93,4% do ACR 1997 e sensibilidade de 96,7% e especificidade de 83,7% dos critérios SLICC 2012. (ARINGER *et al.*, 2019b)

Tabela 3: Critérios ACR- Eular 2019

Critérios Clínicos	Peso	Critérios imunológicos	Peso
Constitucional - Febre	2	Anticorpos antifosfolípides: Anticoagulante lúpico OU Anticardiolipina OU Anti beta 2 glicoproteína 1	2
Hematológico - Leucopenia - Trombocitopenia - Hemólise autoimune	3 4 4	Complemento: Baixo C3 OU baixo C4 C3 E C4 baixos	3 4
Neuropsiquiátrico - Delirium - Psicose - Convulsões	2 3 5	Anticorpos específicos do LES Anti DNAs OU anti Sm	6
Mucocutânea - Alopecia não cicatricial - Úlceras orais - Lúpus subagudo ou discoide - Lúpus cutâneo agudo	2 2 4 6		
Serosas - Efusão pleurítica ou pericárdica - Pericardite aguda	5 6		
Musculoesquelético - Envolvimento articular	6		
Renal - Proteinúria >0.5g/24h	4		

- Biópsia renal com nefrite lúpica classe II ou V	8		
- Biópsia renal com nefrite lúpica classe III ou IV	10		

4. OBJETIVOS

4.1. GERAL

Avaliar a diferença dos critérios de classificação em pacientes do sexo masculino com lúpus eritematoso sistêmico, comparando com uma população do sexo feminino, e buscando validar estas ferramentas para o uso em pacientes do sexo masculino.

4.2. ESPECÍFICO

Os objetivos específicos do trabalho são:

- a) Avaliar se o sexo é uma variável importante para a classificação dos pacientes.
- b) Analisar o desempenho de cada critério de classificação nos pacientes do sexo masculino.
- c) Avaliar qualitativamente cada manifestação da doença, comparando com a mesma população do sexo feminino.

5. METODOLOGIA

Todos os procedimentos deste estudo seguiram os preceitos éticos estabelecidos pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Paraná, tendo todos os procedimentos sido verificados e aprovados por este comitê, sob o processo número CAAE 51403521.4.0000.0096.

5.1. TIPO DE ESTUDO

Estudo transversal, do tipo coorte histórica.

5.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos indivíduos avaliados no ambulatório de Reumatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, que tenham diagnóstico prévio ou atual de LES, do sexo masculino. Após a inclusão de todos os pacientes do sexo masculino, haverá o pareamento com pacientes do sexo feminino, de acordo com a idade e ano do diagnóstico.

5.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos do estudo:

- a) Pacientes com prontuários incompletos ou inconclusivos para o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico
- b) Pacientes transgênero

5.4. POPULAÇÃO DO ESTUDO

Os dados para o estudo serão coletados por meio de informações contidas nos prontuários dos indivíduos que se enquadram nos critérios de inclusão do estudo.

5.5. MÉTODOS

O estudo foi realizado com base nos dados de uma amostra por conveniência. Foram incluídos todos os pacientes do sexo masculino atendidos no ambulatório de Lúpus Eritematoso Sistêmico no serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2020 e pacientes do sexo feminino atendidos no mesmo período. Estimava-se que seria de 50 a 60 homens e em torno de 120 mulheres (relação H:M 1:2)), no início do estudo. Foram coletados dados de 63 homens inicialmente, porém havia 2 pacientes transexuais que foram excluídos do estudo e 3 prontuários incompletos, também excluídos do estudo. Dados de 58 homens foram coletados e então pareados com 116 mulheres. A seleção dos casos femininos foi feita pareando por idade ao diagnóstico (com margem de dois anos de diferença) e mês do diagnóstico (atendimento no mesmo mês) em relação aos casos masculinos. Foram coletados dados demográficos dos pacientes, manifestações clínicas e exames laboratoriais.

5.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para descrição de idade foram apresentados média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo. Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por média, desvio padrão, mediana e amplitude interquartilica. Variáveis categóricas foram descritas por frequência absoluta e percentual. Para a comparação entre sexos quanto a variáveis quantitativas foi usado o teste t de Student para amostras independentes. Em relação a variáveis categóricas, as comparações serão feitas considerando-se o teste exato de Fisher ou o teste de Qui-quadrado. A associação de cada manifestação da doença com sexo foi analisada ajustando-se modelos de Regressão Logística e aplicando o teste de Wald para avaliar a significância das variáveis. A medida de associação estimada foi a odds ratio (OR) com intervalos de confiança de 95%. Para avaliar a qualidade de cada um dos critérios SLICC 2012 e ACR – EULAR 2019 para o diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) foram apresentadas estimativas da sensibilidade com

intervalos de confiança de 95%. Para os testes estatísticos, valores de $p < 0,05$ indicarão significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.28.0.

6. RESULTADOS

Ao todo foram incluídos dados de 174 pacientes com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico acompanhados no ambulatório de Lúpus Eritematoso Sistêmico do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Como amostra por conveniência, foram coletados dados de 58 pacientes do sexo masculino (33,3%) e pareados com 116 (66,7%) do sexo feminino. Todos foram avaliados quanto a manifestações clínicas da doença, manifestações imunológicas e quanto aos scores SLICC e EULAR-ACR.

A média de idade ao diagnóstico foi 30 anos, com desvio padrão de 14,3 para mulheres e 14,9 para homens. Tabela 4 reúne as características da população masculina deste estudo.

Tabela 4: Características da população masculina

Idade ao diagnóstico	30 anos (14,9)
Média de anos de doença	10,12
FAN	≥1:640 nuclear homogêneo – 36,2% (21)
Manifestações cutâneas	87,4% (51)
Manifestações articulares	77,6% (45)
Serosites	39,6% (23)
Nefrite lúpica	60,3% (35)
Manifestações neurológicas	37,9% (22)
Febre	60,3% (35)

Agrupando todas as manifestações clínicas e sorológicas ligadas ao diagnóstico de LES, inferimos que pacientes do sexo masculino apresentam maior frequência de derrame pleural (37,9% p 0,002) e derrame pericárdico (27,6% p 0,02), além de manifestações neurológicas (3,7% p <0,001), principalmente quadros convulsivos (22,4% p 0,003) e febre (60,3% p < 0,001).

Já no que se refere ao sexo feminino, há predominância de alopecia (55,2% p <0,001), artralgia (91,4% p 0,014), além do predomínio do anticorpo anti-Ro (51% p 0,044).

A tabela 5 compara manifestações clínicas no sexo masculino e feminino.

Tabela 5: Associação de sexo com variáveis relativas às manifestações clínicas

Variável	Classif	Sexo				p*	OR (IC95%)
		Feminino		Masculino			
		n	%	n	%		
M. Cutânea	Não	11	9,5%	7	12,1%	0,598	0,76 (0,28 – 2,09)
	Sim	105	90,5%	51	87,9%		
Rash	Não	33	28,4%	23	39,7%	0,137	0,61 (0,31 – 1,17)
	Sim	83	71,6%	35	60,3%		
Fotossensibilidade	Não	48	41,4%	27	46,6%	0,516	0,81 (0,43 – 1,53)
	Sim	68	58,6%	31	53,4%		
Úlceras	Não	70	60,3%	33	56,9%	0,663	1,15 (0,61 – 2,18)
	Sim	46	39,7%	25	43,1%		
Cutâneo crônico	Não	92	79,3%	44	75,9%	0,604	1,22 (0,58 – 2,58)
	Sim	24	20,7%	14	24,1%		
Alopecia	Não	52	44,8%	43	74,1%	<0,001	0,28 (0,14 – 0,57)
	Sim	64	55,2%	15	25,9%		
Sinovite	Não	35	30,2%	16	27,6%	0,724	1,13 (0,56 – 2,28)
	Sim	81	69,8%	42	72,4%		
Artralgia	Não	10	8,6%	13	22,4%	0,014	0,33 (0,13 – 0,80)
	Sim	106	91,4%	45	77,6%		
Derrame pleural	Não	97	83,6%	36	62,1%	0,002	3,12 (1,51 – 6,43)
	Sim	19	16,4%	22	37,9%		
Derrame pericárdico	Não	101	87,1%	42	72,4%	0,020	2,57 (1,16 – 5,66)
	Sim	15	12,9%	16	27,6%		
Proteinúria > 500	Não	49	42,2%	23	39,7%	0,744	1,11 (0,59 – 2,12)
	Sim	67	57,8%	35	60,3%		
Biopsia renal**	Não	57	50,4%	26	44,8%	0,487	1,25 (0,66 – 2,36)
	Sim	56	49,6%	32	55,2%		
Neurológico	Não	100	86,2%	36	62,1%	<0,001	3,82 (1,81 – 8,07)
	Sim	16	13,8%	22	37,9%		

Convulsão	Não	109	94,0%	45	77,6%		
	Sim	7	6,0%	13	22,4%	0,003	4,50 (1,68 – 12,0)
Psicose	Não	113	97,4%	57	98,3%		
	Sim	3	2,6%	1	1,7%	0,722	0,66 (0,07 – 6,50)
Mononeurite	Não	113	97,4%	53	91,4%		
	Sim	3	2,6%	5	8,6%	0,091	3,55 (0,82 – 15,4)
Delirium	Não	116	100%	57	98,3%		
	Sim	0	0%	1	1,7%	-	-
PRES	Não	116	100%	57	98,3%		
	Sim	0	0%	1	1,7%	-	-
Febre	Não	88	75,9%	23	39,7%		
	Sim	28	24,1%	35	60,3%	<0,001	4,78 (2,43 – 9,41)

*Modelo de Regressão Logística e teste de Wald, $p < 0,05$

**Entre pacientes do sexo feminino 3 (2,6%) tinham indicação de realizar biópsia renal, mas não realizaram

Para cada uma das variáveis apresentadas, que compõem os critérios de classificação SLICC e ACR-EULAR, testou-se a hipótese nula de que não há associação entre a variável e o sexo, versus a hipótese que há associação. Na população do estudo, foi encontrado que alopecia ($p < 0,001$), artralgia ($p 0,014$), presença do anti-Ro ($p 0,044$) e hipocomplementemia de c4 ($p 0,010$) são mais frequentes no sexo feminino.

A tabela 6 compara as variáveis relativas as manifestações sorológicas de acordo com o sexo do paciente. Percebemos que a hipocomplementemia de C4 (89,7% $p 0,010$) é um fator relevante para pacientes do sexo feminino, como já descrito na literatura. Deve-se ressaltar a falta de dados em prontuário de Coombs direto (apenas 56% dos pacientes apresentavam dosagem) e anticorpos anti beta 2 glicoproteína 1 (apenas 37% apresentavam este dado), pela indisponibilidade de dosagem durante o seguimento do paciente.

Tabela 6: Associação de sexo com variáveis relativas a manifestações sorológicas

Associação de sexo com variáveis relativas a manifestações sorológicas

Variável	Classif	Sexo				p*	OR (IC95%)
		Feminino		Masculino			
		n	%	n	%		

Anemia hemolítica	Não	80	69,0%	39	67,2%		
	Sim	36	31,0%	19	32,8%	0,818	1,08 (0,55 – 2,13)
Coombs	Não	39	55,7%	13	46,4%		
	Sim	31	44,3%	15	53,6%	0,406	1,45 (0,60 – 3,50)
Leucopenia	Não	88	75,9%	41	71,9%		
	Sim	28	24,1%	16	28,1%	0,577	1,23 (0,60 – 2,51)
Linfopenia	Não	56	48,3%	18	31,6%		
	Sim	60	51,7%	39	68,4%	0,038	2,02 (1,04 – 3,94)
Plaquetopenia	Não	91	78,4%	40	70,2%		
	Sim	25	21,6%	17	29,8%	0,235	1,55 (0,75 – 3,18)
Anti DNAds	Não	42	36,2%	19	33,9%		
	Sim	74	63,8%	37	66,1%	0,770	1,11 (0,57 – 2,16)
Anti Sm	Não	74	70,5%	35	72,9%		
	Sim	31	29,5%	13	27,1%	0,757	0,89 (0,41 – 1,90)
Anti RNP	Não	63	62,4%	28	60,9%		
	Sim	38	37,6%	18	39,1%	0,862	1,07 (0,52 – 2,18)
Anti ro	Não	51	49,0%	32	66,7%		
	Sim	53	51,0%	16	33,3%	0,044	0,48 (0,24 – 0,98)
Anti la	Não	81	77,1%	39	84,8%		
	Sim	24	22,9%	7	15,2%	0,288	0,61 (0,24 – 1,53)
Cardiolipina	Não	79	72,5%	37	77,1%		
	Sim	30	27,5%	11	22,9%	0,545	0,78 (0,35 – 1,73)
Anticoag lúpico	Não	88	80,7%	34	73,9%		
	Sim	21	19,3%	12	26,1%	0,345	1,48 (0,66 – 3,33)
Antiglicoproteína	Não	34	82,9%	14	66,7%		
	Sim	7	17,1%	7	33,3%	0,154	2,43 (0,72 – 8,21)
C3 baixo	Não	48	41,4%	21	36,2%		
	Sim	68	58,6%	37	63,8%	0,511	1,24 (0,65 – 2,38)
C4 baixo	Não	12	10,3%	15	25,9%		
	Sim	104	89,7%	43	74,1%	0,010	0,33 (0,14 – 0,76)

*Modelo de Regressão Logística e teste de Wald, $p < 0,05$

Devido a grande prevalência de sobreposição de lúpus eritematoso com fibromialgia, foram avaliados se os pacientes com artralgia eram fibromiálgicos ou não. Não se encontrou relação entre esta manifestação da doença e a presença de fibromialgia, descrita na tabela 7.

Tabela 7: fibromialgia e artralgia

	Fibromialgia	Artralgia				p*
		Não		Sim		
		n	%	n	%	
Sexo feminino	Não	9	90%	85	80,2%	0,685
	Sim	1	10%	21	19,8%	
Sexo masculino	Não	13	100%	44	97,8%	1
	Sim	0	0%	1	2,2%	

*Teste exato de Fisher, $p < 0,05$

No que se refere aos scores SLICC e ACR-EULAR, não foi encontrada diferença entre eles no sexo masculino. De 58 pacientes analisados, 54 (93,1%) foram enquadrados nos dois critérios, 3 (5,2%) preencheram somente o critério SLICC, pela falta de FAN descrita em prontuário, e somente 1 (1,7%) não obteve a classificação de SLICC, pontuando somente na classificação ACR-EULAR. Este paciente não atingia os 4 critérios de 17 necessários para a positividade do SLICC (apresentava 2 critérios clínicos e 1 critério sorológico). Tabela 8 demonstra dados relativos a ACR-EULAR e SLICC.

Tabela 8: Sexo x variáveis relativas aos escores

Variável	Classif	Sexo				p*	OR (IC95%)
		Feminino		Masculino			
		n	%	n	%		
SLICC	Não	2	1,7%	1	1,7%	1	1 (0,09 – 11,3)
	Sim	114	98,3%	57	98,3%		
ACR EULAR	Não	2	1,7%	3	5,2%	0,221	0,32 (0,05 – 1,98)
	Sim	114	98,3%	55	94,8%		

7. DISCUSSÃO

Este trabalho descreve manifestações clínicas e sorológicas de uma coorte retrospectiva de homens com lúpus eritematoso sistêmico. Nas análises feitas durante este trabalho, não houve diferença entre os critérios SLICC 2012 e ACR-EULAR 2019, quando comparados entre si e entre homens e mulheres. Em concordância com outros estudos(KIM *et al.*, 2022)(NUSBAUM *et al.*, 2020)(RIVEROS FRUTOS *et al.*, 2017), evidenciou-se que manifestações cutâneo-articulares são mais comuns em mulheres, como a presença de alopecia ($p < 0,001$) e artralgia ($p 0,014$).

Com a perspectiva de manifestações predominantes no sexo masculino no estudo, cita-se a presença de derrame pleural ($p 0,002$) e pericárdico ($p 0,02$), convulsões ($p 0,003$), além de febre ($p 0,004$). Estas manifestações já são descritas na literatura conhecida (NUSBAUM *et al.*, 2020)(LU *et al.*, 2020)

No que se refere as manifestações sorológicas, confirmam-se os dados da literatura da prevalência de anti-Ro em mulheres (RIVEROS FRUTOS *et al.*, 2017), porém não há predomínio de anticorpo específico em homens no presente estudo, indo contrário a estudos anteriores (KIM *et al.*, 2022), em que havia maior prevalência de anti DNAds(KIM *et al.*, 2022), anti Sm(KIM *et al.*, 2022), anticoagulante lúpico(RIVEROS FRUTOS *et al.*, 2017)(NUSBAUM *et al.*, 2020) e menor prevalência de anti-Ro e anti-La.(KIM *et al.*, 2022)

Nas manifestações hematológicas, demonstrou-se a presença de linfopenia predominando em pacientes do sexo masculino, diferenciando de outros estudos em que a anemia hemolítica era a principal manifestação hematológica(RENAU; ISENBERG, 2012).

Quanto a hipocomplementemia, verificou-se que a hipocomplementemia de c4 é mais comum em mulheres, diferindo de outro estudo com pacientes latinos, que encontrou que pacientes do sexo masculino tem mais hipocomplementemia de c3(GARCIA *et al.*, 2005).

Na comparação entre os scores SLICC e ACR-EULAR não foi encontrado diferenças, uma vez que 98,3% dos pacientes homens atingiram o SLICC e 94,8% atingiram o ACR-EULAR, o que corrobora a hipótese de que os critérios podem ser usados independente do sexo do paciente. (ARINGER *et al.*, 2019a)(DAHLSTRÖM; SJÖWALL, 2019).

No desenho deste trabalho, pelo acompanhamento com os pacientes em ambulatório, esperava-se diferença no que se refere ao quadro renal, o que não foi demonstrado posteriormente.

O presente estudo possui algumas limitações. Foram avaliados somente pacientes do ambulatório de lúpus eritematoso sistêmico de um hospital terciário, em que casos mais simples podem ter sido deixados de fora. Além disso, caso o paciente acompanhasse em outro ambulatório devido uma sobreposição de doenças também não foram avaliados. Nem todos os exames laboratoriais foram coletados, pois trata-se de um serviço público em que havia falta de insumos esporadicamente.

8. CONCLUSÃO

Como principais pontos do estudo podemos citar a validação que não há diferença nos critérios ACR-EULAR 2019 e SLICC 2012 no que se refere ao sexo dos pacientes. No que decorre das manifestações clínicas, confirmaram-se os dados presentes na literatura sobre o predomínio de manifestações como serosites, convulsões e febre. Como dado novo, verificou-se que o anti-Ro é mais prevalente em mulheres, nesta população.

REFERÊNCIAS

ADAMICHOU, Christina *et al.* In an early SLE cohort the ACR-1997, SLICC-2012 and EULAR/ACR-2019 criteria classify non-overlapping groups of patients: use of all three criteria ensures optimal capture for clinical studies while their modification earlier classification and treatment. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 79, n. 2, p. 232–241, 1 fev. 2020.

ALJABERI, Najla *et al.* Performance of the New 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus in Children and Young Adults. *Arthritis Care and Research*, v. 73, n. 4, p. 580–585, 1 abr. 2021.

ARINGER, Martin *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 78, n. 9, p. 1151–1159, 2019a.

ARINGER, Martin *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatology*, v. 71, n. 9, p. 1400–1412, 1 set. 2019b.

ARINGER, Martin; PETRI, Michelle. New classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Current opinion in rheumatology*, v. 32, n. 6, p. 590–596, 1 nov. 2020.

DAHLSTRÖM; SJÖWALL, C. The diagnostic accuracies of the 2012 SLICC criteria and the proposed EULAR/ACR criteria for systemic lupus erythematosus classification are comparable. *Lupus*, v. 28, n. 6, p. 778–782, 1 maio 2019.

DO SOCORRO TEIXEIRA MOREIRA ALMEIDA, Maria *et al.* Male Systemic Lupus Erythematosus, an Overlooked Diagnosis. *Clinics and Practice*, v. 1, n. 4, p. 226–227, 2011.

DÖRNER, Thomas; FURIE, Richard. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *The Lancet*, v. 393, n. 10188, p. 2344–2358, 2019. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30546-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30546-X)>.

GARCIA, Mercedes A. *et al.* Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus*, v. 14, n. 12, p. 938–946, 2005.

HOCHBERG, MC. Updating the American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum*, v. 40, n. 9, p. 1997, 1997.

JOHNSON, Sindhu R. *et al.* Performance of the 2019 EULAR/ACR classification

criteria for systemic lupus erythematosus in early disease, across sexes and ethnicities. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 79, n. 10, p. 1333–1339, 1 out. 2020.

KAUL, Arvind *et al.* Systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 2, n. June, p. 1–22, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.39>>.

KIM, Ji Won *et al.* Sex hormones affect the pathogenesis and clinical characteristics of systemic lupus erythematosus. *Frontiers in Medicine*, v. 9, n. August, p. 1–15, 2022.

LU, Liang-Jing *et al.* Male SLE: A Review of Sex Disparities in this Disease. *Lupus*, v. 19, n. 2, p. 119–129, 2020.

NUSBAUM, Julie S. *et al.* Sex Differences in Systemic Lupus Erythematosus. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 95, n. 2, p. 384–394, 2020.

PETRI, Michelle *et al.* Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, v. 64, n. 8, p. 2677–2686, ago. 2012.

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*, v. 21, n. 10, p. 1041–1048, 2012.

RIVEROS FRUTOS, A. *et al.* Systemic lupus erythematosus in Spanish males: A study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort. *Lupus*, v. 26, n. 7, p. 698–706, 2017.

SWEATT, S.K., GOWER, B.A., CHIEH, A.Y., LIU, Y., LI, L. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiology & behavior*, v. 176, n. 1, p. 139–148, 2016.

TAN, Eng M. *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, v. 25, n. 11, p. 1271–1277, 1982.

TSOKOS, George C. *Mechanisms of Disease Systemic Lupus Erythematosus*. *n engl j med*. [S.l.: s.n.], 2011.

ZUCCHI, / D. One year in review: novelties in SLE. *Clinical and Experimental Rheumatology*, n. 6, p. 715–722, 2019.

