



ANA LUISA VANALLE FERRARI

PERDA AUDITIVA NEUROSENSORIAL NO LÚPUS  
ERITEMATOSO SISTÊMICO

CAMPINAS

2013





---

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
Faculdade de Ciências Médicas

ANA LUISA VANALLE FERRARI

PERDA AUDITIVA NEUROSENSORIAL NO LÚPUS  
ERITEMATOSO SISTÊMICO

Orientação: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Lilian Tereza Lavras Costallat  
Co-orientação: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Simone Appenzeller

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, para obtenção do Título de Mestra em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO/ TESE DEFENDIDA PELA ALUNA ANA LUISA VANALLE FERRARI E ORIENTADA PELA PROFA. DRA. LILIAN TEREZA LAVRAS COSTALLAT.

Assinatura do Orientador

Campinas

2013

iii

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

F412p Ferrari, Ana Luisa Vanalle, 1981-  
Perda auditiva neurosensorial no lúpus eritematoso sistêmico / Ana Luisa Vanalle Ferrari. – Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador: Lilian Tereza Lavras Costallat.  
Coorientador: Simone Appenzeller.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Perda auditiva. 2. Lúpus eritematoso sistêmico. 3. Sistema cardiovascular - Fatores de risco. 4. Síndrome antifosfolipídica. I. Costallat, Lilian Tereza Lavras, 1952-. II. Appenzeller, Simone. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Sensorineural hearing loss in systemic lupus erythematosus

**Palavras-chave em inglês:**

Hearing loss

Systemic lupus erythematosus

Cardiovascular system, Risk factors

Antiphospholipid syndrome

**Área de concentração:** Clínica Médica

**Titulação:** Mestra em Clínica Médica

**Banca examinadora:**

Lilian Tereza Lavras Costallat [Orientador]

Eduardo Ferreira Borba Neto

Zoraida Sachetto

**Data de defesa:** 12-08-2013

**Programa de Pós-Graduação:** Clínica Médica

---

**BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO**

ANA LUISA VANALLE FERRARI

---

---

Orientador (a) PROF(A). DR(A). LILIAN TEREZA LAVRAS COSTALLAT

---

---

**MEMBROS:**

---

1. PROF(A). DR(A). LILIAN TEREZA LAVRAS COSTALLAT

*Lilian Costallat*

2. PROF(A). DR(A). ZORAIDA SACHETTO

*Zoraída Sachetto*

3. PROF(A). DR(A). EDUARDO FERREIRA BORBA NETO

*Eduardo Ferreira Borba Neto*

---

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de Campinas

---

Data: 12 de agosto de 2013

---

## AGRADECIMENTOS

À Professora Dr<sup>a</sup> Lilian Tereza Lavras Costallat, minha orientadora, pela competência científica e acompanhamento do trabalho ao longo destes anos, assim como pelas críticas, correções e sugestões relevantes feitas durante a orientação, promovendo o meu crescimento e amadurecimento. À Professora Dr<sup>a</sup> Simone Appenzeller, coorientadora, pela ajuda prestada.

Aos amigos do ambulatório e laboratório de Reumatologia pela ajuda na coleta de dados

Ao meu marido e meus pais pelo incentivo, paciência e compreensão.

À equipe da otorrinolaringologia pela avaliação dos pacientes.

Aos pacientes que concordaram em participar desse trabalho.

## RESUMO

**Introdução:** Perda auditiva neurosensorial é conhecida como uma manifestação incomum do Lúpus Eritematoso Sistêmico(LES), podendo ocorrer como primeira manifestação de doença, já tendo sido associada com Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF) e doença cardiovascular.

**Objetivo:** Determinar a frequência de perda auditiva em um grupo de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e avaliar a associação entre a perda auditiva e idade, tempo de doença, atividade de doença e dano, anticorpos antifosfolípidos e fatores de risco para doença cardiovascular.

**Método:** Foi realizado um estudo transversal que incluiu pacientes com LES do sexo feminino acompanhadas no ambulatório de Reumatologia da Unicamp de forma consecutiva. Em todas as pacientes foram realizadas avaliação clínica, laboratorial e audiometria.

**Análise Estatística:** Foi realizada análise de componentes principais (PCA), correlação de Speaman e regressão logística.

**Resultados:** Foram estudadas 89 pacientes, todas do sexo feminino e com média de idade de 38,98 ( $\pm 7,77$ ) anos. A média de duração de doença foi 10,29 ( $\pm 9,19$ ). Perda auditiva neurosensorial avaliada por audiometria e avaliação clínica foi encontrada em 14 pacientes, o que corresponde a 16%. Não se observou associação entre a perda auditiva e idade, tempo de doença, atividade de doença (SLEDAI), dano de doença (SLICC) e anticorpos

antifosfolípidos. Quanto aos fatores de risco para doença cardiovascular observou-se associação entre perda auditiva e níveis elevados de LDL ( $p=0,008$ ), corroborando a associação entre perda auditiva e dislipidemia. Não foram observadas associações com outros fatores de risco cardiovasculares estudados como triglicérides, HDL, hipertensão arterial, glicemia de jejum e índice de massa corporal (IMC).

**Conclusões:** Apesar de considerada incomum, perda auditiva foi observada em 16% dos nossos pacientes. Não se observou associação entre a perda auditiva e idade, tempo de doença, atividade de doença, dano e anticorpos antifosfolípidos. Foi encontrada associação com níveis elevados de LDL, apontando que a presença de dislipidemia pode ser responsável por estas alterações no LES.



## ABSTRACT

**Introduction:** Sensorineural hearing loss (SHL) is a uncommon condition in systemic lupus erythematosus (SLE) but it can occur as the first manifestation of disease. Some authors have associated this manifestation with Antiphospholipid Syndrome (APS), and cardiovascular disease.

**Objective:** To determine the frequency of neurosensorial hearing loss in a group of SLE patients and the association between SHL and age, years of disease, activity and damage of SLE, antiphospholipid antibodies profile and cardiovascular comorbidities.

**Methods:** We conducted a cross-sectional study including patients with SLE followed at the Rheumatic Clinic in UNICAMP in a consecutive way. We performed in all patients audiometry, clinical and laboratorial evaluation.

**Statistical Analysis:** Our data were submitted to logistic regression. We also used principal component analysis (PCA) and Spearman correlation.

**Results:** The study included 89 patients. They were all women with mean age 38,98 ( $\pm$  7,77) years and mean disease's duration of 10,29 ( $\pm$  9,19) years. We found neurosensorial hearing loss evaluated using audiometry test and clinical evaluation in 14 patients, representing 16%. It was not observed any association between hearing loss and age, time of disease, disease activity (SLEDAI), damage (SLICC), APS and antiphospholipid antibodies. Considering cardiovascular risk factors, significant association between hearing loss and LDL level ( $p=0,008$ ) was found, corroborating the association of hearing loss and dyslipidemia as a predictor of vascular disease. Other risk factors were not associated, as HDL, triglycerides, hypertension and body mass index (BMI).

**Conclusion:** Although uncommon, we found hearing loss in 16% of cases studied. Also, we found a positive association with LDL level, pointing that cardiovascular disease (not only immune) can be responsible for these alterations. It was not observed any association between hearing loss and age, time of disease, disease's activity, damage, APS and antiphospholipid antibodies. Our study indicates an important risk factor for neurosensorial hearing loss in SLE patients.

## Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>1.1 DEFINIÇÃO E HISTÓRICO</b> .....	13
<b>1.2 EPIDEMIOLOGIA</b> .....	15
<b>1.3 CRITÉRIOS CLASSIFICATÓRIOS DO LES</b> .....	15
<b>1.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA NO LES ADULTO</b> .....	18
<b>1.5 PATOGÊNESE</b> .....	21
<b>1.5.1 SUSCETIBILIDADE GENÉTICA</b> .....	21
<b>1.5.2 FATORES AMBIENTAIS</b> .....	22
<b>1.5.3 PRODUÇÃO DE AUTO-ANTÍGENOS</b> .....	22
<b>1.5.4 SISTEMA NEUROENDÓCRINO</b> .....	23
<b>1.5.5 HIPERATIVIDADE DE CÉLULAS B E T</b> .....	23
<b>1.5.6 PRODUÇÃO DE AUTO- ANTICORPOS</b> .....	23
<b>1.6 LES E PERDA AUDITIVA</b> .....	24
<b>2-OBJETIVOS</b> .....	30
<b>3-PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	31
<b>4-ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	35
<b>5- RESULTADOS</b> .....	36

<b>6- DISCUSSÃO .....</b>	<b>39</b>
<b>7- CONCLUSÕES .....</b>	<b>43</b>

## **TABELAS**

**TABELA 1- CRITÉRIOS REVISADOS PARA CLASSIFICAÇÃO DO LES (M. C. HOCHBERG, 1997)**

**TABELA 2: MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS SEGUNDO O ACR (ACR, 1999)**

**TABELA 3. DESCRIÇÃO DA MÉDIA, VALOR MÍNIMO E VALOR MÁXIMO DAS VARIÁVEIS CONTÍNUAS**

**TABELA 4. NÚMERO (E PORCENTAGEM) DOS PACIENTES EM CADA GRUPO DE CADA VARIÁVEL**

**TABELA 5. ANÁLISE DAS PACIENTES COM PERDA AUDITIVA (N=14)**

**TABELA 6. ANÁLISE DE NÚMEROS (E PORCENTAGEM) DAS PACIENTES COM PERDA AUDITIVA (N=14)**

**TABELA 7. RESULTADO DA REGRESSÃO LOGÍSTICA (AIC DO MODELO = 74.8)**

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 DEFINIÇÃO E HISTÓRICO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença do tecido conjuntivo imunologicamente mediada. Apresenta-se com manifestações clínicas diversas e períodos de remissão e exacerbação (Dubois, 1964; O'Neill, 2010; Rahman, 2008).

A história da doença pode ser dividida em 3 períodos: o clássico, quando foi descrita a alteração cutânea, o neoclássico, quando foi reconhecido sua forma sistêmica ou disseminada e o moderno, iniciado com a descoberta da células LE em 1948 e após vários avanços científicos (M. Hochberg, 2003).

O termo Lúpus tem seu surgimento no século 13, sendo atribuído a um médico chamado Rogerius, que usou a forma latina de “lobo” para descrever lesões faciais erosivas que se assemelhavam a mordidas de lobo (M. Hochberg, 2003).

Descrições clássicas de lesões foram feitas por Thomas Bateman, aluno do dermatologista inglês Robert William no início do século 19. Cazenave, aluno do dermatologista francês Lauret Biétt também descreveu lesões na metade do século 19. No final deste século, Moriz Kaposi, aluno e genro do dermatologista Ferdinand von Hebra também dedicou-se ao estudo de lesões cutâneas. Em 1833 foi descrita a lesão discóide por Cazenave e a lesão em asa de borboleta associada ao *rash* facial em 1846, por von Hebra (M. Hochberg, 2003).

Em 1872 Kaposi descreveu a natureza sistêmica da doença, enumerando vários sintomas e sinais que caracterizariam a forma disseminada, incluindo nódulos

subcutâneos, artrite, linfadenopatia, febre, perda de peso e envolvimento do sistema nervoso central (SNC) (M. Hochberg, 2003).

Em 1904, a existência da forma disseminada foi reafirmada pelos trabalhos de Osler em Baltimore e Jadassohn em Viena (M. Hochberg, 2003).

Nos próximos 30 anos, estudos anatomopatológicos documentaram a existência de endocardite verrucosa não bacetrianas (Libman-Sacks) e glomerulonefrite (M. Hochberg, 2003).

Estas observações em autópsias levaram à hipótese de tratar-se de doença do tecido conjuntivo, proposta por Kemperer e colaboradores em 1941. Esta terminologia persiste até os dias de hoje (M. Hochberg, 2003).

Em 1948, Halgraves e colaboradores descobriram a célula LE na medula óssea de portadores da doença, o resultado da fagocitose de material nuclear livre resultando um vacúolo contendo o material nuclear parcialmente digerido. Com esta descoberta, iniciou-se a aplicação da imunologia ao estudo do lúpus (M. Hochberg, 2003).

Em 1950, outros 2 marcadores imunológicos foram descobertos, o VDRL falso-positivo e o teste de imunofluorescência para anticorpos anti-nucleares (FAN). Logo após foram descritos o anti-DNA, anticorpos contra antígenos extraíveis do núcleo (RNP, Sm, Ro, La) e anticardiolipina, o que facilitou a descrição de cenários clínicos e o entendimento da etiopatogênese da doença (M. Hochberg, 2003).

Modelos animais também foram importantes para compreensão de formação de anticorpos, tolerância imunológica, desenvolvimento de glomerulonefrite, papel de hormônios sexuais, avaliação de tratamentos, como ação de imunobiológicos (M. Hochberg, 2003).

A ocorrência familiar foi notada inicialmente em 1954 por Leonhardt e após por Arnett e Shulman. Foram demonstradas agregação familiar, concordância em gêmeos monozigóticos e marcadores genéticos. O HLA de classe II envolvido na apresentação de antígenos para as células T-helper também tem sido alvo de investigação (M. Hochberg, 2003).

Ainda não existe um agente etiológico (proteína, antígenos virais) que seja reconhecido como causador da doença (M. Hochberg, 2003).

## **1.2 EPIDEMIOLOGIA**

A taxa de incidência do LES é de 1 a 10 por 100.000 pessoas/ano e a prevalência geral varia de 20 a 70 por 100.000 habitantes (Petri, 2002; Siegel & Lee, 1973). Observa-se a frequência de 1 para cada 250 mulheres negras nos Estados Unidos da América (EUA), 22,4 para cada 100.000 asiáticos e 10,3 para cada 100.000 caucasóides (Fessel, 1974; Hopkinson, Doherty, & Powell, 1994; A. E. Johnson, Gordon, Palmer, & Bacon, 1995; O'Neill, 2010; Petri, 2002). Apesar da frequência alta em negras americanas, é uma doença rara entre os negros africanos (Molina, Garcia, Gharavi, Wilson, & Espinoza, 1997; Molokhia, McKeigue, Cuadrado, & Hughes, 2001). No Brasil a frequência é maior entre caucasóides, principalmente no sudeste do país (Chahade, Sato, Moura, Costallat, & Andrade, 1995).

O surgimento do LES ocorre em geral na segunda e terceira décadas de vida, podendo, no entanto, manifestar-se em qualquer idade. É predominante no sexo feminino (Dubois, 1964; Petri, 2002; Siegel & Lee, 1973).

## **1.3 CRITÉRIOS CLASSIFICATÓRIOS DO LES**

O Colégio Americano de Reumatologia (ACR) definiu critérios classificatórios de LES, sendo necessários pelo menos quatro critérios clínicos e/ou laboratoriais dentre

onze (Tan et al., 1982), após investigação e exclusão de doenças neoplásicas, infecciosas e outras. Em 1997 estes critérios foram revisados, com a exclusão do item “presença de células LE” do critério imunológico e o teste falso positivo para sífilis foi substituído pela presença de anticorpos antifosfolípides (M. C. Hochberg, 1997). Novas mudanças estão sendo estudadas devido a limitações dos critérios atuais (Petri et al., 2012).

**TABELA 1- CRITÉRIOS REVISADOS PARA CLASSIFICAÇÃO DO LES (M. C. HOCHBERG, 1997).**

<b>CRITÉRIO</b>	<b>DESCRIÇÃO</b>
<i>Rash</i> Malar	Eritema fixo sobre a região malar e/ou pregas nasolabiais
Fotossensibilidade	Rash cutâneo decorrente da exposição à luz solar, observada por médico
Lesão discóide	Placas eritematosas, elevadas, circulares, com comprometimento de pelos, cicatrização com atrofia e escamação aderente
Úlceras Orais	Ulceração oral e/ou em nasofaringe, geralmente dolorosa, observada por médico



Artrite	Não erosiva, de duas ou mais articulações
Serosite	Pleurite Pericardite
Doença Renal	Proteinúria maior que 0,5 g/dia Leucocitúria na ausência de infecção Hematúria dismórfica Cilindros hemáticos
Envolvimento do sistema nervoso central (SNC)	Convulsão Psicose
Alterações hematológicas	Anemia hemolítica (Aumento de bilirrubina indireta, de LDH e Coombs direto positivo Leucopenia menor que 4.000/mm <sup>3</sup> Linfopenia menor que 1.500/mm <sup>3</sup> Plaquetopenia menor que 100.000/mm <sup>3</sup>
Alterações Imunológicas	Anticorpos anti- DNA Anticorpos anti-Sm

	<p>Anticorpos</p> <p>antifosfolípides (anticardiolipina -aCL- IgM/IgG; anticoagulante lúpico-LA)</p>
<p>Anticorpos Antinucleares (ANA)</p>	<p>Título &gt; ou = 1/80 de ANA por imunofluorescência ou um ensaio equivalente em qualquer tempo, na ausência de drogas conhecidas por induzirem ANA.</p>

#### 1.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA NO LES ADULTO

As manifestações clínicas no LES variam desde formas leves, pouco graves, com alterações mucocutâneas a manifestações graves no SNC, como convulsões e psicose. Sintomas constitucionais e inespecíficos como fadiga, perda de peso, febre são frequentes e afetam a qualidade de vida (Rahman, 2008; Tench, 2000).

O envolvimento cutâneo ocorre em até 90% dos pacientes. Alopecia é frequentemente transitória e associada a períodos de atividade de doença, podendo ocasionar cicatrizes quando relacionada a lesões discóides. Outra característica de doença ativa são úlceras orais, especialmente no palato mole (Kuhn, Ruland, & Bonsmann, 2011; Rahman, 2008; Renner & Sticherling, 2009).

Artralgia e mialgia também são sintomas comuns. Artrite acomete geralmente as pequenas articulações das mãos e não são erosivas. A artropatia de Jaccoud resulta

em deformidade e incapacidades importantes, mas não é causada por artrite destrutiva (Ball & Bell, 2012; Rahman, 2008).

O acometimento renal ocorre em cerca de 30% dos pacientes com LES (O'Neill, 2010; Rahman, 2008), sendo mais comum nos primeiros anos de doença. A nefrite é caracterizada por presença de sedimento urinário (leucócitos, hemácias dismórficas), proteinúria (> 0,5g/24h), cilindros hemáticos e achados histológicos característicos. A revisão dos critérios de classificação foi feita em 2004 pela Sociedade Internacional de Nefrologia e Sociedade de Patologia Renal (Weening et al., 2004). Como o envolvimento renal é geralmente assintomático, devem ser feitos de rotina exame de urina e monitoramento da pressão arterial (O'Neill, 2010).

As alterações hematológicas incluem anemia, trombocitopenia e leucopenia. Alterações graves são raras (Rahman, 2008; Sultan, 2003). Normalmente a anemia é normocítica e normocrômica e depende da duração e gravidade da doença (Sultan, 2003). A trombocitopenia (<150.000 células/mL) é frequente no LES, ocorre em graus variáveis e muitas vezes ocorre em períodos de exacerbação da doença. A leucopenia é comum e pode resultar de doença ativa ou ser secundária a drogas (Rahman, 2008; Sultan, 2003).

A manifestação pleural mais comum é pleurite, tendo como sintomas dor torácica, tosse e falta de ar (Paran, Fireman, & Elkayam, 2004). Importante diagnóstico diferencial (principalmente em pacientes com antifosfolípidos positivos) é a embolia de pulmão. Infecções pulmonares são comuns e lesões parenquimatosas devem ser tratadas como infecciosas até que se prove o contrário (Paran et al., 2004; Torre & Harari, 2011).

Acometimento cardíaco pode ocorrer com pericardite, doenças valvares, endocardite de Libman-Sacks, miocardite, cardiomiopatia, doenças da artéria coronária e distúrbios da condução (Yeh, Yang, Lin, Lu, & Chiang, 2007). As complicações cardiovasculares representam a terceira causa de morte nestes pacientes, sendo uma parte importante devido à aterosclerose (Jacobsen et al., 1998; Urowitz et al., 1976).

As manifestações neuropsiquiátricas (MNP) ocorrem em até 75% dos pacientes, sendo a frequência variável, dependendo do tipo de manifestação e o método para seu diagnóstico (R. Johnson 1968; L. Costallat 1990; West 1994; Hanly et al. 1992). É importante também definir, em cada paciente, se a MNP apresentada é primária, ou seja decorrente do dano imunológico do LES ou secundária a outras situações clínicas como infecções, distúrbios metabólicos, medicamentos, etc.

Em 1999, o ACR elaborou um consenso para a terminologia e definição das síndromes que ocorrem no LES, definindo 19 síndromes (Tabela 2). Posteriormente foram validados, apresentando uma sensibilidade de 91% e especificidade de 46% (Ainiala et al., 2001).

A baixa especificidade decorre da presença de ansiedade, cefaléia, depressão leve, distúrbio cognitivo leve e polineuropatia não confirmada por eletroneuromiografia. Quando excluídas estas manifestações, a especificidade passa a ser de 93% (Ainiala et al., 2001).

**TABELA 2: MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS SEGUNDO O ACR (ACR, 1999)**

<b>Sistema Nervoso Central</b>	<b>Sistema Nervoso Periférico</b>
Meningite Asséptica	Síndrome de Guillain-Barré
Estado confusional agudo	Disfunção Autonômica
Ansiedade	Neuropatia Craniana
Doença Cerebrovascular	Mononeuropatia
Disfunção Cognitiva	Miastenia Grave
Síndrome Desmielinizante	Plexopatia
Cefaléia	Polineuropatia
Transtorno de movimento (coréia)	
Transtorno do humor	
Mielopatia	
Psicose	
Convulsão	

## **1.5 PATOGÊNESE**

O LES é uma doença multifatorial, incluindo fatores genéticos, hormonais e ambientais, além de alterações em células B e T (O'Neill, 2010; Rahman, 2008). A seguir serão explicitados os principais mecanismos envolvidos.

### **1.5.1 SUSCETIBILIDADE GENÉTICA**

Em gêmeos monozigóticos, a probabilidade de desenvolvimento de LES é de 24-57%, enquanto em dizigóticos é de apenas 2-5%, explicitando um fator genético importante (Rhodes & Vyse, 2008). Genes do antígeno leucocitário humano (HLA), principalmente o HLA-DRB1 e o HLA-DQB1 têm sido associados à predisposição ao desenvolvimento da doença (Forabosco et al., 2006; Fu, Deshmukh, & Gaskin, 2011; Gladman, Urowitz, & Darlington, 1999; Graham et al., 2002, 2007; Reveille, Macleod, Whittington, & Arnett, 1991; Smikle et al., 2002; Walport, Black, & Batchelor, 1982). O perfil HLA DRB1\*0301 tem sido associado à suscetibilidade em indivíduos latino-americanos (Fu et al., 2011). Tanto o HLA-DR3 como o HLA – DR2 são fatores de risco e o HLA-DR3-DQ2 possui forte associação no desenvolvimento de LES em caucasóides (Fu et al., 2011).

### **1.5.2 FATORES AMBIENTAIS**

A exposição a vírus, como o Epstein-Baar (EBV) e Citomegalovírus (CMV) podem desencadear mimetismo molecular entre antígenos próprios e externos, causando uma ativação inespecífica de linfócitos T e B e liberação de auto-antígenos mais imunogênicos (Zandman-Goddard et al., 2008). Outro fator importante é a radiação ultravioleta (UV), que altera a química e localização do ácido desoxirribonucleico (DNA) e a disponibilidade dos antígenos ribonucleoproteicos (RNP) e Ro (Sontheimer, 1996).

### **1.5.3 PRODUÇÃO DE AUTO-ANTÍGENOS**

A apoptose (morte celular programada) é provavelmente uma das principais fontes de auto antígenos no LES (Levine, 1999; Mevorach, 2010; Rastin, Hatf, Tabasi, & Mahmoudi, 2012). É encontrada normalmente em indivíduos saudáveis, porém

no LES ocorre um aumento na quantidade e duração de células apoptóticas circulantes (Herrmann et al., 1998). Há evidências de que nestes pacientes o *clearance* destas células está diminuído (Herrmann et al., 1998).

#### **1.5.4 SISTEMA NEUROENDÓCRINO**

Alterações na função de hipotálamo e hipófise podem contribuir para o surgimento do LES. Alguns pacientes têm níveis inadequados de prolactina e hormônio antidiurético (Churusos, 1995; Jara, Vera-Lastra, Miranda, Alcalá, & Alvarez-Nemegyci, 2001; Méndez et al., 2004).

#### **1.5.5 HIPERATIVIDADE DE CÉLULAS B E T**

Os mecanismos de hiperatividade de células B e T estão relacionados a produção de auto-antígenos, aumento da apoptose e ao *clearance* deficiente dos corpos apoptóticos decorrentes do dano tecidual contínuo. Um antígeno inicia a resposta imune, que se perpetua e envolve cada vez mais linfócitos T e B e outros antígenos, vários deles próprios. O estímulo da diferenciação e maturação de células T leva a uma produção anormal de citocinas (Chan, Madaio, Shlomchik, Chan, & Madaio, 1999; Gaipal et al., 2006). O perfil de citocinas pode determinar os aspectos disfuncionais do sistema imune e sua variabilidade pode explicar as diferenças de apresentação, gravidade e resposta ao tratamento (Yap & Lai, 2010).

#### **1.5.6 PRODUÇÃO DE AUTO-ANTICORPOS**

Os anticorpos ANA foram descritos em 1957 através de um ensaio de imunofluorescência no fígado de roedores (Ippolito et al., 2011; Radic, Herrmann, van der Vlag, & Rekvig, 2011). Valores de 1/80 ou maiores são aceitos como significativos. Mais de 90% dos pacientes com LES têm ANA positivo. Embora sensíveis não são específicos para o LES (Ippolito et al., 2011).

O anti-dsDNA é um anticorpo altamente específico para o LES, está presente em até 70% dos pacientes e em menos de 0,5% de indivíduos sadios ou com outras doenças auto-imunes (Ippolito et al., 2011; Isenberg & Collins, 1985).

Os anticorpos anti-Ro (SSA) e anti-La (SSB) estão presentes em aproximadamente 70% dos pacientes com lesões subagudas (Castellino, Corallini, Trotta, & Secchiero, 2007). Estes anticorpos são imunoglobulinas específicas contra proteínas do RNA. A presença de anti-Ro ou anti-La ou ambos durante a gravidez confere um risco de 1 a 2% maior de bloqueio cardíaco fetal (Buyon et al., 1989).

Os anticorpos anti- receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), NR2a e NR2b têm sido encontrados em pacientes com manifestações NP e quando presentes no líquido cefalorraquidiano (LCR) estão associados a manifestações NP no LES (Arinuma, Yanagida, & Hirohata, 2008).

Outro anticorpo, anti-proteína P ribossomal, pode estar associada ao comprometimento do SNC (Abdel-Nasser, Ghaleb, Mahmoud, Khairy, & Mahmoud, 2008; Bonfa & Elkon, 1986; Briani et al., 2009; Hirohata, Arinuma, Takayama, & Yoshio, 2007; Tzioufas et al., 2000), rins (Chindalore, Neas, & Reichlin, 1998; Hulsey, Goldstein, Scully, Surbeck, & Reichlin, 1995; Monova, Argirova, & Monov, 2001) e danos hepáticos (Koren, Schnitz, & Reichlin, 1993; Koscec et al., 1997).

## **1.6 LES E PERDA AUDITIVA**

Apesar de considerada incomum, já foram diagnosticados casos de perda auditiva relacionados ao LES (Andonopoulos, Naxakis, Goumas, & Lygatsikas, 1995; Bowman, Linthicum, Nelson, Mikami, & Quismorio, 1986; Green & Miller, 2001; Maciaszczyk, Durko, Waszczykowska, Erkiert-Polguj, & Pajor, 2011;



Naarendorp, 1998), podendo inclusive ser a primeira manifestação da doença (Bowman et al., 1986; Green & Miller, 2001). Esse tipo infrequente de envolvimento é também mais comum em mulheres (Iwai et al., 2004) e pode ocorrer de forma súbita (Green & Miller, 2001) ou gradual (Andonopoulos et al., 1995; Kobayashi, Fujishiro, & Sugiyama, 1992). Tanto a frequência quanto o mecanismo desse tipo de envolvimento, no entanto, não foram, até o momento, bem documentados (Peeva & Barland, 2001). Em estudo com 37 pacientes, foi observado perda auditiva sensorineural em 28,6% dos pacientes, preferencialmente bilateral, simétrica e afetando altas frequências (Maciaszczyk et al., 2011), o que não é típico de doenças autoimunes ou vasculares, quando a perda em geral é assimétrica, flutuante e inicialmente em frequências médias (Ruckenstein, 2004).

Quando a perda auditiva é gradual, um estudo da University of Patras School of Medicine, na Grécia, observou queda da capacidade auditiva em mulheres de 16-59 anos em relação a baixas frequências (125-500Hz) e em relação a altas frequências (até 8000Hz) constatou-se queda semelhante apenas nas pacientes mais jovens (16-29 anos), levando à conclusão de que o LES pode causar "envelhecimento precoce" do ouvido interno para altas frequências em jovens e, em baixas frequências, a queda regular em todas as idades pode indicar uma alteração subclínica (Andonopoulos et al., 1995)- alterações em frequências pouco usuais ao ouvido humano. Recentemente uma coorte retrospectiva realizada em Taiwan analisou 7168 pacientes com LES (6338 do sexo feminino e 830 do sexo masculino) e não demonstrou associação entre perda auditiva e comorbidades como acidente vascular cerebral (AVC), doença arterial crônica, doença renal crônica e diabetes. O achado principal desse estudo foi que pacientes com LES (diagnosticadas entre 2001 e 2006) tiveram uma maior

incidência de perda auditiva neurosensorial, em uma taxa de incidência de 2,22 vezes maior quando comparadas aos controles. Destas pacientes, 72,7% desenvolveram a perda auditiva nos primeiros cinco anos de acompanhamento. Pacientes com idade maior ou igual a 35 anos apresentaram maior incidência de perda auditiva. Estes dados não foram evidenciados em pacientes masculinos. Este dado de associação do sexo com a perda auditiva é novo na literatura. Limitações deste estudo são por exemplo a não análise de exposição a ruídos e tabagismo. Além disso, não foram incluídos dados de exames laboratoriais e exame clínico que apontassem extensão de manifestações sistêmicas e cutâneas (Lin, Lin, Weng, & Lin, 2013)

Outro trabalho recente teve como objetivo analisar se alterações do ouvido interno teriam correlação com migrânea. Uma avaliação por telefone de 89 pacientes com relação a sintomas audiovestibulares foi feita e 21 pacientes foram referenciados para avaliação detalhada. Dos 89 pacientes, 26 apresentaram critérios diagnósticos para migrânea e 24% referiram perda auditiva neurosensorial ou vertigem. Perda auditiva neurosensorial foi associada com vertigem ( $p=0,02$ ), mas não com migrânea, o que sugere uma disfunção audiovestibular comum. (Batuecas-Caletrío, Del Pino-Montes, Cordero-Civantos, Calle-Cabanillas, & Lopez-Escamez, 2013)

A etiologia desse evento do LES permanece desconhecida e supõe-se uma possível ligação dessa perda auditiva com a Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide (SAF), porém nenhuma associação foi ainda demonstrada (Bertolaccini et al., 1998; Green & Miller, 2001; Naarendorp, 1998). A SAF é uma doença autoimune trombofílica com anticorpos que reconhecem proteínas ligadoras de fosfolípidos. Clinicamente, manifesta-se como trombose vascular e manifestações gestacionais,

em especial abortos de repetição. O diagnóstico é feito com base na presença de 2 ou mais dosagens dos anticorpos (anticoagulante lúpico e/ou anticardiolipina e/ou anti- $\beta$ 2 glicoproteína I) com intervalo mínimo de 12 semanas + evento clínico de trombose ou gestacional 1)-uma ou mais de uma perda fetal na décima semana ou em torno dela, com feto morfológicamente normal ou 2)-um ou mais de um parto antes da trigésima quarta semana por pré eclâmpsia ou eclâmpsia ou insuficiência placentária ou 3)- três ou mais abortos antes da décima semana na ausência de alterações cromossômicas ou hormonais maternas. Para avaliar a presença de anticorpos antifosfolípidos, imprescindível para o diagnóstico de SAF, deve-se pesquisar o anticorpo anticardiolipina e anticoagulante lúpico e a anti- $\beta$ 2 glicoproteína I (Miyakis et al. 2006).

Um estudo do Departamento de Medicina Interna, do Meijo-Hospital, no Japão, tratou perda gradual de audição no LES com plasmaferese (método de dupla filtração), observando grande melhora e sugerindo que anticorpos antifosfolípidos e imunocomplexos circulantes podem representar um papel importante nesse tipo de perda de audição (Kobayashi et al., 1992). O anticorpo antifosfolípide é dirigido contra determinados lipídios de membranas de vasos, e também contra complexos dessas substâncias com proteínas plasmáticas (Bertolaccini et al., 1998), reduzindo os níveis de prostaciclina e aumentando a possibilidade de trombose (Agarwal et al., 2000), dentre outros mecanismos. Trombose desse tipo pode atingir a cóclea, afetando a capacidade de audição. Este mecanismo proposto tem levado alguns autores a sugerir anticoagulação para pacientes com perda auditiva e presença de anticorpos antifosfolípidos (Wiles, Hunt, Callanan, & Chevretton, 2006) . A anticoagulação precoce seria a ideal, porém o diagnóstico de SAF em geral é

demorado devido ao intervalo de 12 semanas para coleta de anticorpos. Quando confirmado o diagnóstico de SAF e considerando-se a perda auditiva como decorrente de trombose, a anticoagulação foi utilizada e mostrou-se eficaz em diminuir a recorrência de eventos trombóticos (Wiles et al., 2006). Em outro estudo com pacientes com LES, das 31 pacientes estudadas, 21 (66%) tinham perda sensorial para altas frequências, bilateral e simétrica. Uma paciente tinha alteração de condução (Roverano, 2006).

Outro possível mecanismo de perda auditiva seria decorrente da aterosclerose. Um trabalho espanhol analisou 180 pacientes **não lúpicos** com mais de 65 anos e encontrou correlação entre os níveis lipídicos (colesterol total, HDL, LDL e triglicérides) e maior perda auditiva ( $p < 0,05$ ) (Martín Villares, 2005). Em doenças inflamatórias (como o LES) a aterosclerose tem-se mostrado mais precoce e de maneira mais agressiva não só devido aos fatores de risco tradicionais (dislipidemia, tabagismo, diabetes mellitus, IMC, idade) (D'Agostino et al., 2008), mas também decorrente da inflamação crônica, sendo este componente muito importante (Kaplan, 2009). Tendo em vista estas evidências, a análise do perfil metabólico destes pacientes é importante para uma possível correlação com a perda auditiva.

Em outro estudo envolvendo 155 pacientes **não lúpicos** com perda auditiva neurosensorial súbita idiopática foi identificada associação de fatores como dislipidemia, hiperhomocisteinemia, aumento do PAI-1 e presença de anticorpos anticardiolipina com os pacientes, o que corrobora a hipótese de oclusão vascular na patogênese da doença (Marcucci et al., 2005).

Dentre os fatores de risco cardiovascular, destaca-se a dislipidemia, um fator de risco independente para perda auditiva. A dislipidemia já é um fator de risco

conhecido para oclusão de artérias maiores, como coronárias, artérias cerebrais, dentre outras. Um provável mecanismo semelhante na perfusão coclear (uma região vascular nutrida por um leito capilar) explicaria a perda auditiva por interrupção da irrigação sanguínea (Marcucci et al., 2005).

### **Audiometria**

A audiometria é o teste audiológico básico, primeiro procedimento para a avaliação clínica das alterações da audição (CDC, 2003).

A avaliação da audição é subjetiva: o paciente informa se está ouvindo ou não os estímulos acústicos em diversas intensidades, nas frequências de 250 a 8.000 Hz (por via aérea) e de 500 a 4.000 Hz (por via óssea) (CDC, 2003).

A audiometria analisa quantitativamente o que o paciente escuta, o que ele entende do que se fala e detecta alterações auditivas correspondentes a problemas do ouvido externo e/ou médio (perdas auditivas condutivas), do ouvido interno, do VIII nervo e das vias auditivas (perdas neurosensoriais). Quando problemas do ouvido externo e/ou médio estão presentes simultaneamente com disfunções do ouvido interno, temos uma perda mista. A intensidade leve, moderada, severa ou profunda pode ser caracterizada em cada ouvido isoladamente. A audiometria inclui testes de reconhecimento de fala (discriminação vocal), limiar de reconhecimento de fala (SRT) e limiar de detecção de voz (LDV)(CDC, 2003).

As perdas auditivas na orelha externa ou média são ditas perdas por condução pois existe alteração na condução do som para a cóclea. Como exemplo, a existência de cera, infecção, líquidos, descontinuidade dos ossículos. Normalmente o tratamento

é medicamentoso ou cirúrgico. Perdas auditivas causados por problemas na orelha interna ou no nervo auditivo são ditas neurosensoriais. A alteração está na cóclea, que estaria insensível ao som ou na habilidade do nervo em transmitir a informação ao cérebro. Em geral não são corrigidas por medicamentos. Aparelhos de audição podem corrigir alterações em boa parte dos casos, porém não são tão eficazes quanto óculos, que restauram a visão em 100%.

A classificação da perda auditiva pode ser ainda mais complexa. Diversos fatores devem ser considerados, como a idade, idade quando começou o problema, o local do dano, as necessidades do indivíduo, interação com o meio, comorbidades. Um esquema básico de classificação seria o seguinte:

- „ 0-25 dB Normal
- „ 26-40 dB Perda leve
- „ 41-55 dB Perda moderada
- „ 56-70 dB Perda moderadamente grave
- „ 71-90 dB Grave
- „ 91+ dB Perda profunda

Em alguns casos, a perda pode ser diferente nas diferentes frequências, havendo a recomendação de se fazer uma média das perdas em determinadas frequências.

## **2-OBJETIVOS**

- 1) Analisar a frequência de perda auditiva em um grupo de pacientes com LES.

- 2) Avaliar a associação entre a perda auditiva, idade, tempo de doença, atividade de doença (SLEDAI), dano (SLICC), presença de anticorpos antifosfolípidos, SAF, fatores de risco para aterosclerose (LDL, HDL, colesterol total, triglicérides, glicemia de jejum, hipertensão arterial, tabagismo, índice de massa corporal, medidas de cintura e quadril).

### **3-PACIENTES E MÉTODOS**

**3.1 Pacientes:** Foram estudados transversalmente 89 pacientes com LES, do sexo feminino, que preenchem os critérios de diagnóstico da ACR modificados (M. C. Hochberg, 1997)- Tabela 1, acompanhados no ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas - UNICAMP.

Todos os pacientes assinaram termo de consentimento após esclarecimento sobre o projeto feito pela pesquisadora. Este projeto foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM-UNICAMP.

Foram excluídas do estudo as pacientes que apresentarem doença do ouvido interno ou médio, história familiar de perda auditiva, contato prolongado com ruídos de alta intensidade, sífilis e uso atual de aminoglicosídeos e/ou diuréticos de alça .

### **3.2 Métodos:**

**3.2.1 Anamnese e avaliação clínica inicial:** Todas as pacientes responderam

questionário, sendo interrogadas quanto a idade, tempo de doença, presença de fatores de risco para perda auditiva (exposição a ruídos, uso de medicação ototóxica, antecedentes de otites de repetição, trauma prévio). Pacientes com estes antecedentes foram excluídas. Interrogadas ainda quanto ao diagnóstico de diabetes mellitus e hipertensão arterial e presença do hábito de tabagismo. Avaliação clínica inicial foi realizada com medidas de peso e altura (para cálculo do IMC) e cintura e quadril.

**3.2.2** Cálculo do SLEDAI, considerando atividade de doença quando  $\geq 3$ ; foram avaliadas as presenças nos últimos dez dias de : presença de febre ( $t > 37,8^{\circ}\text{C}$ ), artrite ou artralgia, fraqueza (se a última presente: enzimas musculares), eritema malar e outras alterações na pele, alopecia, úlceras orais, pleurisia, pericardite, convulsão, psicose, alteração da função mental, alterações oculares, cefaléia, AVC, vasculite, alterações em urina 1 decorrentes do LES (cilindrúria- presença de cilindros hemáticos na urina 1; hematúria com dismorfismo eritrocitário (origem glomerular) leucocitúria (com urocultura negativa), alteração (consumo) do complemento, plaquetopenia ( $< 100.000/\text{mm}^3$ ), leucopenia ( $< 4000/\text{mm}^3$ ), linfopenia ( $< 1500/\text{mm}^3$ ) e presença do anticorpo anti-DNA em títulos anormais.

**3.2.3** Cálculo do SLICC, sendo dada uma nota para cada dano; quanto maior a nota, maior o dano; avaliadas: 1- sequelas oculares (catarata, alteração na retina ou atrofia óptica); 2- alterações neuropsiquiátricas (déficit cognitivo ou psicose major), convulsões requerendo terapia por mais de 6 meses,



AVC (em qualquer momento da doença), neuropatia periférica ou de pares cranianos (menos o óptico), mielite transversa; 3- Alterações renais: taxa de filtração glomerular, proteinúria nefrótica mantida ou doença renal terminal; 4- alterações pulmonares (hipertensão pulmonar, fibrose, aprisionamento pulmonar, fibrose pleural e infarto pulmonar; 5-alterações cardiovasculares (angina ou bypass arterial, IAM, cardiomiopatia com disfunção ventricular, doença valvar, pericardite por no mínimo 6 meses ou pericardiotomia; 6- Alterações vascular periféricas: claudicação por 6 meses, perda tecidual (por amputação), trombose ou estase venosa; 7- alterações gastrointestinais: infarto ou ressecção de parte do intestino, vesícula biliar, baço, fígado. Insuficiência mesentérica, peritonite crônica, cirurgia alta prévia; 8- Alterações musculoesqueléticas: atrofia muscular ou fraqueza, artrite deformante ou erosiva, osteoporose com fratura ou colapso vertebral, necrose avascular, osteomielite; 9- alterações em pele: alopecia crônica, presença de cicatrizes ou “panniculum” em outros locais além de couro cabeludo e polpa digital, úlcera por mais de 6 meses; 10- alterações glandulares: falência gonadal prematura, diabetes; 11- presença de malignidades.

#### **3.2.4** Avaliação laboratorial

O FAN e o anti DNA nativo foram realizados no laboratório de Patologia Clínica do HC UNICAMP (incluídos na rotina do hospital) pelo método de imunofluorescência indireta utilizando-se como substrato, respectivamente, as células HEP e a *Chritidia lucillae*. O

anticoagulante lúpico, anticardiolipina e beta 2 microglobulina no laboratório do HEMOCENTRO-UNICAMP.

Exames de colesterol e frações e glicemia foram obtidos na época da realização da avaliação e pedidos como rotina nas consultas, sendo também realizados pelo Laboratório de Patologia Clínica do HC- Unicamp.

### **3.2.5 Avaliação da perda auditiva com audiometria**

Foi realizada avaliação audiológica com audiometria tonal e audiometria vocal também no ambulatório de Otorrinolaringologia, sempre no mesmo aparelho e com a mesma fonoaudióloga (L.C.). Foram considerados pacientes com perda auditiva aqueles que somente ouviam 30 dB ou mais em qualquer frequência (nível usado na prática para determinar perda auditiva).

### **3.2.6 Avaliação clínica no ambulatório de Otorrinolaringologia**

Quando audiometria alterada, as pacientes foram submetidas a um exame otológico completo no ambulatório de Otorrinolaringologia do HC-Unicamp por dois médicos do ambulatório de Otorrinolaringologia (J.P.V. e M.S.), tendo como objetivo diferenciar perda auditiva de condução da perda auditiva neurosensorial.

#### 4-ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para avaliar o efeito das variáveis preditoras na probabilidade de uma paciente com lúpus apresentar perda auditiva foi utilizada a Regressão Logística. A análise foi feita utilizando-se a função GLM, com função de ligação *Logit* no *software R* versão 2.15.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, 2012). Esta análise é apropriada quando a variável dependente é binomial, como a presença/ausência de perda auditiva, e pode ser utilizada mesmo quando as variáveis preditoras são uma mistura de variáveis contínuas, binomiais e categóricas (Tabachnick & Fidell, 2001). Porém, esta análise é sensível à variáveis preditoras extremamente correlacionadas entre si (Tabachnick & Fidell, 2001). Para diminuir a multicolinearidade entre as variáveis preditoras foi utilizada a Análise de Componentes Principais (PCA) e a matriz de correlações de Spearman. Foram excluídas as variáveis SAF-laboratorial, B2micro, peso, cintura, quadril e colesterol, que tiveram alta redundância com outras variáveis. A redundância foi avaliada pelo alto  $r$  ( $> 0,7$ ) e pelos escores elevados nos três primeiros eixos da PCA. Apenas um paciente com perda auditiva apresentou tabagismo e o mesmo foi verificado para diabetes, portanto, estas duas variáveis também foram excluídas da análise. Foi considerado grau de significância quando  $p < 0,005$ .

## 5- RESULTADOS

O estudo incluiu 89 pacientes com LES, todas do sexo feminino. Destas,

14 pacientes (16%) apresentaram perda auditiva neurosensorial.

**TABELA 3. DESCRIÇÃO DA MÉDIA, VALOR MÍNIMO E VALOR MÁXIMO DAS VARIÁVEIS CONTÍNUAS.**

Variável	n	min	max	média	Desvio padrão
Idade (anos)	89	17	62	38,98	7,77
Duração de doença	89	2	26	10,29	9,19
Altura (m)	84	1,43	1,8	1,6	0,028
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	84	18,64	43,22	27,43	7,11
Glicemia (mg/dL)	71	48	415	92,2	14,84
HDL (mg/dL)	78	30	96	55,08	3,53
LDL(mg/dL)	78	53	233	112,63	82,73
Triglicerídeos	78	41	415	132,3	57,27

**TABELA 4. NÚMERO (E PORCENTAGEM) DOS PACIENTES EM CADA GRUPO DE CADA VARIÁVEL.**

Variável	Não	sim	n
Perda auditiva	75 (84)	14 (16)	89
Anticardiolipina	23 (29)	56 (71)	79
Anticoagulante Lúpico	24 (31)	54 (69)	78
SLEDAI ativo	31 (35)	57 (65)	88
Hipertensão	31 (35)	57 (65)	88

**TABELA 5. ANÁLISE DAS PACIENTES COM PERDA AUDITIVA (N=14)**

Variável	Média	Desvio- Padrão
Idade (anos)	46,21	11,77
Tempo de Doença (anos)	13,57	6,36
LDL (mg/dL)	123,57	36,63

**TABELA 6. ANÁLISE DE NÚMEROS (E PORCENTAGEM) DAS PACIENTES COM PERDA AUDITIVA (N=14)**

Tipo	Número	Porcentagem
Bilateral e simétrica	5	35,7
Bilateral e assimétrica	0	0
Frequência Alta	10	71,4
Frequência Baixa	0	0
Frequência alta e baixa	4	28,5
Unilateral	9	64,2
Leve	6	43
Moderada	2	14
Moderadamente Grave	3	21,4
Perda Profunda	2	14

**Interpretação do resultado da Regressão Logística:** Entre as variáveis avaliadas, a única que teve efeito significativo foi o LDL ( $z = 2,64$ ;  $p = 0,008$ ), sendo que as pacientes com mais LDL possuíram maior probabilidade de apresentar perda auditiva (Tabela 5).

**TABELA 7. RESULTADO DA REGRESSÃO LOGÍSTICA (AIC DO MODELO = 74.8).**

<b>Variáveis preditoras</b>	<b>Coefficiente (EP)</b>	<b>z</b>	<b>p</b>
Intercepto	-0,45 (13,31)	-0,034	0.973
Idade	0,10 (0,06)	1,604	0.109
Anticard (0) *	1	-	-
Anticard (1)	0,33 (1,06)	0,313	0.755
Anticoag (0) *	1	-	-
Anticoag (1)	-0,28 (1,23)	-0,227	0.821
SLEDAI ativo (0) *	1	-	-
SLEDAI ativo (1)	0,50 (1,01)	0,494	0.621
SLICC (1)	1	-	-
SLICC (2)	0,11 (1,14)	0,097	0.922
SLICC (3)	-0,48 (1,27)	-0,379	0.705
SLICC (4)	0,03 (1,55)	0,022	0.982
SLICC (5)	-19,78 (2.509,00)	-0,008	0.994
SLICC (6)	-0,85 (2,32)	-0,364	0.716
Altura	-0,08 (6,31)	-0,013	0.990
IMC	-0,09 (0,09)	-1,018	0.309
Glice	-0,07 (0,05)	-1,310	0.190
HDL	-0,04 (0,04)	-0,910	0.363
LDL	0,05 (0,02)	2,643	0.008
Triglic	0,01 (0,01)	0,520	0.603
Hipert (0) *	1	-	-
Hipert (1)	-0,39 (0,90)	-0,434	0.665

\* Grupo de referência para o cálculo da estatística.

## 6- DISCUSSÃO

Apesar de ser considerada incomum, encontramos perda auditiva neurosensorial em 16% dos nossos pacientes. Nossos resultados corroboram principalmente a associação entre dislipidemia (níveis de LDL) e perda auditiva, possivelmente secundária ao dano vascular. Curiosamente não foi encontrada associação com duração da doença, idade, atividade (SLEDAI) dano (SLICC), anticorpos antifosfolípidos, hipertensão arterial, índice de massa corpórea (IMC) e tabagismo. A idade e o tempo de doença não mostraram significância estatística, porém a média de idade das pacientes com perda e a duração de doença são maiores quando comparadas a pacientes com LES e sem perda auditiva (46,21 vs 38,97 anos) e (13,57 vs 10,29 anos) respectivamente. Nossas pacientes apresentaram perdas em altas frequências (100%), sendo que 28% tinham perda em frequências altas e baixas. Perda unilateral foi observada em 62,2% (9 pacientes), enquanto 5 pacientes tiveram perda bilateral e simétrica (35,7%). Perda leve foi vista em 6 paciente (43%), moderada em 2 (14%), moderadamente grave em 3 (21,4%) e perda profunda em 2 (14%).

Quanto a frequência da perda auditiva em pacientes com LES, em um estudo desenvolvido por Maciaszczyk et al avaliando 37 pacientes com LES, perda auditiva neurosensorial foi encontrada em 28,5% dos pacientes (Maciaszczyk et al., 2011), número superior ao encontrado por nós. Outro estudo da Universidade de Patras, Grécia, concluiu que em mulheres de 16 a 59 anos havia perda em baixas e altas frequências. (Andonopoulos et al., 1995). Nossas pacientes apresentaram perda geralmente em altas frequências (71,4%) e as que tiveram perda em baixas

frequências também tiveram em altas.. O mesmo trabalho observou perda subclínica em baixas frequências em todas as idades (Andonopoulos et al., 1995). Recentemente um coorte retrospectivo em Taiwan analisou 7168 pacientes com LES (6338 mulheres e 830 homens) e não mostrou associação entre perda auditiva e comorbidades como acidente vascular cerebral, doença arterial crônica, diabetes e doença renal crônica. Pacientes do sexo feminino com LES tiveram maior incidência de perda auditiva neurosensorial quando comparadas aos controles (2,22 vezes maior) e 72,7% tiveram a perda nos primeiros cinco anos de doença. A perda foi mais comum em pacientes com 35 anos ou mais, mostrando a associação do envelhecimento. Estes dados não foram vistos em pacientes do sexo masculino (Lin et al., 2013). Em nosso estudo, a idade não mostrou relação com a perda auditiva e quanto ao gênero estudamos apenas pacientes do sexo feminino, já que havia a informação previa de que as mulheres com LES apresentam mais esta alteração auditiva.

Existe uma possível associação com SAF, apesar de nunca ter sido evidenciada, somente descrita em relatos de casos. (Bertolaccini et al., 1998; Green & Miller, 2001; Naarendorp, 1998). No presente trabalho, no entanto, não conseguimos confirmar esta associação.

A realização de plasmaferese melhorou perda gradual em pacientes japoneses, sugerindo que anticorpos antifosfolípidos e imunocomplexos podem estar envolvidos no mecanismo de doença (Kobayashi et al., 1992). Baseados nestes fatos, alguns autores sugerem anticoagulação em casos de perda auditiva neurosensorial nestes pacientes (Wiles et al., 2006) . Nosso estudo não mostrou associação entre perda auditiva neurosensorial e SAF ou mesmo perda auditiva neurosensorial e anticorpos antifosfolípidos, mesmo sem a presença da síndrome. Atividade de doença e dano



também não estiveram associados.

Na Espanha, a análise de 180 pacientes sem LES com 65 anos ou mais demonstrou uma correlação entre níveis de colesterol e perda auditiva ( $p < 0,05$ ) (Martín Villares, 2005). Em pacientes com LES a aterosclerose ocorre de forma mais agressiva e precoce devido a fatores de risco clássicos e inflamação crônica (D'Agostino et al., 2008; Kaplan, 2009).

Outro estudo com 155 pacientes não lúpicos com perda auditiva neurosensorial súbita identificou associação entre dislipidemia, hiperhomocisteinemia, presença de inibidor do plasminogênio 1 (PAI-1) e anticorpos anticardiolipina, corroborando a oclusão arterial como possível patogênese (Marcucci et al., 2005).

Em nosso estudo foi encontrada associação entre perda auditiva neurosensorial e altos níveis de LDL, como já observado anteriormente (D'Agostino et al., 2008; Martín Villares, 2005), embora não se tenha observado associação com outros fatores de risco cardiovasculares estudados.

Perda auditiva associada a dislipidemia como observamos no LES é mais um motivo que se associa a outros já reconhecidos nestes pacientes, como a mortalidade associada aos eventos cardiovasculares, demonstrando a importância de se obter um perfil metabólico e análise do risco cardiovascular nestes pacientes (dieta, medicação) para manutenção de níveis normais de colesterol e frações.

O tratamento com estatinas feito de forma preventiva não está indicado segundo estudo francês de 2013 (Soubrier, Mathieu, Hermet, Makarawiez, & Bruckert, 2013). O tratamento com estatinas produziria benefícios imunológicos e

cardiovasculares, no entanto o efeito da terapia em marcadores subclínicos de aterosclerose (espessamento da camada íntima e média arteriais) é incerto. Faltam estudos de intervenção para responder a estas perguntas. O perfil lipídico deve ser obtido anualmente e o nível de LDL mantido abaixo de 100 mg/dL e nas pacientes que recebem prevenção secundária ( que já tem doença cardiovascular) abaixo de 70mg/dL(Soubrier et al., 2013).

A hidroxicloroquina também deve ser utilizada para melhora do perfil lipídico. Em uma coorte prospectiva em que pacientes dosaram o perfil lipídico inicialmente e 3 meses após o uso da hidroxicloroquina observou-se redução significativa do colesterol total e LDL (Cairolí, Rebella, Danese, Garra, & Borba, 2012). Além disso, um estudo brasileiro de 2007 demonstrou que pacientes em uso de difosfato de cloroquina apresentam maior remoção do LDL do plasma, o que contribui para a redução de seus níveis séricos (Sachet et al., 2007).

Um estudo duplo-cego e placebo-controlado de 2013 com 85 pacientes com LES analisou o uso de Omega-3 e seu efeito na função endotelial, atividade de doença, marcadores inflamatórios e perfil lipídico após 12 semanas. Não houve melhora, apenas um discreto aumento do LDL e uma pequena redução nos pacientes com placebo. Um benéfico efeito tardio poderia ocorrer, necessitando futuras avaliações (Bello et al., 2013).

A perda auditiva em nossas pacientes possivelmente é decorrente da ação do LDL no desenvolvimento de aterosclerose precoce em pequenos vasos.

## 7- CONCLUSÕES

- 1) Perda auditiva neurosensorial ocorreu em 16% dos nossos pacientes.
- 2) Não houve associação entre a perda auditiva, idade e tempo de doença.
- 3) Não houve associação entre a perda auditiva e atividade (SLEDAI) e dano (SLICC) de doença.
- 4) Não houve associação da perda auditiva com autoanticorpos antifosfolípides e Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide.
- 5) Dentre os fatores de risco para aterosclerose, houve relação entre níveis elevados de LDL e perda auditiva, o que não foi observado para os outros fatores estudados.

Uma atenção especial tem sido dada nos últimos anos aos fatores de risco cardiovasculares no LES, visto que uma das principais causas de óbito nestes pacientes são os eventos cardiovasculares. O tratamento e prevenção da dislipidemia é um importante ponto no acompanhamento destes pacientes e o uso de estatinas está indicado para o tratamento da dislipidemia e a cloroquina apresenta forte evidência de melhora do perfil lipídico, devendo ser usada sempre que possível.

Nosso trabalho reforça ainda mais a necessidade deste controle lipídico, visto que associa outra comorbidade, a perda auditiva neurosensorial ao paciente dislipidêmico com LES .

- Abdel-Nasser, A. M., Ghaleb, R. M., Mahmoud, J. A., Khairy, W., & Mahmoud, R. M. (2008). Association of anti-ribosomal P protein antibodies with neuropsychiatric and other manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clinical rheumatology*, 27(11), 1377–85.
- Agarwal, K. S., Puliyl, J. M., & Khanduri, U. (2000). Sudden onset profound deafness in association with antiphospholipid antibodies in a child with SLE. *Indian pediatrics*, 37(11), 1274–6.
- Ainiala, H., Hietaharju, A., Loukkola, J., Peltola, J., Korpela, M., Metsänoja, R., & Auvinen, A. (2001). Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis and rheumatism*, 45(5), 419–23.
- Andonopoulos, A. P., Naxakis, S., Goumas, P., & Lygatsikas, C. (1995). Sensorineural hearing disorders in systemic lupus erythematosus. A controlled study. *Clinical and experimental rheumatology*, 13(2), 137–41.
- Arinuma, Y., Yanagida, T., & Hirohata, S. (2008). Association of cerebrospinal fluid anti-NR2 glutamate receptor antibodies with diffuse neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 58(4), 1130–5.
- Ball, E. M. A., & Bell, A. L. (2012). Lupus arthritis--do we have a clinically useful classification? *Rheumatology (Oxford, England)*, 51(5), 771–9.
- Batuecas-Caletrío, A., Del Pino-Montes, J., Cordero-Civantos, C., Calle-Cabanillas, M., & Lopez-Escamez, J. (2013). Hearing and vestibular disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 22(5), 437–42.
- Bello, K. J., Fang, H., Fazeli, P., Bolad, W., Corretti, M., Magder, L. S., & Petri, M. (2013). Omega-3 in SLE: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of endothelial dysfunction and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology international*.
- Bertolaccini, M. L., Roch, B., Amengual, O., Atsumi, T., Khamashta, M. A., & Hughes, G. R. (1998). Multiple antiphospholipid tests do not increase the diagnostic yield in antiphospholipid syndrome. *British journal of rheumatology*, 37(11), 1229–32.
- Bonfa, E., & Elkon, K. B. (1986). Clinical and serologic associations of the antiribosomal P protein antibody. *Arthritis and rheumatism*, 29(8), 981–5.
- Bowman, C. A., Linthicum, F. H., Nelson, R. A., Mikami, K., & Quismorio, F. (1986). Sensorineural hearing loss associated with systemic lupus erythematosus. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 94(2), 197–204.

- Briani, C., Lucchetta, M., Ghirardello, A., Toffanin, E., Zampieri, S., Ruggero, S., Scarlato, M., et al. (2009). Neurolupus is associated with anti-ribosomal P protein antibodies: an inception cohort study. *Journal of autoimmunity*, *32*(2), 79–84.
- Buyon, J. P., Ben-Chetrit, E., Karp, S., Roubey, R. A., Pompeo, L., Reeves, W. H., Tan, E. M., et al. (1989). Acquired congenital heart block. Pattern of maternal antibody response to biochemically defined antigens of the SSA/Ro-SSB/La system in neonatal lupus. *The Journal of clinical investigation*, *84*(2), 627–34.
- Cairolì, E., Rebella, M., Danese, N., Garra, V., & Borba, E. F. (2012). Hydroxychloroquine reduces low-density lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid-lowering effect. *Lupus*, *21*(11), 1178–82.
- Castellino, G., Corallini, F., Trotta, F., & Secchiero, P. (2007). Elevated levels of TRAIL in systemic lupus erythematosus are associated to the presence of anti-SSA/SSB antibodies. *Lupus*, *16*(7), 479–82.
- CDC. (2003). audiometry. *Audiometry Procedures Manual*. Retrieved September 18, 2012
- Chahade, W. H., Sato, E. I., Moura, J. E., Costallat, L. T., & Andrade, L. E. (1995). Systemic lupus erythematosus in São Paulo/Brazil: a clinical and laboratory overview. *Lupus*, *4*(2), 100–3
- Chan, O. T. M., Madaio, M. R., Shlomchik, M. J., Chan, O. I. M., & Madaio, M. P. (1999). The central and multiple roles of B cells in lupus pathogenesis. *Immunological Reviews*, *169*(1), 107–121.
- Chindalore, V., Neas, B., & Reichlin, M. (1998). The Association Between Anti-Ribosomal P Antibodies and Active Nephritis in Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Immunology and Immunopathology*, *87*(3), 292–296.
- Churush, G. (1995). The hypothalamyc-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *New England Journal of Medicine*, *332*(20), 1351–1362.
- Costallat, L. (1990). Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: the value of anticardiolipin,... - Abstract - UK PubMed Central. *Clinical rheumatology*.
- D'Agostino, R. B., Vasan, R. S., Pencina, M. J., Wolf, P. A., Cobain, M., Massaro, J. M., & Kannel, W. B. (2008). General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*, *117*(6), 743–53.
- Dubois, E. L. (1964). Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus<sub>title>Computer Analysis of 520 Cases</sub>. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *190*(2), 104.

- Fessel, W. J. (1974). Systemic Lupus Erythematosus in the Community: Incidence, Prevalence, Outcome, and First Symptoms; the High Prevalence in Black Women. *Archives of Internal Medicine*, 134(6), 1027–1035.
- Forabosco, P., Gorman, J. D., Cleveland, C., Kelly, J. A., Fisher, S. A., Ortmann, W. A., Johansson, C., et al. (2006). Meta-analysis of genome-wide linkage studies of systemic lupus erythematosus. *Genes and immunity*, 7(7), 609–14.
- Fu, S. M., Deshmukh, U. S., & Gaskin, F. (2011). Pathogenesis of systemic lupus erythematosus revisited 2011: end organ resistance to damage, autoantibody initiation and diversification, and HLA-DR. *Journal of autoimmunity*, 37(2), 104–12.
- Gaipl, U. S., Kuhn, A., Sheriff, A., Munoz, L. E., Franz, S., Voll, R. E., Kalden, J. R., et al. (2006). Clearance of apoptotic cells in human SLE. *Current directions in autoimmunity*, 9, 173–87.
- Gladman, D. D., Urowitz, M. B., & Darlington, G. A. (1999). Disease expression and class II HLA antigens in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 8(6), 467–470.
- Graham, R. R., Ortmann, W. A., Langefeld, C. D., Jawaheer, D., Selby, S. A., Rodine, P. R., Baechler, E. C., et al. (2002). Visualizing human leukocyte antigen class II risk haplotypes in human systemic lupus erythematosus. *American journal of human genetics*, 71(3), 543–53.
- Graham, R. R., Ortmann, W., Rodine, P., Espe, K., Langefeld, C., Lange, E., Williams, A., et al. (2007). Specific combinations of HLA-DR2 and DR3 class II haplotypes contribute graded risk for disease susceptibility and autoantibodies in human SLE. *European journal of human genetics : EJHG*, 15(8), 823–30.
- Green, L., & Miller, E. B. (2001). Sudden sensorineural hearing loss as a first manifestation of systemic lupus erythematosus: association with anticardiolipin antibodies. *Clinical rheumatology*, 20(3), 220–2.
- Hanly, J. G., Walsh, N. M., & Sangalang, V. (1992). Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, 19(5), 732–41.
- Herrmann, M., Voll, R. E., Zoller, O. M., Hagenhofer, M., Ponner, B. B., & Kalden, J. R. (1998). Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 41(7), 1241–50.
- Hirohata, S., Arinuma, Y., Takayama, M., & Yoshio, T. (2007). Association of cerebrospinal fluid anti-ribosomal p protein antibodies with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis research & therapy*, 9(3), R44. doi:10.1186/ar2184

- Hochberg, M. (2003). LUPUS FOUNDATION OF AMERICA - The History of Lupus Erythematosus. Retrieved September 4, 2012, from [http://www.lupus.org/webmodules/webarticlesnet/templates/new\\_aboutintroduction.aspx?articleid=1520&zoneid=9](http://www.lupus.org/webmodules/webarticlesnet/templates/new_aboutintroduction.aspx?articleid=1520&zoneid=9)
- Hochberg, M. C. (1997). Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 40(9), 1725–1725. doi:10.1002/art.1780400928
- Hopkinson, N. D., Doherty, M., & Powell, R. J. (1994). Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Annals of the rheumatic diseases*, 53(10), 675–80. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1005435&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Hulsey, M., Goldstein, R., Scully, L., Surbeck, W., & Reichlin, M. (1995). Anti-ribosomal P Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus: A Case-Control Study Correlating Hepatic and Renal Disease. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 74(3), 252–256.
- Ippolito, A., Wallace, D. J., Gladman, D., Fortin, P. R., Urowitz, M., Werth, V., Costner, M., et al. (2011). Autoantibodies in systemic lupus erythematosus: comparison of historical and current assessment of seropositivity. *Lupus*, 20(3), 250–5.
- Isenberg, D. a, & Collins, C. (1985). Detection of cross-reactive anti-DNA antibody idiotypes on renal tissue-bound immunoglobulins from lupus patients. *The Journal of clinical investigation*, 76(1), 287–94.
- Iwai, H., Lee, S., Baba, S., Tomoda, K., Inaba, M., Ikehara, S., & Yamashita, T. (2004). Bone marrow cells as an origin of immune-mediated hearing loss. *Acta Otolaryngologica*, 124(1), 8–12.
- Jacobsen, S., Petersen, J., Ullman, S., Junker, P., Voss, A., Rasmussen, J. M., Tarp, U., et al. (1998). A multicentre study of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. II. Disease mortality and clinical factors of prognostic value. *Clinical Rheumatology*, 17(6), 478–484.
- Jara, L., Vera-Lastra, O., Miranda, J., Alcala, M., & Alvarez-Nemegyci, J. (2001). Prolactin in human systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 10(10), 748–756.
- Johnson, A. E., Gordon, C., Palmer, R. G., & Bacon, P. A. (1995). The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. *Arthritis & Rheumatism*, 38(4), 551–558.

- Johnson, R. (1968). The Neurological Manifestations of Systemic Lupus Erythemato... : Medicine. Retrieved September 5, 2012, from [http://journals.lww.com/md-journal/Citation/1968/07000/The\\_Neurological\\_Manifestations\\_of\\_Systemic\\_Lupus.2.aspx](http://journals.lww.com/md-journal/Citation/1968/07000/The_Neurological_Manifestations_of_Systemic_Lupus.2.aspx)
- Kaplan, M. J. (2009). Premature vascular damage in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*, 42(7), 580–6.
- Kobayashi, S., Fujishiro, N., & Sugiyama, K. (1992). Systemic lupus erythematosus with sensorineural hearing loss and improvement after plasmapheresis using the double filtration method. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 31(6), 778–81.
- Koren, E., Schnitz, W., & Reichlin, M. (1993). Concomitant development of chronic active hepatitis and antibodies to ribosomal p proteins in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 36(9), 1325–1328.
- Koscec, M., Koren, E., Wolfson-Reichlin, M., Fugate, R., Trieu, E., Targoff, I., & Reichlin, M. (1997). Autoantibodies to ribosomal P proteins penetrate into live hepatocytes and cause cellular dysfunction in culture. *J. Immunol.*, 159(4), 2033–2041.
- Kuhn, A., Ruland, V., & Bonsmann, G. (2011). Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part I. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65(6), e179–93.
- Levine, J. (1999). The role of apoptosis in autoimmunity: immunogen, antigen, and accelerant. - Abstract - UK PubMed Central. *Seminars in nephrology*.
- Lin, C., Lin, S.-W., Weng, S.-F., & Lin, Y.-S. (2013). Risk of sudden sensorineural hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Audiology & neuro-otology*, 18(2), 95–100.
- Maciaszczyk, K., Durko, T., Waszczykowska, E., Erkiert-Polguj, A., & Pajor, A. (2011). Auditory function in patients with systemic lupus erythematosus. *Auris, nasus, larynx*, 38(1), 26–32.
- Marcucci, R., Alessandrello Liotta, A., Cellai, A. P., Rogolino, A., Berloco, P., Leprini, E., Pagnini, P., et al. (2005). Cardiovascular and thrombophilic risk factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 3(5), 929–34.
- Martín Villares, C. (2005). Perfil lipídico de la sordera ligada al envejecimiento. *Nutrición Hospitalaria*, 20(1), 52–57.
- Méndez, I., Alcocer-Varela, J., Parra, A., Lava-Zavala, A., de, D., Alarcón-Segovia, D., & Larrea, F. (2004). Neuroendocrine dopaminergic regulation of prolactin release in



- systemic lupus erythematosus: a possible role of lymphocyte-derived prolactin. *Lupus*, 13(1), 45–53.
- Mevorach, D. (2010). Clearance of dying cells and systemic lupus erythematosus: the role of C1q and the complement system. *Apoptosis : an international journal on programmed cell death*, 15(9), 1114–23.
- Miyakis, S., Lockshin, M. D., Atsumi, T., Branch, D. W., Brey, R. L., Cervera, R., Derksen, R. H. W. M., et al. (2006). International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 4(2), 295–306.
- Molina, J., Garcia, C., Gharavi, A., Wilson, W., & Espinoza, L. (1997). Ethnic differences in the clinical expression of systemic lupus erythematosus: A comparative study between African-Americans and Latin Americans. *Lupus*, 6(1), 63–67.
- Molokhia, M., McKeigue, P. M., Cuadrado, M., & Hughes, G. (2001). Systemic lupus erythematosus in migrants from west Africa compared with Afro-Caribbean people in the UK. *Lancet*, 357(9266), 1414–5.
- Monova, D., Argirova, T., & Monov, S. (2001). Antiribosomal P antibodies in patients with lupus glomerulonephritis. *Clinical nephrology*, 55(5), 425–6.
- Naarendorp, M. (1998). Sudden sensorineural hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus or lupus-like... - Abstract - UK PubMed Central. *The Journal of rheumatology*.
- O'Neill, S. (2010). Systemic lupus erythematosus. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 24(6), 841–55.
- Paran, D., Fireman, E., & Elkayam, O. (2004). Pulmonary disease in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity reviews*, 3(1), 70–5.
- Peeva, E., & Barland, P. (2001). Sensorineural hearing loss in conjunction with aortic insufficiency in systemic lupus erythematosus. *Scandinavian journal of rheumatology*, 30(1), 45–7.
- Petri, M. (2002). Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 16(5), 847–858.
- Petri, M., Orbai, A.-M., Alarcón, G. S., Gordon, C., Merrill, J. T., Fortin, P. R., Bruce, I. N., et al. (2012). Derivation and validation of systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 64(8), 2677–86.

- R Foundation for Statistical Computing, Vienna, A. (2012). R: A language and environment for statistical computing Title.
- Radic, M., Herrmann, M., Van der Vlag, J., & Rekvig, O. P. (2011). Regulatory and pathogenetic mechanisms of autoantibodies in SLE. *Autoimmunity*, 44(5), 349–56.
- Rahman, A. (2008). Systemic Lupus Erythematosus — NEJM. *New England Journal of Medicine*.
- Rand, J. H. (2007). The antiphospholipid syndrome. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2007(1), 136–42.
- Rastin, M., Hatef, M. R., Tabasi, N., & Mahmoudi, M. (2012). The pathway of estradiol-induced apoptosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical rheumatology*, 31(3), 417–24.
- Renner, R., & Sticherling, M. (2009). The different faces of cutaneous lupus erythematosus. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Società italiana di dermatologia e sifilografia*, 144(2), 135–47.
- Reveille, J., Macleod, M., Whittington, K., & Arnett, F. (1991). Specific amino acid residues in the second hypervariable region of HLA- DQA1 and DQB1 chain genes promote the Ro (SS-A)/La (SS-B) autoantibody responses. *J. Immunol.*, 146(11), 3871–3876.
- Rhodes, B., & Vyse, T. J. (2008). The genetics of SLE: an update in the light of genome-wide association studies. *Rheumatology (Oxford, England)*, 47(11), 1603–11.
- Roverano, S. (2006). Asymptomatic Sensorineural Hearing Loss in Patients With Sys... : JCR: Journal of Clinical Rheumatology. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*.
- Ruckenstein, M. (2004). Autoimmune inner ear disease : Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*.
- Sachet, J. C., Borba, E. F., Bonfá, E., Vinagre, C. G. C., Silva, V. M., & Maranhão, R. C. (2007). Chloroquine increases low-density lipoprotein removal from plasma in systemic lupus patients. *Lupus*, 16(4), 273–8.
- Siegel, M., & Lee, S. L. (1973). The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 3(1), 1–54.
- Smikle, M., Christian, N., DeCeulaer, K., Barton, E., Roye-Green, K., Dowe, G., Anderson, N., et al. (2002). HLA-DRB alleles and systemic lupus erythematosus in Jamaicans. *Southern medical journal*, 95(7), 717–9.

- Sontheimer, R. D. (1996). Photoimmunology of Lupus Erythematosus and Dermatomyositis: A Speculative Review. *Photochemistry and Photobiology*, 63(5), 583–594.
- Soubrier, M., Mathieu, S., Hermet, M., Makarawiez, C., & Bruckert, E. (2013). Do all lupus patients need statins? *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*, 80(3), 244–9.
- Sultan, S. M. (2003). Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems. *Rheumatology*, 42(2), 230–234.
- Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2001). *Using multivariate statistics, 4th edtle* (p. 966).
- Tan, E. M., Cohen, A. S., Fries, J. F., Masi, A. T., Mcshane, D. J., Rothfield, N. F., Schaller, J. G., et al. (1982). The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 25(11), 1271–1277.
- Tench, C. M. (2000). The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 39(11), 1249–1254.
- Torre, O., & Harari, S. (2011). Pleural and pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. *Presse médicale (Paris, France : 1983)*, 40(1 Pt 2), e19–29.
- Tzioufas, A. G., Tzortzakis, N. G., Panou-Pomonis, E., Boki, K. A., Sakarellos-Daitsiotis, M., Sakarellos, C., & Moutsopoulos, H. M. (2000). The clinical relevance of antibodies to ribosomal-P common epitope in two targeted systemic lupus erythematosus populations: a large cohort of consecutive patients and patients with active central nervous system disease. *Annals of the rheumatic diseases*, 59(2), 99–104.
- Urowitz, M. B., Bookman, A. A. M., Koehler, B. E., Gordon, D. A., Smythe, H. A., & Ogryzlo, M. A. (1976). The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *The American Journal of Medicine*, 60(2), 221–225.
- Walport, M. J., Black, C. M., & Batchelor, J. R. (1982). The immunogenetics of SLE. *Clinics in rheumatic diseases*, 8(1), 3–21.
- Weening, J. J., D'Agati, V. D., Schwartz, M. M., Seshan, S. V, Alpers, C. E., Appel, G. B., Balow, J. E., et al. (2004). The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney international*, 65(2), 521–30.
- West, S. G. (1994). Neuropsychiatric lupus. *Rheumatic diseases clinics of North America*, 20(1), 129–58.

- Wijetilleka, S., Scoble, T., & Khamashta, M. (2012). Novel insights into pathogenesis, diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome. *Current opinion in rheumatology*, 24(5), 473–81.
- Wiles, N. M., Hunt, B. J., Callanan, V., & Chevretton, E. B. (2006). Sudden sensorineural hearing loss and antiphospholipid syndrome. *Haematologica*, 91(12 Suppl), ECR46.
- Yap, D. Y. H., & Lai, K. N. (2010). Cytokines and their roles in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: from basics to recent advances.
- Yeh, T.-T., Yang, Y.-H., Lin, Y.-T., Lu, C.-S., & Chiang, B.-L. (2007). Cardiopulmonary involvement in pediatric systemic lupus erythematosus: a twenty-year retrospective analysis. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, 40(6), 525–31.
- Zandman-Goddard, G., Berkun, Y., Barzilai, O., Boaz, M., Ram, M., Anaya, J. M., & Shoenfeld, Y. (2008). Neuropsychiatric lupus and infectious triggers. *Lupus*, 17(5), 380–4.