

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA**

**CAROLINA TAVARES DE ALCÂNTARA
CELIDIA CRISTINA DE SOUZA JACOB**

**LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO JUVENIL: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-
EPIDEMIOLÓGICAS E FATORES DE RISCO À NEFRITE LÚPICA.**

**Belém
2011**

CAROLINA TAVARES DE ALCÂNTARA
CELIDIA CRISTINA DE SOUZA JACOB

**LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO JUVENIL: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-
EPIDEMIOLOGICAS E FATORES DE RISCO À NEFRITE LÚPICA.**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado para obtenção do grau
em medicina pela Universidade
Federal do Pará.

Orientadora: Cássia de Barros Lopes
Co-orientadora: Ana Júlia Pantoja
deMoraes.

**Belém
2011**

CAROLINA TAVARES DE ALCÂNTARA
CELIDIA CRISTINA DE SOUZA JACOB

**LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO JUVENIL: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-
EPIDEMIOLÓGICAS E FATORES DE RISCO À NEFRITE LÚPICA.**

**Trabalho de conclusão de curso apresentado para obtenção do grau em medicina pela
Universidade Federal do Pará.**

Banca Examinadora:

Orientador

Nome/ Instituição

Nome/ Instituição

Aprovado em: ____/____/____

Conceito: _____

*Dedicamos este trabalho a todas as crianças
e adolescentes que possuem LESJ,
em especial aos que recebem tratamento nos
ambulatórios de Nefropediatria e
Reumatologia Pediátrica da FSCMPA;
bem como aos funcionários destes serviços,
por todo o carinho e dedicação dada
a estas crianças.*

AGRADECIMENTOS

Às professoras Cássia e Ana Júlia, a quem admiramos muito, por suas capacidades científicas excepcionais e pelo prazer de estarmos sempre aprendendo em suas presenças.

Às funcionárias do arquivo médico da FSCMPA, Keitty Portugal e Jacirema da Gama, pelo respeito, educação e tempo despendido e, em especial, ao nosso futuro colega de profissão, Julius Caesar, que inegavelmente foi peça fundamental para realização deste trabalho.

Carolina e Celidia.

Aos que me deram a vida e me ensinaram o significado de família, de união, de amor e de caráter; minha eterna gratidão aos meus pais Carlos e Donatília e à minha irmã Renata.

Ao meu namorado Antônio pela compreensão, pelos momentos juntos, por todo seu amor e pela grande ajuda na tradução dos artigos utilizados neste trabalho.

E a minha grande amiga e dupla de TCC, Celidia, por seu valioso conhecimento, sua perseverança, extrema dedicação e eterna amizade. Obrigada por ser esta esplêndida amiga e futuramente a melhor pediatra!

Carolina Alcântara.

Àqueles que sem dúvida foram os meus maiores professores, que me ensinaram os mais nobres valores, que me fizeram chegar até aqui e que certamente me guiarão para sempre, aos quais cultivo um amor incondicional: à minha família, em especial aos meus pais Fernando e Graça, meu irmão Junior e meus avós Orlando e Celina Jacob.

Ao meu melhor amigo e namorado, Adilson Júnior, que contribuiu de forma especial, me dedicando muito amor, companheirismo e lealdade e à sua família, a qual serei sempre grata.

E à minha amiga Carol, não só pelo trabalho em dupla, mas por dividir comigo toda dedicação, responsabilidade e amor por esse curso que tanto almejamos e que graças à Deus estamos concluindo. Com certeza foi um privilégio ter você ao meu lado, muito obrigada!

Celidia Jacob.

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) é uma doença de acometimento inflamatório generalizado crônico, de natureza autoimune e de etiologia multifatorial, que culmina com a produção de autoanticorpos dirigidos a antígenos nucleares, resultando em uma gama de manifestações clínicas, frequentemente de caráter mais grave quando há acometimento do sistema nervoso central e renal, sendo o último denominado Nefrite Lúpica (NL). No presente estudo buscou-se identificar o perfil clínico-epidemiológico e analisar os fatores associados à NL dos pacientes com LESJ, menores de 16 anos, na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA), no período de janeiro de 2006 a janeiro de 2011. Para isto, realizou-se um estudo retrospectivo, descritivo e analítico, com revisão de 20 prontuários de pacientes com LESJ internados e/ou atendidos nos ambulatórios de Nefrologia e Reumatologia Infantil da FSCMPA, dos quais 17 tinham NL. Os testes exato de Fisher e qui-quadrado de contingência foram utilizados para determinar as variáveis associadas à NL, sendo significativos valores do $p \leq 0,05$. O intervalo de idade mais frequente encontrado foi de 9 aos 12 anos (75%) e o sexo feminino foi o mais acometido (95%). As manifestações clínicas mais prevalentes foram: artralgia (85%), seguida de “rash” malar e fotossensibilidade (60%). A alteração laboratorial mais detectada foi a anemia normocítica e normocrômica (65%) e a positividade do FAN foi observada em todos os pacientes. Os corticóides orais foram utilizados como a principal modalidade terapêutica, sendo empregados em todos os pacientes, enquanto que em metade deles houve necessidade de pulsoterapia. O SLEDAI *score* mostrou maior gravidade em 75% dos pacientes quando aplicado em uma primeira avaliação, passando para categoria leve a moderada na última avaliação em 95% dos casos. Sessenta e seis por cento dos pacientes apresentaram comprometimento renal no momento do diagnóstico. O edema (70.6%) e a alteração da urinálise (64.7%) foram as manifestações renais mais encontradas; sendo que a lesão histológica renal mais prevalente foi a do tipo IV da Organização Mundial de Saúde (OMS) modificada. O maior número de critérios diagnóstico (> 4) teve associação positiva ($P \leq 0,05$) com a NL, sendo apontado como o único fator de risco. Dentre os múltiplos obstáculos para a investigação destes pacientes está o pequeno número de casos em um único centro e a falta de um consenso nacional e internacional em relação às suas características e tratamento clínico, havendo a necessidade de mais estudos.

Palavras-chaves: Lúpus juvenil e nefrite lúpica.

ABSTRACT

Juvenile Systemic Lupus Erythematosus (JSLE) is an inflammatory disease onset generalized chronic, autoimmune and multifactorial, culminating with the production of autoantibodies to nuclear antigens, resulting in a range of clinical manifestations, often of a more serious when there is involvement of the central nervous system and kidney, the latter called Lupus Nephritis (LN). This study sought to identify the clinical and epidemiological profile of patients with JSLE and analyze the factors associated with LN for cases under 16 years at Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA), from January 2006 to January 2011. For this, we carried out a retrospective, descriptive and analytical, with a review of 20 charts of patients hospitalized with JSLE and / or attended the outpatient clinics of Nephrology and Rheumatology Children's FSCMPA, 17 of which were LN. The Fisher exact test and chi-square contingency were used to determine the variables associated with the NL, with significant values of $p \leq 0.05$. The most common age range was 9 to 12 years (75%) and females were most affected (95%). The clinical manifestations most prevalent were: arthralgia (85%), followed by skin rash and photosensitivity malar (60%). The laboratory change was detected over the normochromic normocytic anemia (65%) and positivity of ANA was observed in all patients. The oral steroids were used as the main treatment, being employed in all patients, whereas in half of them were required pulse. The SLEDAI score showed higher severity in 75% of patients when applied to a first evaluation, from mild to moderate category for the last evaluation in 95% of cases. Sixty-six percent of patients had renal involvement at diagnosis. Edema (70.6%) and alteration of urinalysis (64.7%) were the most frequent renal manifestations, although the renal histological injury was the most prevalent type IV of the World Health Organization (WHO) changed. The largest number of diagnostic criteria (> 4) had a positive association ($P \leq 0.05$) with the LN being appointed as the only risk factor. Among the many obstacles to the investigation of these patients is the small number of cases in a single center and the lack of a national and international consensus about its characteristics and clinical treatment, necessitating the need for further studies.

Keywords: Juvenile lupus and lupus nephritis.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	FAIXA ETÁRIA AO DIAGNÓSTICO DOS 20 PACIENTES COM LESJ NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.....	41
TABELA 2 -	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS CUMULATIVAS DOS 20 PACIENTES COM LESJ NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.....	42
TABELA 3 -	ACHADOS DOS TESTES IMUNOLÓGICOS DOS 20 PACIENTES COM LESJ NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.....	43
TABELA 4 -	TEMPO DE DOENÇA (LESJ) DECORRIDO ATÉ O DIAGNÓSTICO DE NEFRITE DOS 17 PACIENTES COM NL NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.....	44
TABELA 5 -	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS PRESENTES AO DIAGNÓSTICO DE NEFRITE DOS 17 PACIENTES COM NL NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.....	44
TABELA 6 -	DURAÇÃO DO ACOMPANHAMENTO CLÍNICO DOS 20 PACIENTES COM LESJ NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.....	45
TABELA 7 -	TRATAMENTO CUMULATIVO DOS 20 PACIENTES COM LESJ NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.....	46
TABELA 8 -	ATIVIDADE DA DOENÇA DEFINIDA PELO SLEDAI DOS 20 PACIENTES COM LESJ NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.....	46
TABELA 9 -	RELAÇÃO ENTRE A FAIXA ETÁRIA AO DIAGNÓSTICO DO LESJ E A NL DOS 20 PACIENTES ANALISADOS COM LESJ NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.....	48

TABELA 10 -	RELAÇÃO ENTRE O NÚMERO DE CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E A NL DOS 20 PACIENTES ANALISADOS COM LESJ NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.....	48
TABELA 11 -	RELAÇÃO ENTRE AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS PRESENTES AO DIAGNÓSTICO E A NL DOS 20 PACIENTES ANALISADOS COM LESJ NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.....	49
TABELA 12 -	RELAÇÃO ENTRE OS ACHADOS DOS TESTES IMUNOLÓGICOS E A NL DOS 20 PACIENTES ANALISADOS COM LESJ NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.....	50
TABELA 13 -	RELAÇÃO ENTRE A TITULAÇÃO DO ANTI-DNA E A NL DOS 20 PACIENTES ANALISADOS COM LESJ NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.....	50
TABELA 14 -	RELAÇÃO ENTRE O TRATAMENTO CUMULATIVO E A NL DOS 20 PACIENTES ANALISADOS COM LESJ NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011	51

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR: *American College of Rheumatology*

AINE: Anti-Inflamatório Não Esteróide

AVE: Acidente Vascular Encefálico

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CNS: Conselho Nacional de Saúde

DAC: Doença Arterial Coronariana

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

DNA-ds: Ácido Desoxirribonucleico de dupla hélice

EAS: Elementos Anormais e Sedimentos

EBV: Vírus Epstein - Barr

ECO: Ecocardiograma

FAN: Fator Anti Nuclear

FSCMPA: Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará

GN: Glomerulonefrite

GNM: Glomerulonefrite Membranosa

GNPD: Glomerulonefrite Proliferativa Difusa

GNPF: Glomerulonefrite Proliferativa Focal

GNRP: Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

HLA: *Human Leukocyte Antigen*

ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva

IF: Imunoflorescência

IFI: Imunoflorescência Indireta

IRCT: Insuficiência Renal Crônica terminal

LECSA: Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo

LED: Lúpus Eritematoso Discóide

LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico

LESJ: Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil

ME: Microscopia Eletrônica

MO: Microscopia Óptica

NL: Nefrite Lúpica

NIH: *National Institutes of Health*

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCR: Proteína C Reativa

RNA: Ácido Ribonucléico

RNP: Ribonucleoproteínas

SAF: Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide

SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*

SM: *Smith*

SNC: Sistema Nervoso Central

TTPa: Tempo de Tromboplastina Parcial ativado

UVA: Ultravioleta A

UVB: Ultravioleta B

VHS: Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS.....	13
2.1. OBJETIVO GERAL	13
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3. REVISÃO DA LITERATURA	14
3.1. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL	14
3.2. ETIOPATOGENIA	15
3.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	18
3.3.1. COMPROMETIMENTO MUCOCUTÂNEO	19
3.3.2. COMPROMETIMENTO MUSCULOESQUELÉTICO	20
3.3.3. COMPROMETIMENTO HEMATOLÓGICO	20
3.3.4. COMPROMETIMENTO RENAL	21
3.3.5. COMPROMETIMENTO NEUROPSIQUIÁTRICO	25
3.3.6. COMPROMETIMENTO VASCULAR	26
3.3.7. COMPROMETIMENTO PULMONAR	26
3.3.8. COMPROMETIMENTO CARDÍACO	26
3.3.9. OUTRAS MANIFESTAÇÕES	27
3.4. DIAGNÓSTICO	28
3.5. ATIVIDADE DA DOENÇA	30
3.6. TERAPÊUTICA	30
3.7. PROGNÓSTICO	33
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	35
5. ASPECTOS ÉTICOS.....	40
6. RESULTADOS.....	41
7. DISCUSSÃO.....	51
8. CONCLUSÃO	63
REFERÊNCIAS.....	64
APÊNDICES	68
APÊNDICE A.....	68
APÊNDICE B	70
ANEXOS	72
ANEXO A	73
ANEXO B.....	73
ANEXO C.....	75
ANEXO D	76

1. INTRODUÇÃO

As doenças reumáticas pediátricas são consideradas raras; entretanto, associam-se a elevada morbidade e grande impacto sobre a qualidade de vida e o desenvolvimento psicoorgânico dos pacientes e suas famílias (MACHADO; RUPERTO, 2005).

Dentre as doenças reumáticas na infância, o lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) se destaca como uma doença de acometimento inflamatório generalizado crônico, de natureza autoimune e de etiologia multifatorial, incluindo condições genéticas, hormonais, ambientais, infecções e drogas (CAMPOS, 2005); fatores que contribuem para a desregulação imunológica, culminando com a produção de autoanticorpos dirigidos a antígenos nucleares, sobrevivendo um agama de manifestações clínicas e laboratoriais (LIMA et al., 2008).

O LESJ pode afetar múltiplos sistemas orgânicos, responsáveis pelos sinais e sintomas clínicos próprios da doença, frequentemente de caráter mais grave que na forma adulta, sobretudo quando há comprometimento renal, desenvolvendo a Nefrite Lúpica (NL) e do sistema nervoso central (SNC), conforme aponta Ferreira et al. (2008).

A incidência estimada do LESJ nos EUA é de 6-20 casos por 100.000 crianças, sendo maior em meninas e em não brancos, no qual o prognóstico está diretamente relacionado à idade de início da doença (PICÓN et al., 2010), ao passo que, segundo Marks e Tullus (2010), a incidência da NL é de 0,53-0,6/100.000 crianças nos EUA e é sabidamente maior que na população adulta com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).

As manifestações clínicas do LESJ podem ser de início abrupto ou insidioso e o tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença é de seis meses, e que segundo o *American College of Rheumatology (ACR)*, devem-se preencher quatro ou mais dos 11 critérios propostos. Contudo, no início da doença, até um terço dos pacientes não preenchem os critérios requeridos para a definição do LES, especialmente crianças e adolescentes, o que contribui, sobretudo, para o retardo diagnóstico (SZTAJNBOK et al., 2001).

O acometimento renal no LESJ é frequentemente manifestado por hematúria, proteinúria e hipertensão arterial sistêmica (HAS), com risco de evolução para insuficiência renal crônica terminal (IRCT) e necessidade de transplante renal (FUJINAGA et al., 2008).

Nas últimas décadas houve melhora da sobrevida, principalmente em razão ao diagnóstico precoce e à rápida introdução de tratamento imunossupressor efetivo e agressivo. Porém, os ensaios clínicos randomizados que fornecem dados importantes sobre terapêutica, fatores de risco e prognóstico são mais realizados em adultos, dificultando a obtenção desses dados para crianças e adolescentes com LES (MACHADO; RUPERTO, 2005).

Dentre os múltiplos obstáculos para a investigação destes pacientes está o pequeno número de casos em um único centro e uma definição de melhora clínica que seja aceita internacionalmente, não existindo, até o momento, um consenso em relação às suas características (RUSSO, 2010). Soma-se a isso a escassez de trabalhos publicados no Brasil, sobretudo na região norte, demonstrando a importância da realização deste estudo.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Identificar as características clínicas e demográficas e analisar os fatores associados à NL dos pacientes diagnosticados com LESJ internados e/ou atendidos nos serviços de reumatologia e/ou nefrologia pediátrica da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA), no período de janeiro de 2006 a janeiro de 2011.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes;
- Identificar as principais manifestações clínico-laboratoriais cumulativas;
- Identificar os principais autoanticorpos relacionados;
- Conhecer o tratamento instituído;
- Identificar a evolução clínico-laboratorial;

- Conhecer a prevalência da NL;
- Identificar os principais tipos histológicos observados nas biópsias renais;
- Identificar o tempo médio de doença até o comprometimento renal;
- Identificar as variáveis clínicas e laboratoriais relacionadas a nefropatia;
- Analisar as relações causais e de associação para a NL;

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL

O LESJ é uma doença autoimune rara, caracterizada por uma inflamação generalizada crônica e difusa em todo o organismo, que ocorre frente a danos teciduais mediados pelo sistema imune (MIGUELEZ, 2008).

Há uma variedade de sintomas e sinais clínicos, desde manifestações exclusivamente cutâneas até quadros sistêmicos graves, levando clinicamente a combinações variáveis de febre prolongada, erupções cutâneas, adinamia, alopecia, e dos sistemas músculo-esquelético, renal e SNC (SCHLÖMER, 2006).

A evolução clínica é marcada por períodos de remissões, recidivas agudas ou cronicidade. Há a produção de anticorpos não órgão específico incluindo o Fator Antinuclear (FAN), o anticorpo contra o ácido desoxirribonucleico (DNA) de dupla hélice (anti-DNA ds), também chamado anti-DNA nativo e anticorpos antifosfolipídios (AVENDAÑO et al., 2004).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) em 2005, o LESJ era a terceira doença mais frequente nos ambulatórios de Reumatologia Pediátrica, precedida pela febre reumática e artrite idiopática juvenil. Sua real incidência é desconhecida no Brasil, entretanto nos EUA acometem de 6 a 20 em cada 100.000 crianças (MIGUELEZ, 2008).

Caracteristicamente inicia-se sempre até os 16 anos de idade, sendo bastante incomum antes dos 5 anos, aumentando a incidência a partir dos 10 anos. Há predomínio do sexo

feminino em todas as faixas etárias, sendo que antes da puberdade a relação entre o sexo feminino e o masculino é de 4:1, enquanto que no adulto esta passa a ser de 9:1 (ibid).

A maioria dos casos é diagnosticada na adolescência, sendo que 25% se inicia dentro das duas primeiras décadas de vida e 15 a 17% antes de 16 anos (SCHLÖMER, 2006).

Todas as raças são acometidas, contudo há predomínio na raça negra, seguida por asiáticos e brancos; sendo o último mais acometido com fotossensibilidade, enquanto que os negros têm maior prevalência de lúpus eritematoso discóide (LED), anticorpos anti-*Smith* (SM), anti-ribonucleoproteínas (RNP), serosite, nefrite e falência renal, com maior morbimortalidade (MIGUELEZ, 2008).

Ainda segundo Maria Carolina Miguelez (2008):

Nas últimas décadas houve um declínio importante na mortalidade causada pelo LESJ, devido principalmente a intervenção precoce e à introdução rápida e eficaz da terapêutica imunossupressora, sendo os óbitos, em geral, por complicações do LES e infecções por diferentes patógenos. Em contrapartida, houve aumento da morbidade, devido ao maior número de sequelas pela atividade da doença e em virtude das complicações de tratamentos mais agressivos.

3.2. ETIOPATOGENIA

O entendimento atual da patogênese do LES é parcialmente compreendido, envolvendo o papel da suscetibilidade genética e de desencadeantes ambientais, incluindo infecções microbianas, luz solar e algumas drogas, além de uma função alterada do sistema imune. Há ainda evidências de participação do sistema timo-dependente como possível responsável pelo aparecimento da doença (CROW, 2009).

O ponto comum dos genes que são associados ao LES são aqueles que conferem tanto um aumento da ativação, como uma diminuição da regulação das respostas imunes inatas ou adaptativas, incluindo aqueles que codificam componentes da via do complemento, como o C1q, C2 e C4A (SCHLÖMER, 2006).

Ainda de acordo com Crow (2009), a associação do LES com o *Human Leukocyte Antigen* (HLA) DR2 e DR3 e os alelos de classe II do complexo maior de histocompatibilidade são mais observados em pacientes que particularmente expressam especificidades a autoanticorpos. Polimorfismos nos genes FCGE2a a FCGR3a do receptor Fc foram associados à NL, devido a alterações na depuração dos imunocomplexos.

A deposição ou a formação local destes imunocomplexos, acompanhados da ativação do complemento e do consequente processo inflamatório, são os responsáveis pelas lesões teciduais e de órgãos no LES. A ativação do sistema complemento promove a quimiotaxia de células inflamatórias, aumentando a fagocitose por neutrófilos e monócitos, deflagrando a inflamação e dano tecidual (LIMA et al., 2008).

Os tecidos que são alvos da atividade do sistema imune são a pele, os glomérulos e as valvas cardíacas, onde ocorre o depósito de imunocomplexos e complemento. Observam-se lesões microvasculares mediadas pelo processo inflamatório em artérias esplênicas, que se caracterizam pelo típico padrão em “casca de cebola”, além da formação de microtrombos, que contribuem para a isquemia e para a necrose celular no cérebro e em outros órgãos (ibid).

A patogênese renal compreende exatamente a deposição e o acúmulo de tais imunocomplexos pré-formados circulantes nos glomérulos, com subsequentes formações de processo inflamatório, necrose e cicatrizes glomerulares (CROW, 2009); ou à ligação de autoanticorpos a antígenos plantados nas paredes vasculares, caracterizada por lesões vasculares, com microangiopatia trombótica e vasculite extraglomerular, além de atrofia tubular e fibrose intersticial por acometimento tubulointersticial (LIMA et al., 2008).

Os sítios de deposição dos imunocomplexos ou dos antígenos plantados refletem o padrão de acometimento renal, os quais dependem, primariamente, do seu tamanho, composição e carga elétrica e da função fagocitária por eles induzidos (ibid); podendo ocorrer depósitos mesangiais induzindo a proliferação de células; subendoteliais, determinando um processo inflamatório proliferativo e exsudativo; e subepiteliais ocorrendo em locais adjacentes a podócitos e ao longo da membrana basal glomerular (CROW, 2009).

Outros fatores que tem sido descritos na patogênese do LESJ são os desencadeantes ambientais, especialmente as infecções virais. Segundo Kominsky et al. (2006), a frequência do vírus Epstein – Barr(EBV) nos pacientes com LESJ é significativamente mais alta que na população em geral, sendo reforçada pelo achado de altos títulos de anticorpos anti-EBV em pacientes com LES, assim como, pela constatação de que a infecção pelo EBV antecede o aparecimento das alterações autoimunes, que ocorrem no LESJ.

Além disso, ainda segundo Kominsky et al. (2006), para que ocorra a perpetuação das alterações e do desenvolvimento do LES é necessário que haja a associação com outros fatores, como: exposição à luz ultravioletaA (UVA) e ultravioleta B (UVB), tabagismo, uso de algumas drogas, como hidralazina, procainamida, antibióticos à base de sulfa e hormônios.

Em pacientes com LES o metabolismo dos hormônios sexuais é anormal, ocorrendo rápida metabolização da testosterona, enquanto as dosagens séricas do estradiol persistem por mais tempo, assim como os de prolactina que estão elevados (SCHLÖMER, 2006).

Basicamente, ocorre uma perda da tolerância imunológica, com a ativação policlonal de linfócitos B, produção de autoanticorpos e falha nos mecanismos supressores e de regulação imunológica (SCHLÖMER, 2006; CROW, 2009).

Há ainda um desequilíbrio entre a velocidade de apoptose celular e a capacidade dos macrófagos em fagocitá-las, resultando em acúmulo de autoantígenos que agem sobre o sistema imune, induzindo os distúrbios imunológicos caracterizados pela produção de vários autoanticorpos patogênicos e imunocomplexos que tem como principal alvo as partículas intracelulares que contêm ácidos nucleicos e suas proteínas de ligação. Desta maneira, os próprios autoantígenos podem sofrer modificações durante o processo de morte celular e se tornarem mais imunogênicos (CAMPOS, 2005).

Os anticorpos de ribonucleoproteína que reagem contra certas proteínas do Ácido Ribonucléico (RNA) são: anti-Sm, U1-RNP, U2-RNP, U3-RNP, Ro (SSA), La (SSB), Th, 5s-RNP e anti-Jo (T-RNA sintetase), segundo aponta Schlömer(2006).

Recentes estudos sugerem que a formação do anti-Ro, ocorre precocemente em fases pré-clínicas da doença, assim como a positividade para o FAN, presentes em mais de 90% das criançasque, por sua vez, ajudam a confirmar o diagnóstico (SZTAJNBOK et al., 2001).

Os anticorpos anti-DNA-ds e, posteriormente, os anticorpos anti-Sm e anti-RNP,aparecem próximos do diagnóstico (SZTAJNBOK et al., 2001; CROW, 2009), sendo os dois primeiros particularmente associados à NL; Segundo Lima et al. (2008) enquanto a presença do anti-DNA-ds é condição quase essencial para o diagnóstico, o anti-Sm é prevalente em 15-50%.

O Anti-Ro/SSA é encontrado em 30-40% dos pacientes com LESJ e é associado à lesão de pele, pneumonite intersticial, trombocitopenia idiopática, doença renal esíndrome de sjögren, sendo ainda fator de risco para bloqueio cardíaco completo em 5% das crianças de mães lúpicas como uma das manifestações do lúpus neonatal. O anti-La/SSB é achado em 14-20% dos casos, correlacionando-se negativamente com quadro renal (SCHLÖMER, 2006).

Ainda segundo Adriana Schlömer (2006), os anticorpos antifosfolipídios são encontrados em 50% dos pacientes com LESJ, caracterizando a Síndrome do anticorpo Antifosfolípide (SAF) e estão associados à trombose de diferentes vasos, levando a inúmeros espectros clínicos, desde livedo reticular até acidente vascular encefálico (AVE).

Entende-se que a perda da tolerância imunológica em pacientes geneticamente predispostos está associada à pressão antigênica exercida pelo material apoptótico à apresentação de autoantígenos alterados e a um contexto pró-inflamatório, ampliando e perpetuando a resposta autoimune patogênica observada no LES (CAMPOS, 2005).

3.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A característica principal do LESJ é o acometimento de múltiplos órgãos e sistemas, com várias formas de apresentação, envolvendo praticamente todos os componentes do sistema imune (SBR, 2005).

É uma doença crônica, de evolução imprevisível, que cursa com períodos de remissão e exacerbação das manifestações clínicas, onde o comprometimento de órgãos ou sistemas pode ocorrer de forma simultânea ou seqüencial (ibid).

O início dos sintomas pode ocorrer lentamente ou se apresentar já nas primeiras semanas da doença, com manifestações clínicas súbitas e graves. A febre prolongada, que ocorre em até 60% dos casos, adinamia, perda de peso, comprometimentos articular, da pele e dos rins são as principais queixas iniciais do LESJ, sendo esta última a principal diferença entre a doença do adulto e a juvenil, manifestando-se de forma mais frequente e grave no LESJ (MIGUELEZ, 2008).

3.3.1. COMPROMETIMENTO MUCOCUTÂNEO

As manifestações mucocutâneas no LESJ podem se apresentar de diversas formas, desde manifestações agudas (rash malar e fotossensibilidade), subagudas, com o lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECSA) e crônicas (SBR, 2005).

O exantema malar com distribuição em “asa de borboleta” pelas proeminências nasais e malaras poupa as pregas nasolabiais e acomete um terço das crianças. É a erupção clássica e sugestiva de LES, porém não específica, podendo ocorrer em outras condições como reações a drogas, dermatomiosite juvenil, dermatite seborreica e acne rosácea (AZULAY et al., 2007).

A fotossensibilidade desencadeada pela exposição à luz UVB e habitualmente localizado em face, braços, pescoço e pernas, ocorre em mais de 50% dos pacientes. No LESJ é comum a ocorrência de vasculites em regiões tenar e hipotenar, nas extremidades dos dedos e regiões plantares. Quando as pequenas artérias estão afetadas, podem ocorrer microinfartos dos dedos, antebraços ou tornozelos (SCHLÖMER, 2006).

Outras manifestações incluem: úlceras de mucosa, especialmente a bucal e a de palato superior; urticária de extremidades; lesões bolhosas estéreis; alopecia associada a apoptose de células do folículo capilar; fenômeno de Raynaud com despigmentação dos leitos

ungueais induzidos pelo frio, tabagismo, cafeína, uso de descongestionantes e estresse, que após a isquemia, surge coloração azulada e acinzentada, seguida de vasodilatação com aquecimento e vermelhidão; e ainda os livedos reticulares (SZTAJNBOK et al., 2001).

Segundo Schlömer (2006) os livedos reticulares são caracterizados por serem um fenômeno vasoespástico das arteríolas, caracterizado por manchas cutâneas eritematosas dispostas num padrão reticulado. É raro ocorrer gangrena no adulto, mas na criança pode haver comprometimento vascular mais intenso, sendo incomum o aparecimento de LED.

Em 20 a 50% das crianças lúpicas ocorre o envolvimento de mucosas, podendo surgir lesões discóides nos lábios. O palato mole e duro também podem ser afetados por placas discóides, áreas de eritema, púrpuras e, sobretudo, úlceras; sendo ainda descrito ulceração de lábios, gengivite e hemorragia gengival no LESJ (AZULAY et al., 2007).

3.3.2. COMPROMETIMENTO MUSCULOESQUELÉTICO

Os comprometimentos das articulações, músculos e ossos são vistos em até 88% dos casos com LESJ. Habitualmente, os pacientes apresentam tenossinovites, artralguas e artrites, sendo a última geralmente poliartrites simétricas de pequenas articulações, dolorosas, não erosivas e sem alterações radiológicas (SZTAJNBOK et al., 2001).

A inflamação nos músculos pode ocorrer nos períodos de atividade da doença (SBR, 2005). A necrose avascular óssea ocorre principalmente na cabeça femoral e, menos frequentemente na umeral; sendo que a avascular acomete joelhos, cotovelos e ombros, quase sempre bilateral e atingem 25% das crianças, podendo ser secundária à atividade da doença ou ser complicação do tratamento prolongado com corticosteróide (SCHLÖMER, 2006).

3.3.3. COMPROMETIMENTO HEMATOLÓGICO

De acordo com Maria Carolina Miguelez (2008), as alterações hematológicas ocorrem em 76-90% das crianças, sendo a anemia por doença crônica, de características normocítica e

normocrômica, a mais frequente, ocorrendo devido ao aumento de citocinas. Contudo a plaquetopenia, a leucopenia e a linfopenia também são manifestações comuns.

Frequentemente ocorre anemia hemolítica com reticulocitose e/ou teste de Coombs positivo e níveis de haptoglobina baixos. Este padrão de anemia hemolítica é critério diagnóstico de LES, mas é mais raro que a anemia de doença crônica (SCHLÖMER, 2006).

A presença de leucopenia (leucócitos totais <4.000) que ocorre em mais de 50% dos pacientes e a linfopenia (linfócitos <1500 cels/mm³) também comum, conferem um maior risco de infecções. A primeira ocorre por mecanismos imunes ou uso de medicação, principalmente a ciclofosfamida; sendo que a linfopenia está relacionada a anticorpos linfocitotóxicos, correlacionando-se com a atividade do LES e, provavelmente, a um pior prognóstico (ibid).

O hemograma com plaquetas, dosagem de reticulócitos e a pesquisa do Coombs são necessários para avaliar este comprometimento. Estas manifestações podem iniciar o LESJ ou se apresentarem durante a evolução da doença (CAGGIANI; GAZZARA, 2003).

A plaquetopenia (<150.000 plaq/mm³) pode cursar com sangramentos locais cutâneos, nasais e orais ou generalizados; e a anemia hemolítica auto-imune manifesta-se comumente com palidez e icterícia (SZTAJNBOK et al., 2001).

3.3.4. COMPROMETIMENTO RENAL

O envolvimento renal no LESJ é precoce, geralmente ocorrendo nos primeiros dois anos de doença, sendo mais frequente (SBR, 2005) e mais grave nas crianças que nos adultos, acometendo cerca de dois terços da população infanto-juvenil, podendo ser sua única manifestação. Ocorre em cerca de 30 – 70% dos casos como manifestação inicial, sendo um indicador de mau prognóstico (SZTAJNBOK et al., 2001).

A maioria dos casos de NL evidencia um quadro imunopatológico mais complexo, de forma que os locais de depósitos de imunoglobulinas e as respostas por elas induzidas, evidenciam o comprometimento renal, comumente com glomerulonefrites (GN), uma vez que os glomérulos são os principais alvos renais nos pacientes com LESJ (CROW, 2009).

A hematúria microscópica e proteinúria leve podem traduzir tanto depósitos mesangiais quanto imunocomplexos nos depósitos subendoteliais, sendo que o último também leva a redução da taxa de filtração glomerular. Já a GN membranosa (GNM) com proteinúria nefrótica são propiciadas por depósitos subepiteliais de imunocomplexos (ibid).

Apesar da função renal da criança se manter preservada por mais tempo que no adulto, inclusive na falência renal aguda, um número significativo de crianças podem progredir para IRCt, embora as terapia dialítica e imunossupressor possam recuperar sua função, mesmo sabendo que a mortalidade das crianças em diálise é maior que a dos adultos (SCHLÖMER, 2006).

Observou-se em vários estudos que pacientes do sexo masculino, com maiores níveis pressóricos, negros, com anemia hemolítica, plaquetopenia e hipoalbuminemia tem maior risco para evoluir com IRCt e óbito (ibid).

A HAS, caso não seja controlada, é o sintoma da nefrite que mais ameaça a vida da criança, podendo haver falência renal mais precocemente, além do comprometimento multissistêmico (AVENDAÑO et al., 2004). As manifestações renais são muito variáveis e podem ir desde edema até IRCt (SZTAJNBOK et al., 2001) e segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia (2005) as mais frequentes são a hematúria, a leucocitúria e a proteinúria vistas no exame de elementos anormais e sedimento (EAS).

A avaliação do acometimento renal inclui como rotina o EAS urinário, dosagem de uréia e creatinina sérica e urina de 24 horas para a medida de proteínas e clearance de creatinina. Valendo ressaltar que o EAS mesmo que sem alterações, deverá ser repetido periodicamente a fim de detectar doença renal inicial (SCHLÖMER, 2006).

O encontro de hematúria glomerular, com dismorfismo eritrocitário, cilindros hemáticos, gordurosos, leucocitários e céreos, proteinúria, uréia e creatinina séricas elevadas, proteinúria nefrótica (>50 mg/kg/dia) e diminuição do clearance de creatina alertam para o acometimento glomerular e tubular (CROW, 2009).

A biópsia renal está indicada naqueles pacientes com manifestações clínicas da doença renal e/ou alterações laboratoriais persistentes e/ou graves, para determinar o tipo histopatológico da nefrite e propor tratamento específico de acordo com cada grau histológico (SOARES; TELLES; MOURA, 2005).

Alguns doentes podem progredir de um tipo histológico leve para um mais grave e vice-versa, portanto, a classificação histológica não indica necessariamente um diagnóstico definitivo, além disso, há de se ponderar a grande variabilidade morfológica, similar a de outras entidades clínicas e por isso deve-se sempre correlacionar com a clínica do paciente (SCHLÖMER, 2006; LIMA et al., 2008).

Ainda de acordo com Lima et al. (2008), podem-se observar lesões variáveis em termos de características morfológicas e distribuição entre pacientes, tanto entre glomérulos dentro de uma amostra ou mesmo dentro de um mesmo glomérulo; soma-se a isso, o fato de que as lesões glomerulares podem associar-se a outras lesões túbulo-intersticiais e vasculares.

Entretanto, de uma forma geral, a biópsia renal foi introduzida como importante ferramenta na avaliação da extensão e severidade das doenças renais, o que muitas vezes não era possível apenas com dados clínicos ou laboratoriais, facilitando a adequação da terapêutica para cada tipo de lesão histopatológica (SCHLÖMER, 2006).

Pela diversidade das lesões histopatológicas da NL se tornou premente a necessidade de elaboração de um esquema que permitisse a categorização dos padrões histomorfológicos de lesão renal, a estratificação dos pacientes conforme tais achados e a comunicação de dados relevantes que permitissem o manejo apropriado dos pacientes (ibid).

Segundo estudo publicado por Soares, Telles e Moura (2005), na cidade de Buffalo nos Estados Unidos, foi proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a primeira classificação das lesões da NL em 1974, na qual foram divididas em GN proliferativa focal (GNPF), GN proliferativa difusa (GNPD) e GNM, baseadas em achados à microscopia ótica (MO), imunofluorescência (IF) e microscopia eletrônica (ME). Atualmente, a OMS classifica a NL em seis classes (Ver **ANEXO A**).

Quando não são observadas alterações indica-se a classe I, sendo pouco encontrada, já que a maioria dos pacientes apresentam alguma lesão renal (LIMA et al., 2008).

Schlömer (2006) define as GN das classes II e III como NL mesangial mínima e GNPF, respectivamente. A primeira é a forma mais leve e precoce de lesão renal, subdividindo-se em duas categorias: IIa - onde não há hiperplasia mesangial; e IIb - onde há proliferação mesangial. Enquanto a segunda, é caracterizada por alterações proliferativas focais e segmentares, envolvendo menos de 50% de glomérulos por lesões endocapilares segmentares ou esclerose, associada ou não a necrose e crescentes observadas a MO, podendo evoluir a qualquer momento para a classe IV, com um prognóstico variável.

A classe IV se define como GNPD, sendo a mais grave e também a mais comum do LESJ. Caracteriza-se por alterações globais em mais de 50% dos glomérulos. Há grande número de depósitos subendoteliais, subepiteliais e mesangiais, além de áreas de necrose fibrinóide e múltiplos crescentes celulares e, de acordo com Avendaño et al. (2004), alguns pacientes podem evoluir com a síndrome da GN rapidamente progressiva (GNRP).

A classe V pertence à GNM e descreve os depósitos subepiteliais segmentares/focais predominantes e/ou suas sequelas vistas por MO, IF ou ME. A evolução para rins terminais pode ocorrer em até 10% dos casos e em casos mais brandos a remissão espontânea é descrita em 50% dos casos (SOARES; TELLES; MOURA, 2005).

Designa-se como classe VI a glomerulopatia esclerosante avançada, cujas alterações mais proeminentes giram em torno da esclerose glomerular e da fibroatrofia túbulo-intersticial; sendo o estágio final da lesão renal, sem sinais de doença ativa (ibid).

As lesões mais frequentes na criança com LES são as do tipo III e IV e são as mais graves, necessitando de tratamento; podendo a GNPF evoluir paraGNPD. Estas são síndromes nefríticas caracterizadas por hematúria nefrítica, edema por retenção hídrica e diminuição da filtração glomerular, devido à glomerulite e HAS. Geralmente, há proteinúria não nefrótica associada desde o início do quadro ou se inicia posteriormente, podendo alcançar níveis nefróticos (AZEVEDO; KLUMB; SZTAJNBOK, 2006).

3.3.5. COMPROMETIMENTO NEUROPSIQUIÁTRICO

Os envolvimento do SNC e psiquiátrico ocorrem em até 50% das crianças e adolescentes com LESJ, principalmente na fase tardia da doença (SBR, 2005) e segundo Azevedo, Klumb e Sztajnbok (2006), o comprometimento neurológico, associado ou não a eventos microangiopáticos, determina um pior prognóstico.

Segundo Schlömer (2006), a diminuição do rendimento escolar pode ser o primeiro sinal do LESJ, embora o delírio, as alucinações, as convulsões e o coma sejam os sinais neurológicos mais comuns e frequentemente a sua manifestação inicial.

Outras manifestações raras e mais incidentes em crianças e adolescentes incluem: coréia, AVE, neurite óptica, mielite transversa, neuropatia periférica, pseudo-tumor cerebral, distúrbios no comportamento, amnésia para fatos recentes e quadros psicóticos (SZTAJNBOK et al., 2001).

As cefaléias constituem queixa frequente até mesmo em crianças e possuem uma característica bem marcante no qual não cedem aos analgésicos comuns, mas somente à corticoterapia (SCHLÖMER, 2006).

Um grande desafio encontrado é definir se as alterações neuropsiquiátricas são pela atividade do LES, pela SAF, pelo uso de corticóides em altas doses ou por processos infecciosos. Logo, mediante a um quadro psiquiátrico torna-se imperioso descartar infecções, principais causas de óbito do LESJ em vários estudos nacionais e internacionais,

sobretudo se o foco da mesma for o próprio SNC ou devido à infecções oportunistas (AZEVEDO; KLUMB; SZTAJNBOK, 2006).

3.3.6. COMPROMETIMENTO VASCULAR

A presença de trombose nos membros inferiores ou no SNC pode estar também associada com o LESJ, com risco variando de zero a 24% em crianças (SCHLÖMER, 2006).

Nestes pacientes deve ser rotineiramente procurada a positividade para os anticorpos antifosfolípides no sangue (anticardiolipina IgM ou IgG e/ou anticoagulante lúpico), que quando associado a trombose venosa, caracterizam a SAF (SBR, 2005).

3.3.7. COMPROMETIMENTO PULMONAR

O comprometimento dos pulmões no LESJ é geralmente inicial, ocorrendo em até 50% dos pacientes. As manifestações da doença pulmonar lúpica são pleurite e raramente pneumonite intersticial, hipertensão e hemorragia pulmonar (SBR, 2005).

A pleurite e o derrame pleural apresentam frequência de 13 a 67% no LESJ (SCHLÖMER, 2006), de modo que o comprometimento pleural geralmente é um achado radiológico ou pode ser diagnosticado pelo atrito pleural. O derrame é usualmente pequeno e evidenciado em um pulmão, devendo serem excluídas causas infecciosas (SBR, 2005).

3.3.8. COMPROMETIMENTO CARDÍACO

O envolvimento do coração ocorre em até 50% dos casos, sendo a pericardite a anormalidade cardíaca mais frequente (12 a 40%), seguida de miocardite, endocardite, envolvimento valvar (principalmente mitral) e coronariopatia (SZTAJNBOK et al., 2001).

A pericardite é geralmente assintomática, sendo reconhecida somente por métodos de imagem ou mesmo por autópsia. Quando sintomática, pode apresentar dor torácica subesternal, tosse, taquipnéia e/ou taquicardia (SBR, 2005).

São raros, o tamponamento cardíaco e a pericardite restritiva (SCHLÖMER, 2006). A miocardite ocorre em 15% das crianças e o envolvimento primário do miocárdio é incomum (SZTAJNBOK et al., 2001).

A endocardite implica no envolvimento das válvulas cardíacas com aparecimento ao Ecocardiograma (ECO) regurgitações e espessamento de folhetos valvares. As vegetações estéreis de Libman-Sacks, também chamadas “endocardite verrucosa atípica”, podem ser visualizadas ao ECO – doppler, sendo de grande importância clínica uma vez que predispõe à endocardite infecciosa bacteriana e à rotura de cordoalha em crianças (ibid).

Sztajn bok et al. (2001) cita que no LESJ pode ocorrer ainda insuficiência cardíaca congestiva (ICC), hipertensão pulmonar, doença arterial coronariana (DAC) e distúrbio de condução em até 44%, 43%, 30% e 16% dos casos, respectivamente.

Há relatos que quanto maior a sobrevida no LESJ, maiores são as chances de apresentação de DAC, pelo maior risco de aterosclerose; de modo que aproximadamente 5% dos pacientes sofrem de micro infartos assintomáticos, enquanto outros 5% apresentam desfecho fatal. Há também relação entre a maior atividade da doença lúpica, com subsequente elevação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e um pior grau de lesões cardíacas, principalmente a coronariana (RUSSO, 2010).

3.3.9. OUTRAS MANIFESTAÇÕES

As adenomegalias localizadas ou generalizadas ocorrem em até 50% dos pacientes, sendo ainda mais comum em crianças (SBR, 2005). Algumas vezes, os gânglios podem estar tão aumentados que levam à hipótese inicial de linfoma (SCHLÖMER, 2006).

Hepatomegalia e esplenomegalia discretas a moderadas estão presentes por volta de 30 a 40% dos casos (SBR, 2005; SCHLÖMER, 2006). A icterícia é um achado raro e associa-se habitualmente com a presença de anemia hemolítica e hepatite viral (SBR, 2005).

Anormalidades bioquímicas do fígado são comuns, sobretudo em pacientes com doença ativa ou em uso de antiinflamatórios não-esteroidais (AINE) ou metotrexate; contudo a hepatomegalia pode estar presente sem alteração da função hepática (ibid).

3.4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é clínico, sendo sugerido e confirmado por exames laboratoriais, quando a doença apresenta caráter sistêmico, uma vez que diversas drogas, infecções virais e condições malignas podem simular uma síndrome semelhante ao LES (CROW, 2009).

Para a classificação do LESJ, a maioria dos médicos utiliza os critérios elaborados pelo *ACR*, publicada em 1982 e atualizada em 1997 (Ver **ANEXO B**). Tais critérios englobam manifestações do envolvimento da pele e mucosas, artrite, serosite, quadro renal, manifestações neurológicas, alterações hematológicas, imunológicas e um título anormal do FAN, sendo desenvolvidos para classificação do LES no adulto e adaptados a pediatria (SCHLÖMER, 2006).

A sensibilidade e a especificidade desses critérios são de cerca de 96%. Para confirmar o diagnóstico de LES é preciso que os pacientes apresentem quatro dos 11 critérios propostos, de maneira seriada ou simultânea, durante qualquer período de observação. O diagnóstico em pacientes com três critérios deve consistir em LES “provável”, enquanto pacientes com dois critérios devem ser considerados com LES “possível”. O diagnóstico antes de 16 anos caracteriza o LESJ (CAGGIANI; GAZZARA, 2003).

No início da doença, especialmente crianças e adolescentes, podem não preencher os critérios requeridos para a definição do LESJ, o que contribui para o retardo do diagnóstico; sendo necessária investigação periódica desses pacientes, através de exames clínicos e

laboratoriais específicos para a confirmação futura da doença, além da total exclusão de outros diagnósticos diferenciais (SZTAJNBOK et al., 2001).

Os testes laboratoriais são diversos, já que precisam avaliar praticamente todos os sistemas. Os elementos sanguíneos podem ser afetados, de forma que um hemograma completo e um tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) podem auxiliar no diagnóstico e tratamento da doença. A velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR), embora inespecíficos, podem indicar atividade da doença (CROW, 2009).

O EAS é outro exame essencial em vista a frequência de proteinúria e morbidade associada à GN e, mesmo que sem alterações, deverá ser repetido periodicamente a fim de detectar doença renal inicial. A presença de leucocitúria sem infecção ou hematúria microscópica com pelo menos traços de albumina já sugere nefrite (SCHLÖMER, 2006).

Os teste sorológicos característicos do lúpus podem não só ajudar no diagnóstico da doença, como na avaliação da atividade. O teste do FAN constitui uma prova de triagem útil. Se o resultado for negativo, o paciente tem 0,14% de probabilidade de apresentar LES, e se for positivo, convém investigar a presença de anticorpos contra o DNA-ds e as proteínas de RNA nuclear Sm, RNP, Ro e La (SZTAJNBOK et al., 2001).

Por sua sensibilidade, o FAN é mais utilizado como teste de triagem, principalmente quando as crianças apresentam clínica sugestiva de LES, porém é extremamente inespecífico podendo positivar em várias outras doenças, de acordo com o padrão apresentado (ibid).

O padrão periférico do FAN é o mais específico para o LES porque sugere haver anticorpo anti-DNA nativo; o homogêneo está relacionado aos anticorpos anti-histonas e formação de células LE; o padrão salpicado é o mais encontrado e o menos específico para LES, enquanto que o padrão nucleolar é típico da esclerodermia (MIGUELEZ, 2008).

A determinação dos níveis séricos de complemento também é quase sempre útil, tanto para o diagnóstico, quanto para avaliar a atividade lúpica, estando raramente diminuídos em

outras doenças reumáticas. Os níveis de CH50, C4 e C3 diminuídos tendem a ser paralelos ou até mesmo a preceder a atividade, sobretudo da doença renal (CROW, 2009).

Uma avaliação clínica global e minuciosa, incluindo história e exame físico associado a exames sanguíneos, urinários e sorológicos praticamente confirmam o diagnóstico de LESJ. Até a confirmação da doença, muitas doenças sistêmicas, infecções e neoplasias, por terem um quadro semelhante e pela própria heterogeneidade da doença, devem ser incluídas no diagnóstico diferencial do LES (ibid).

3.5. ATIVIDADE DA DOENÇA

Tão importante quanto o diagnóstico é a definição da atividade da doença, para tal é utilizado o *SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)* (Ver **ANEXO C**), um índice baseado na presença ou ausência de 24 itens de anormalidades em 9 sistemas orgânicos. Este é um método mais sensível às mudanças clínico-laboratoriais da atividade da doença, podendo ser aplicado em crianças e adolescentes (SCHLÖMER, 2006).

Cada item recebe pontos cuja soma pode variar de zero a 105, devendo ser aplicado no momento da consulta, considerando as anormalidades ocorridas nos últimos 10 dias, classificando a atividade em leve a moderada e grave de acordo com a pontuação adquirida. Em 1993, utilizou-se a pontuação menor que 10 para caracterizar doença leve a moderada e maior que 10 para indicar alta atividade da doença (ibid).

3.6. TERAPÊUTICA

Embora se tenha atualmente o conhecimento dos fatores genéticos de risco para LES, ainda não é possível prever quem poderá desenvolver a doença e uma vez feito o seu diagnóstico, o aconselhamento e educação são fundamentais para o adequado tratamento dos pacientes com LESJ (CROW, 2009).

Deve-se orientar os pacientes a evitar os desencadeantes conhecidos de exacerbações da doença, como a luz UVA e UVB e os antibióticos a base de sulfas. Indica-se a todos os pacientes antes da exposição solar, mesmo em dias nublados, a aplicação do protetor solar, além de evitar o uso excessivo de sal e alimentos calóricos (SBR, 2005).

Recomendações atuais do tratamento do LES na criança baseiam-se, sobretudo em estudos retrospectivos, não controlados e extrapolados dos realizados em adultos (FERREIRA et al., 2008). Corticosteróides (prednisona e prednisolona) e imunossupressores são as drogas mais frequentemente utilizadas no controle de manifestações mais importantes e graves no LESJ; enquanto que as manifestações cutâneas e articulares podem ser controladas com AINE e antimaláricos (SZTAJNBOK et al., 2001).

A prednisona oral é utilizada na dose 1 a 2 mg/Kg/dia, preferencialmente no controle da crise aguda inicial, envolvimento do SNC, anemia hemolítica e NL. Baixas doses de prednisona (menor ou igual a 0,5 mg/Kg/dia) são indicadas no controle da febre, comprometimento da pele, artrite, pericardite e pleurite. Em crianças com impossibilidade de fazer uso da medicação por via oral, pode ser utilizado corticosteróides injetáveis (hidrocortisona ou metilprednisolona), em dose equivalente a prednisona, por injeção intramuscular ou endovenosa (SBR, 2005).

Embora sejam efetivos, os corticosteróides também possuem toxicidades que aumentam a morbidade do LESJ, não devendo ser suspensos ou reduzidos sem orientação médica, sob risco de graves complicações (CROW, 2009).

A ampla imunossupressão decorrente do uso dessas drogas contribui para maior suscetibilidade a infecções, além de obesidade, síndrome de Cushing, catarata, parada do crescimento, úlcera gástrica, hipertensão arterial e osteoporose, comprometendo a qualidade de vida das crianças e adolescentes. Devendo-se suplementar cálcio e vitamina D, com a capacidade de reduzir sobremaneira a osteoporose e as suas complicações a médio e longo prazo (FUJINAGA et al., 2008).

A pulsoterapia endovenosa com metilprednisolona é utilizada em situações de gravidade no LESJ, tais como: nefrite grave, envolvimento do SNC ou psiquiátrico, alterações no sangue (plaquetopenia e anemia hemolítica) e hemorragia pulmonar. Os efeitos colaterais mais frequentes incluem: hipertensão arterial, risco de infecções e manifestações vasomotoras transitórias (SBR, 2005).

O uso dos corticóides tópicos está indicado, por vezes, no LED e lesões vasculíticas no LESJ. Os corticosteróides tópicos não fluorados, como hidrocortisona a 1%, são aplicados uma a três vezes ao dia, diretamente na lesão em média por duas semanas. Acetonide de triancinolona em forma de pasta dental emoliente (Orabase) pode ser usado nas feridas na boca, nariz e lábio duas a três vezes ao dia (ibid).

Os antimaláricos (difosfato de cloroquina ou sulfato de hidroxicloroquina) tem mostrado boa resposta no controle da atividade da doença, reduzindo os anticorpos anti-fosfolípidos, melhorando também a fotossensibilidade, além de funcionar como imunomodulador, auxiliando na redução do colesterol e nas doses dos corticosteróides. Vale ressaltar que o seu uso pode ocasionar toxicidade ocular, logo exames oftalmológicos devem ser realizados no início da terapia e, posteriormente a cada seis a 12 meses (CROW, 2009).

Os AINEs particularmente o naproxeno, são usados no controle das artrites e miosites. Sendo que o ibuprofeno pode causar reação de hipersensibilidade e meningite asséptica e não deve ser utilizado em pacientes com LESJ (SBR, 2005).

Os pacientes com LESJ que não respondem aos corticóides e aos antimaláricos podem se beneficiar de outras medicações, como: pulsoterapia endovenosa com ciclofosfamida, methotrexate, azatioprina, micofenolato mofetil, ciclosporina, talidomida, dapsona, rituximabe (anti-CD20), entre outros. Nos pacientes internados, em situações de gravidade clínica e no controle da atividade em doença refratária a outras terapêuticas, pode-se utilizar ainda a gamaglobulina intravenosa e/ou plasmaférese (LIMA et al., 2008).

A pulsoterapia endovenosa com ciclofosfamida é realizada em pacientes com LESJ, somente em enfermarias de leito dia ou internados, habitualmente com sete infusões mensais

e manutenção com 10 infusões trimestrais, sendo indicado nas nefrites graves (cuja biópsia do rim evidenciou formas proliferativa focal, difusa ou membranosa), envolvimento do SNC ou psiquiátrico grave, alterações no sangue (plaquetopenia e anemia hemolítica), hemorragia pulmonar, entre outros (MARKS; TULLUS, 2010).

Com a elaboração de protocolos do *National Institutes of Health (NIH)* para o tratamento da nefrite lúpica, verificou-se que o uso de ciclofosfamida endovenosa aumentava a sobrevida renal e diminuía a frequência de alguns efeitos colaterais, como a cistite hemorrágica (APPENZELLER; MARINI; COSTALLAT, 2005).

Outra importante orientação, principalmente para crianças e adolescentes, é quanto a contra-indicação da aplicação de vacinas de vírus vivos, pelo fato desses pacientes estarem fazendo o uso de corticóides e imunossupressores (SBR, 2005).

O tratamento do LESJ deve ser individualizado, dependendo dos órgãos e sistemas acometidos, bem como da gravidade destes, devendo sempre ser orientado ao comprometimento de maior gravidade (APPENZELLER; MARINI; COSTALLAT, 2005).

3.7. PROGNÓSTICO

Até 1977, o LESJ era associado à mortalidade de 50% dos pacientes infanto-juvenil em 10 anos do diagnóstico (SCHLÖMER, 2006). Posteriormente, em um estudo realizado em 2004, no setor de reumatologia do núcleo de estudos da saúde do adolescente do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, constatou-se que a sobrevida dos pacientes com LESJ foi de 98,7% em dois anos, 94,2% em cinco anos e 84,7% em 10 anos.

De acordo com a SBR (2005) a maior precocidade diagnóstica, bem como a melhor condução terapêutica e o trabalho multidisciplinar com estes pacientes alteram a mortalidade e a morbidade da doença, tornando-se adultos com boa qualidade de vida física e mental.

Esta realidade deve-se ao uso mais agressivo de citotóxicos e corticóides, desenvolvimento de novos agentes anti-hipertensivos e antibióticos e ainda ao aprimoramento das técnicas de diálise e transplante renal (SCHLÖMER, 2006); e que de acordo com Azevedo, Klumb e Sztajnbok (2006) podem melhorar ainda mais com a aplicação de avaliações seriadas dos protocolos de atividade de doença e da terapêutica nos centros de referência.

São descritos na literatura vários fatores que classicamente influenciam no prognóstico da doença, como: tempo decorrido dentre o início dos sintomas, o diagnóstico e o início do tratamento; a idade do diagnóstico; a expressão sorológica do doente e as manifestações clínicas que a acompanham; período de recidivas e remissões e número de internações; medicamentos aos quais se precisou recorrer; comorbidades determinadas pelo LES ou independentes desta doença; além do aparecimento de manifestações mais graves do LES, tais como: miocardite, NL, neurolupus, serosite, leucopenia (CROW, 2009).

A idade de início do LES é importante, visto que quanto maior o período de exposição à doença e aos medicamentos que se impuserem, maior o risco de desenvolver complicações pela doença ou pela terapêutica (SBR, 2005).

A NL possui prognóstico desfavorável: a presença de lesões proliferativas e fibrose à biopsia renal estão associadas a um maior risco de IRCt (ibid). A presença de creatinina elevada no início do seguimento também se associou com pior prognóstico (LIMA et al., 2008).

A presença de infecções aumenta a morbi-mortalidade em crianças com LES, assim como ocorre no adulto (FERREIRA et al., 2008). A septicemia é uma causa frequente de óbito, sendo a causa principal em 25% a 85% dos casos (APPENZELLER; MARINI; COSTALLAT, 2005), de modo que a infecção está intimamente relacionada à nefrite em atividade ou a sua terapêutica (AZEVEDO; KLUMB; SZTAJNBOK, 2006).

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

- Desenho do Estudo

Pela necessidade de conhecer o perfil clínico-epidemiológico do LESJ na FSCMPA, realizou-se um estudo transversal, do tipo retrospectivo, descritivo e analítico, de pacientes de 0 a 16 anos de idade, portadores de LESJ, que estiveram internados ou que foram atendidos nos ambulatórios de Nefrologia e Reumatologia Pediátrica da FSCMPA, no período de janeiro de 2006 a janeiro de 2011.

- Tipo de estudo

Realizou-se um estudo transversal, do tipo retrospectivo, descritivo e analítico.

- Local do estudo

O estudo foi desenvolvido na cidade de Belém, nos serviços de nefrologia e reumatologia pediátrica da FSCMPA, instituição responsável pelo atendimento integral de todos os pacientes com LESJ, sendo, até o momento, a única unidade de referência no Estado do Pará.

- População de estudo

Pacientes de 0 a 16 anos de idade, portadores de LESJ, atendidos na FSCMPA, no período compreendido pelo estudo.

- Tamanho amostral

O tamanho amostral englobou todos os pacientes com diagnóstico de LESJ na FSCMPA, no período de janeiro de 2006 a janeiro de 2011.

- Período do estudo

Janeiro de 2006 a janeiro de 2011.

- Critérios de inclusão

- Ter diagnóstico de LESJ;
- Ter sido internado ou ter realizado pelo menos uma consulta, após confirmação diagnóstica, no ambulatório de reumatologia e/ou nefrologia pediátrica da FSCMPA;
- Ter idade inferior ou igual a 16 anos ao diagnóstico.

- Critérios de Exclusão

- Ter dados ilegíveis e/ou insuficientes para a pesquisa;
- Ter prontuários indisponíveis para a pesquisa;
- Ter sido diagnosticado durante o período neonatal, de 0 a 28 dias de vida.

- Seleção da Amostra

Após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), foram identificados os números de registro dos pacientes com diagnóstico de LESJ nos livros de atendimento ambulatorial dos serviços de nefrologia e/ou reumatologia pediátrica da FSCMPA, referente aos períodos de janeiro de 2006 a janeiro de 2011.

O registro dos pacientes internados foi disponibilizado pelo arquivo médico da FSCMPA através da pesquisa no banco de dados da instituição, sendo aplicado o código do procedimento e da doença no período compreendido pelo estudo.

Após a identificação dos pacientes, os dados foram coletados no arquivo médico a partir da revisão dos prontuários. Para a padronização das informações foi empregado um

protocolo de pesquisa estruturado contendo dados referentes às características clínico-epidemiológicas e ao comprometimento renal (Ver **Apêndice A**).

As manifestações clínicas foram analisadas em dois momentos: ao diagnóstico e durante toda a evolução do tratamento, sendo considerada quando relatada no prontuário médico ao menos uma vez. Já, em relação às características laboratoriais, as alterações hematológicas quando induzidas por drogas ou infecções foram excluídas.

Como critério para a evolução clínica foi observada a determinação da atividade do LESJ em relação ao início e ao fim do tratamento, através do *SLEDAI score* (Ver **Anexo C**) (SCHLÖMER, 2006).

Para a NL foi avaliado o tempo decorrido do diagnóstico do LESJ até o acometimento renal as manifestações clínico-laboratoriais presentes na apresentação da nefropatia (LIMA et al., 2008): edema (relatada na história clínica ou observado por médico); HAS ($PA \geq 140 \times 90 \text{ mmHg}$), oligúria ($< 0,5 \text{ ml/kg/hr}$) e cilindrúria (cilindros celulares no EAS).

- Variáveis estudadas

- Gênero;
- Idade ao diagnóstico;
- Número de critérios utilizados no diagnóstico;
- Manifestações clínicas cumulativas;
- Alterações laboratoriais cumulativas;
- Tempo de evolução do LESJ até o aparecimento da NL;
- Dados da biópsia renal;
- Terapêutica utilizada;
- Tempo de acompanhamento clínico;
- Determinação de atividade da doença;
- Número de internações hospitalares;
- Óbito.

- Definições

a) Diagnóstico de LESJ: Utilizado de acordo com a ACR-1997, com a apresentação de pelo menos quatro dos onze critérios propostos (Ver **Anexo B**)(SCHLÖMER, 2006). No entanto, vale ressaltar que no presente estudo ponderou-se também o provável e o possível diagnóstico de LESJ, respectivamente com três e dois critérios, desde que se tenha excluído por completo os demais diagnósticos diferenciais (SZTAJNBOK et al., 2001).

b) Manifestações Clínicas: Foram conceituadas segundo os seguintes sinais e sintomas presentes no prontuário médico (MIGUELEZ, 2008; SCHLÖMER, 2006):

- Artralgia (dores articulares relatadas na história clínica);
- Artrite (artrite não erosiva em duas ou mais articulações, vistas pelo médico);
- Eritema malar (eritema fixo sobre as eminências malares e/ou pregas nasolabiais, relatado na história clínica ou observada pelo médico);
- Lesões discóides (placas eritematosas com descamação, podendo ocorrer atrofia nas lesões antigas, observadas pelo médico);
- Alopecia (relatado na história clínica ou observada pelo médico);
- Úlcera oral e/ou nasal (ulceração oral e/ou em nasofaringe, observada pelo médico);
- Fotossensibilidade (“rash” cutâneo resultado de exposição à luz solar, relatado na história clínica ou observada pelo médico);
- Serosite (Pleurite, pericardite ou ambas presentes no exame clínico ou de imagem);
- Outras manifestações pulmonares (hipertensão pulmonar, pneumonite e hemorragia pulmonar, documentadas no exame clínico e de imagem);
- Outras manifestações cardíacas (miocardite, endocardite, infarto do miocárdio e doença arterial coronariana, documentadas no exame clínico e de imagem);
- Convulsões (relatadas na história clínica ou observadas pelo médico);
- Psicose (perturbações na percepção da realidade, alucinações, pensamento ilógico ou comportamento catatônico, relatadas na história clínica ou observadas pelo médico).

c) Alterações Laboratoriais: De acordo com Miguelez(2008) eSchlömer (2006):

- Leucopenia (<4.000 células/mm³);
- Linfopenia (<1.500 células/mm³);
- Anemia normocítica, normocrômica (segundo os valores de referência do laboratório);

- Anemia hemolítica (Coombs direto positivo);
- Trombocitopenia (<100.000 células/mm³);
- Fator antinúcleo (por imunofluorescência indireta (IFI), positivo em títulos $> 1:40$);
- Anticorpo anti-DNA (por IFI com *Crithidia luciliae* como substrato);
- Anticorpo anti-SM (por imunodifusão dupla);
- Anticorpo anticardiolipina (por método imunoenzimático);
- Anticoagulante lúpico: por TTPA.

d) Nefrite lúpica: Definida como (SCHLÖMER, 2006):

- Proteinúria ($> 500\text{mg}/24\text{hs}$ ou 3+ descritos na Urina I);
- Aumento progressivo da Creatinina (Cr) sérica ($>1,2$ mg/dl) ou da Uréia (>50 mg/dl);
- Alterações histopatológicas compatíveis com nefrite lúpica (achados da biópsia renal, levando em consideração a classificação da OMS modificada – Ver **Anexo A**).

- Análise estatística

Os dados foram organizados e codificados em planilhas do *Microsoft Office Excel*® 2007 para posterior análise dos resultados no programa *BioEstat*® versão 5.0. A editoração foi feita com o auxílio do *Microsoft Office Word*® 2007.

A estatística descritiva foi realizada através das frequências absoluta e relativa, medidas de tendência central (média aritmética, mínimo e máximo) e medidas de dispersão (desvio-padrão), através da aplicação de tabelas e gráficos para melhor descrição e visualização dos dados.

A estatística analítica inferencial foi aplicada para análise de associação e efeito entre as variáveis através dos testes do *Qui-quadrado de contingência* e teste *Exato de Fisher*, utilizando-se em todos os cálculos estatísticos inferenciais como nível alfa de significância valores do *P* iguais ou menores a 0,05 (5%) para rejeição da hipótese de nulidade.

5. ASPECTOS ÉTICOS

- Riscos:

Não houve risco de caráter biológico uma vez que os dados foram obtidos através da revisão de prontuários. Como forma de minimizar a exposição da vida do paciente, a identificação do nome foi feita somente com as iniciais, garantindo o sigilo da identidade dos mesmos de acordo com as normas preconizadas pela resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), das quais tiveram acesso somente os pesquisadores.

- Benefícios:

Espera-se que a partir da socialização das informações obtidas neste estudo, possa haver um melhor direcionamento do tratamento e das medidas de saúde pública, tendo em vista o diminuto número de estudos voltados para o LES na população infanto-juvenil e principalmente para região norte do Brasil, fato que tende a contribuir para uma melhor efetividade do tratamento e, por conseguinte, para a elevação da sobrevida destes pacientes.

- Encaminhamento ao Comitê de Ética em Pesquisa:

O presente trabalho foi encaminhado ao CEP da FSCMPA obtendo aprovação no dia 30 de setembro de 2010 (Ver **Anexo D**).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido não foi necessário por se tratar de um estudo baseado na análise de prontuário. Entretanto, os pesquisadores assumiram o compromisso de respeitar a resolução 196/96 do CNS do Ministério da Saúde através da assinatura de um termo pelo pesquisador orientador (Ver **Apêndice B**).

6. RESULTADOS

No levantamento inicial dos participantes obteve-se um total de 25 prontuários, sendo excluídos cinco destes devido à indisponibilidade dos dados necessários à pesquisa e ao não preenchimento dos critérios de inclusão definidos pelo estudo, de modo que foram investigados 20 casos de pacientes com LESJ, dos quais 17 apresentaram nefrite lúpica.

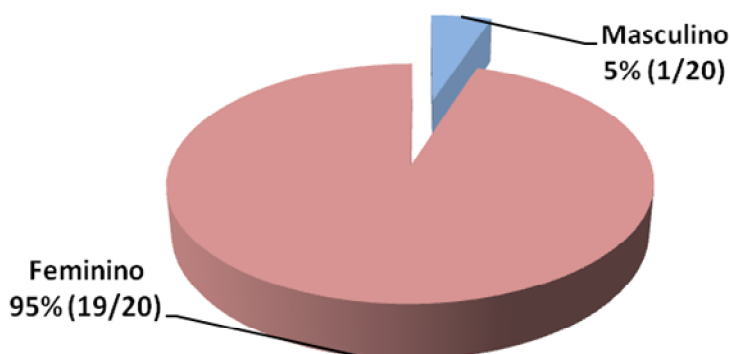
Ao observarmos a faixa etária ao diagnóstico do LESJ, verificamos que prevaleceu o intervalo entre 9 e 12 anos, com média de 9,7 anos e desvio padrão de 3,2 anos (TABELA 1).

TABELA 1- FAIXA ETÁRIA AO DIAGNÓSTICO DOS 20 PACIENTES COM LESJ NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.

Faixa etária ao diagnóstico (anos)	Total	
	N	%
2 a 4	1	5
5 a 8	3	15
9 a 12	15	75
13 a 16	1	5

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Da população estudada, 95% eram do gênero feminino e 5% masculino (FIGURA 1).



Fonte: Protocolo de pesquisa.

FIGURA 1- DISTRIBUIÇÃO QUANTO AO GÊNERO DOS 20 PACIENTES COM LESJ NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.

Como pode ser constatado na tabela 2, a artralgia constituiu a manifestação clínica cumulativa mais freqüente (85%); enquanto que a anemia normocítica e normocrômica foi a laboratorial mais encontrada (65%). Valendo ressaltar que a pleurite (30%) foi a única manifestação respiratória, assim como a pericardite (15%) foi para as cardiovasculares.

TABELA 2-MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS CUMULATIVAS DOS 20 PACIENTES COM LESJ NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.

Manifestações clínicas e laboratoriais	Total	
	N	%
<i>Alopecia</i>	8	40
<i>Fotossensibilidade</i>	12	60
<i>Lúpus Discóide</i>	1	5
<i>“Rash” Malar</i>	12	60
<i>Úlceras Orais</i>	4	20
<i>Artralgia</i>	17	85
<i>Artrite</i>	10	50
<i>Pulmonares</i>	6	30
<i>Cardiovasculares</i>	3	15
<i>Convulsão</i>	0	0
<i>Psicose</i>	2	10
<i>Leucopenia</i>	8	40
<i>Linfopenia</i>	6	30
<i>Anemia*</i>	13	65
<i>Anemia Hemolítica</i>	0	0
<i>Trombocitopenia</i>	3	15

*Anemia normocítica e normocrômica.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Observando-se os achados dos testes imunológicos expostos na tabela 3, a positividade ao FAN foi de 100%, demonstrado pelos padrões nuclear (18/20) e citoplasmático (2/20), sendo que dos 20 casos, 17 também apresentaram positividade ao anticorpo anti-DNA.

TABELA 3-ACHADOS DOS TESTES IMUNOLÓGICOS DOS 20 PACIENTES COM LESJNA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.

Achados dos Testes Imunológicos	Total	
	N	%
<i>FAN¹</i>		
<i>Nuclear</i>	18	90
<i>Nucleolar</i>	0	0
<i>Citoplasmático</i>	2	10
<i>Fusomitótico</i>	0	0
<i>Anti-DNA</i>	17	85
<i>Anti-Sm²</i>	1	5
<i>Anti- La³</i>	1	5
<i>Anti-Ro⁴</i>	4	20
<i>Anti-RNP⁵</i>	1	5
<i>Anticoagulante</i>	1	5
<i>Anticardiolipina</i>	1	5

¹FAN= Fator Antinuclear; ²Anti-Sm= Anti-Smith; ³Anti-La= Anti-SSB; ⁴Anti-Ro= Anti-SSA; ⁵Anti-RNP= Anti-Ribonucleoproteína.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Em relação ao comprometimento renal, o intervalo de tempo decorrido do diagnóstico do LESJ até o diagnóstico de nefrite mais frequente foi de 0 a 12 meses em 70,5% dos casos (12/20), sendo que destes 66,6% (8/12) já abriram o quadro da doença com a patologia renal, conforme demonstrado na Tabela 4.

TABELA 4-TEMPO DE DOENÇA (LESJ) DECORRIDO ATÉ O DIAGNÓSTICO DE NEFRITE DOS 17 PACIENTES COM NL NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.

Tempo de doença até a nefrite (meses)	Total	
	N	%
<i>0 – 12</i>	12	70,5
<i>13 – 24</i>	1	5,9
<i>25 – 36</i>	2	11,8
<i>37 – 96</i>	2	11,8

Fonte: Protocolo de pesquisa.

A tabela 5 relaciona as manifestações clínicas e laboratoriais presentes ao diagnóstico da nefrite, no qual oedema ocorreu em 70,6% da amostra e as alterações do EAS foram as de maior destaque no parâmetro laboratorial, com a proteinúria 81,8% (9/11), a hematúria 63,6% (7/11) e a cilindrúria 45,4% (5/11) aparecendo em ordem decrescente de frequência, as quais juntas ocorreram em 64,7% dos participantes.

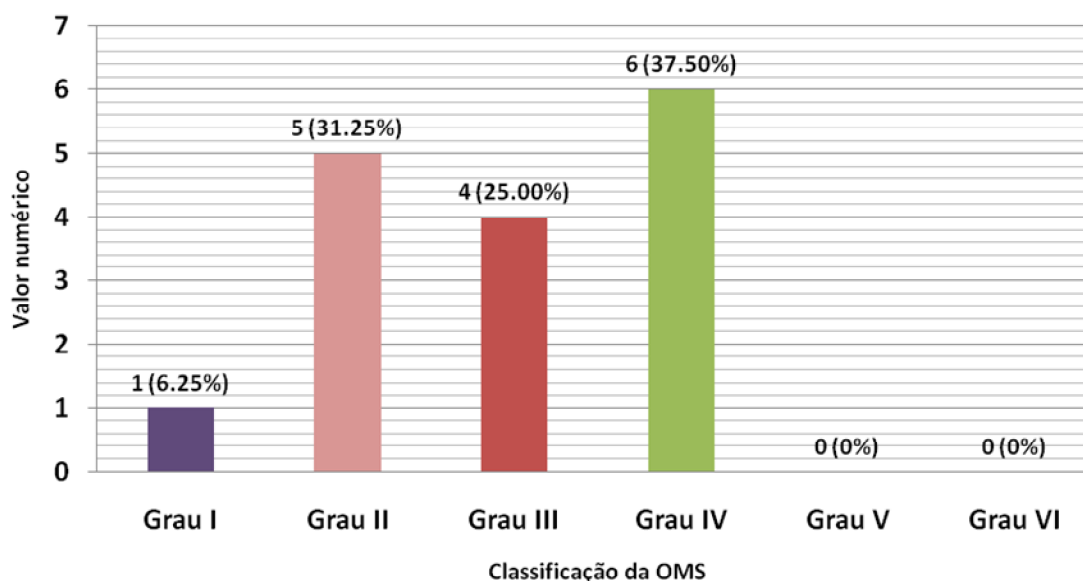
TABELA 5-MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS CUMULATIVAS PRESENTES AO DIAGNÓSTICO DE NEFRITE DOS 17 PACIENTES COM NL NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.

Manifestações Clínicas	Total		Alterações laboratoriais	Total	
	N	%		N	%
<i>Ausentes</i>	3	17,6	<i>Ur</i> ¹	10	58,9
<i>Edema</i>	12	70,6	<i>Cr</i> ²	10	58,9
<i>Hipertensão</i>	5	29,4	<i>Proteinúria</i> ³	2	11,8
<i>Oligúria</i>	6	35,3	<i>EAS</i> ⁴	11	64,7

¹Ur = uréia; ²Cr = creatinina; ³Proteinúria de 24 h; ⁴EAS= Elementos Anormais e Sedimentos

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Dos 17 pacientes com NL, apenas um não realizou biópsia renal destes, seis foram classificados no Grau IV, cinco no grau II, quatro no grau III, e um no grau I da classificação da OMS modificada (FIGURA 2).



F

Fonte: Protocolo de pesquisa.

FIGURA 2- ACHADOS HISTOLÓGICOS DE 16 PACIENTES COM NL NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.

Na tabela 6 observa-se que 45% dos pacientes estiveram em tratamento por um período igual ou inferior a três anos, sendo que o tempo médio foi de 4,2 anos ($\pm 2,2$ anos).

TABELA 6- DURAÇÃO DO ACOMPANHAMENTO CLÍNICO DOS 20 PACIENTES COM LESJ NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.

Duração do tratamento (anos)	Total	
	N	%
1 – 3	9	45
4 – 6	8	40
7 – 9	2	10
10 – 12	1	5

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Em relação à terapêutica instituída, os corticosteróides orais foram utilizados em 100% dos pacientes, enquanto que a pulsoterapia foi realizada na metade dos casos (TABELA 7).

TABELA 7- TRATAMENTO CUMULATIVO UTILIZADO NOS 20 PACIENTES COM LESJ NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.

Tratamento Cumulativo	Total	
	N	%
<i>Corticosteróide Oral</i>	20	100
<i>Difosfato de Cloroquina</i>	11	55
<i>Azatioprina</i>	5	25
<i>Pulso de Ciclofosfamida</i>	4	20
<i>Pulso de Metilprednisolona</i>	6	30
<i>Micofenolato mofetil</i>	0	0
<i>Methotrexato</i>	1	5
<i>Diálise</i>	3	15

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Na definição da atividade da doença (TABELA 8), constatou-se as classificações grave (75%) para o início da avaliação e leve a moderado (95%) ao final desta.

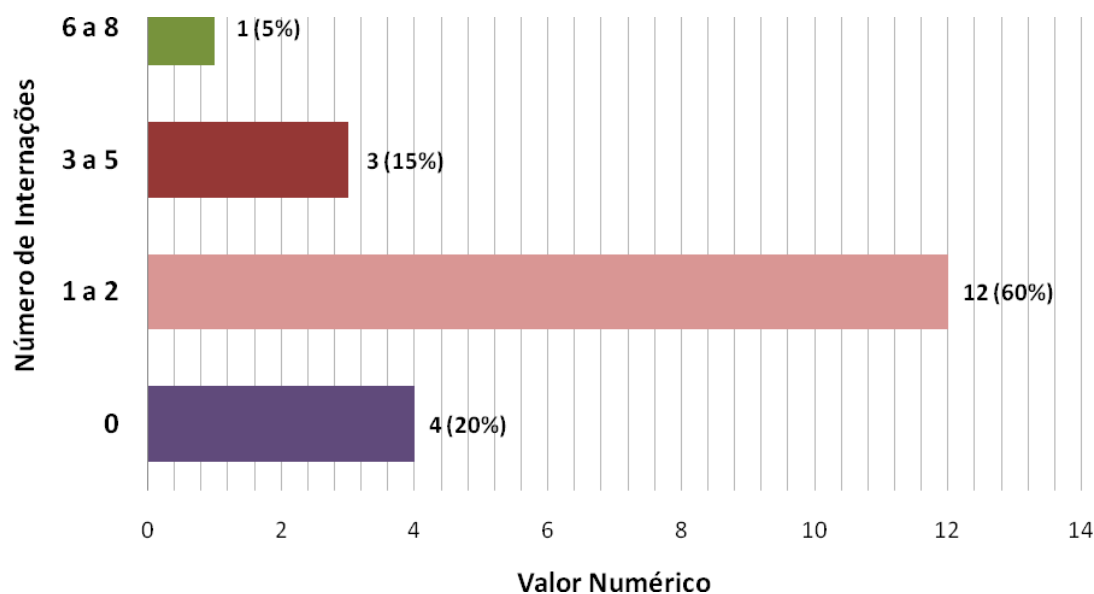
TABELA 8-ATIVIDADE DA DOENÇA DEFINIDA PELO SLEDAI DOS 20 PACIENTES COM LESJ NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.

Score (Classificação)	Primeira Consulta		Última Consulta	
	Total		Total	
	N	%	N	%
<i>Leve a Moderado*</i>	5	25	19	95
<i>Grave**</i>	15	75	1	5

*Leve a Moderado (0 a 10 pontos); ** Grave (> 10 pontos).

Fonte: Protocolo de pesquisa.

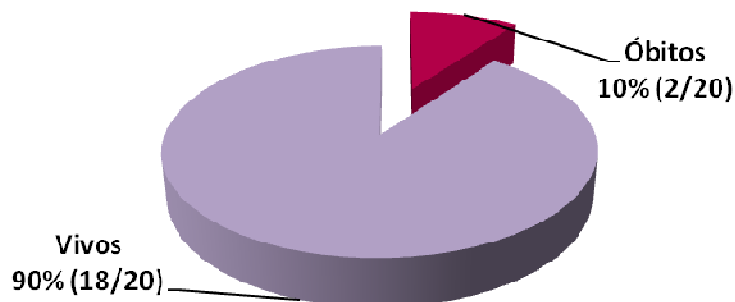
Dos 20 pacientes com LESJ, 12 foram hospitalizados de uma a duas vezes devido à intercorrências clínicas ou para elucidação diagnóstica (Figura 3).



Fonte: Protocolo de pesquisa.

FIGURA 3-NÚMERO DE INTERNAÇÕES HOSPITALARES DOS 20 PACIENTES COM LESJNA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.

Foi observada mortalidade de 10% (2/20) no grupo estudado, sendo um motivado por complicação infecciosa e o outro por insuficiência renal aguda (FIGURA 4)



Fonte: Protocolo de pesquisa.

FIGURA 4-PERCENTUAL DA MORTALIDADE DOS 20 PACIENTES COM LESJNA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.

Ao analisarmos a relação entre a faixa etária ao diagnóstico do LESJ e a nefrite lúpica verificou-se que nenhum paciente abaixo dos quatro anos de idade apresentou nefrite e a principal faixa etária acometida foi de 9 a 12 anos (TABELA 9).

TABELA 9-RELAÇÃO ENTRE A FAIXA ETÁRIA AO DIAGNÓSTICO DO LESJ E A NL DOS 20 PACIENTES ANALISADOS COM LESJ NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.

Faixa etária (anos)	Nefrite		Total N(%) N=20	P valor
	<i>Sim</i>	<i>Não</i>		
	N(%) N=17	N(%) N=3		
2 a 4	0 (0)	1 (33,3)	1 (5)	0,0588*
5 a 8	2 (11,8)	1 (33,3)	3 (15)	
9 a 12	14 (82,3)	1 (33,3)	15 (75)	
13 a 16	1 (6)	0 (0)	1 (5)	

*Qui-quadrado de contingência.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Em relação ao número de critérios diagnósticos encontrados, em apenas um (5,9%) paciente com nefrite se encontrou menos de quatro critérios diagnósticos, enquanto que 16 destes (94,1%) apresentaram mais de quatro critérios. Em contrapartida, a maioria dos pacientes sem nefrite (66,6%) possuía menos de quatro critérios e apenas um (33,3%) apresentou mais de quatro critérios diagnósticos (TABELA 10).

TABELA 10- RELAÇÃO ENTRE O NÚMERO DE CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E A NL DOS 20 PACIENTES ANALISADOS COM LESJ NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.

Critérios diagnósticos	Nefrite		Total N(%) N=20	P valor
	<i>Sim</i>	<i>Não</i>		
	N(%) N=17	N(%) N=3		
<4	1(5,9)	2(66,6)	3(15)	0,0456**
≥4	16(94,1)	1(33,3)	17(85)	

**Teste Exato de Fisher.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Quanto à relação entre as manifestações clínicas ao diagnóstico e a nefrite lúpica, 14 pacientes com nefrite (82,3%) e três pacientes sem nefrite (100%) apresentavam manifestações articulares e cutâneas ao diagnóstico. Oito pacientes (47%) apresentaram manifestações hematológicas ao diagnóstico e todos evoluíram com nefrite lúpica. Naqueles em que houve acometimento de serosas, apenas seis (35,2%) apresentaram nefrite, ao passo que todos os sem nefrite (100%) foram acometidos. As manifestações neurológicas foram apresentadas por dois pacientes (2/20), sendo que um desenvolveu nefrite (TABELA 11).

TABELA 11- RELAÇÃO ENTRE AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS PRESENTES AO DIAGNÓSTICO E A NL DOS 20 PACIENTES ANALISADOS COM LESJ NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.

Manifestações	Nefrite		Total N(%) N= 20	P valor
	<i>Sim</i>	<i>Não</i>		
	N(%) N=17	N(%) N=3		
<i>Articulares</i>	14 (82,3)	3 (100)	17(85)	0,5965**
<i>Cutâneas</i>	14 (82,3)	3 (100)	17(85)	0,5965**
<i>Hematológicas</i>	8 (47)	0 (0)	8(40)	0,1930**
<i>Serosas</i>	6 (35,2)	3(100)	9(45)	0,0737**
<i>Neurológicas</i>	1 (5,8)	1(33,3)	2(10)	0,2842**

**Teste Exato de Fisher.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Dos 20 pacientes estudados com nefrite e sem nefrite, todos apresentaram fator antinuclear positivo. Dentre os 17 pacientes que desenvolveram nefrite lúpica: 15 (88,2%) tinham anti-DNA, três (17,6%) anti-Ro, um (5,8%) anti-Sm, um (5,8%) anti-La, um (5,8%) anticoagulante e um (5,8%) anticardiolipina positivos; e nenhum possuía anti-RNP. Já aqueles sem acometimento renal, apenas dois (66,6%) apresentavam anti-DNA positivo; contudo encontrou-se um (33,3%) com anti-RNP e outro (33,3%) com o anti-Ro também positivados (TABELA 12).

TABELA 12- RELAÇÃO ENTRE OS ACHADOS DOS TESTES IMUNOLÓGICOS E A NL DOS 20 PACIENTES ANALISADOS COM LESJ NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.

Achados Imunológicos	Nefrite		Total N(%) N= 20	P valor
	<i>Sim</i>	<i>Não</i>		
	N(%) N= 17	N(%) N= 3		
<i>Fator Antinuclear</i> ¹	17 (100)	3 (100)	20 (100)	1,0**
<i>Anti-DNA</i>	15 (88,2)	2 (66,6)	17 (85)	0,4026**
<i>Anti-SM</i> ²	1 (5,8)	0 (0)	1 (5)	0,8500**
<i>Anti-Ro</i> ³	3 (17,6)	1 (33,3)	4 (20)	0,5053**
<i>Anti-La</i> ⁴	1 (5,8)	0 (0)	1 (5)	0,8500**
<i>Anti-RNP</i> ⁵	0(0)	1(33,3)	1(5)	0,1500**
<i>Anticoagulante</i>	1(5,8)	0(0)	1(5)	0,8500**
<i>Anticardiolipina</i>	1(5,8)	0(0)	1(5)	0,8500**

¹FAN= Fator Antinuclear; ²Anti-Sm= Anti-Smith; ³Anti-Ro= Anti-SSA; ⁴Anti-La= Anti-SSB;; ⁵Anti-RNP= Anti-Ribonucleoproteína.

**Teste Exato de Fisher.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Na tabela 13 observamos que 17 dos 20 pacientes analisados apresentaram positividade ao anti-DNA e destes, 13 tiveram titulações abaixo de 1/160, sendo que 11 desenvolveram nefrite (73,3%) e dois não desenvolveram (100%); enquanto que aqueles que tiveram títulos maiores ou iguais a 1/160 todos desenvolveram nefrite (26,7%).

TABELA 13- RELAÇÃO ENTRE A TITULAÇÃO DO ANTI-DNA E A NL DOS 17 PACIENTES ANALISADOS COM LESJ NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.

Titulação do Anti-DNA	Nefrite		Total N(%) N= 17	P valor
	<i>Sim</i>	<i>Não</i>		
	N(%) N= 15	N(%) N= 2		
<i>< 1/160</i>	11 (73,3)	2 (100)	13 (76.5)	0,5735**
<i>≥ 1/160</i>	4 (26,7)	0 (0)	4 (23.5)	

**Teste Exato de Fisher.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Quanto à relação entre o tratamento cumulativo utilizado e a nefrite lúpica, 100% dos pacientes com nefrite e sem nefrite fizeram uso de corticóides orais. Dentre os 17 pacientes que desenvolveram nefrite lúpica, nove (52,9%) utilizaram o difosfato de cloroquina, cinco (29,4%) a azatioprina, quatro (23,5%) a pulsoterapia de ciclofosfamida endovenosa e de metilprednisolona e apenas um (5,88%) fez uso de methotrexato. Enquanto que dos três pacientes sem nefrite, apenas dois (66,6%) fizeram o uso de difosfato de cloroquina e de pulso de metilprednisolona, não utilizando azatioprina, ciclofosfamida endovenosa e nem methotrexato. Valendo ressaltar que nenhum paciente com ou sem nefrite utilizou durante o tratamento o micofenolato mofetil (Tabela 14).

TABELA 14- RELAÇÃO ENTRE O TRATAMENTO CUMULATIVO E A NL DOS 20 PACIENTES ANALISADOS COM LESJ, NA FSCMPA, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2006 A JANEIRO DE 2011.

Tratamento Cumulativo	Nefrite		Total N(%) N= 20	P valor
	<i>Sim</i> N(%) N= 17	<i>Não</i> N(%) N= 3		
<i>Corticosteróide Oral</i>	17 (100)	3 (100)	20 (100)	1,0**
<i>Difosfato de Cloroquina</i>	9 (52,9)	2 (66,6)	11 (55)	0,5789**
<i>Azatioprina</i>	5 (29,4)	0 (0)	5 (25)	0,3991**
<i>Pulso de Ciclofosfamida</i>	4 (23,5)	0 (0)	4 (20)	0,4912**
<i>Pulso de Metilprednisolona</i>	4 (23,5)	2 (66,6)	6 (30)	0,2018**
<i>Methotrexato</i>	1 (5,88)	0 (0)	1 (5)	0,8500**

**Teste Exato de Fisher.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

7. DISCUSSÃO

De fato, o LES é de difícil ocorrência na faixa etária pediátrica, sendo responsável por aproximadamente 20% dos casos publicados (SILVERMAN, 2007), no entanto está associado a alta morbidade e grande impacto financeiro e social (MACHADO; RUPERTO, 2005).

Os estudos sobre LESJ são escassos, principalmente no Brasil, dificultando o conhecimento de sua incidência em nosso país. A maioria das pesquisas está centralizada nas regiões Sul e Sudeste e tratam principalmente de fatores prognósticos, não havendo dados sobre o perfil clínico-epidemiológico da região Norte, em especial do estado do Pará.

De acordo com a literatura, dentre os múltiplos obstáculos para a investigação destes pacientes, o mais significativo está no pequeno número de casos em um único centro, fato que prejudica a realização de estudos prospectivos e ensaios randomizados, principalmente para a padronização do tratamento e dos sinais de melhora clínica (RUSSO, 2010).

No presente trabalho, tais fatos foram constatados. Analisando todos os pacientes diagnosticados com LESJ na FSCMPA, único centro de referência do estado, a partir de 2006, ano em que iniciou um maior controle da descrição do diagnóstico dos pacientes atendidos, apenas 25 casos foram encontrados e, destes, cinco tiveram que ser excluídos, acontecimento corriqueiro na maioria dos estudos retrospectivos, que dentre as inúmeras limitações para a sua realização, destacam-se a dependência de histórias clínicas bem documentadas no prontuário médico e a disponibilidade dos mesmos para as pesquisas.

Dos 20 participantes estudados, somente 5% eram do gênero masculino, porcentagem menor que a descrita na literatura, que relata aproximadamente 10 a 18% de homens acometidos (CAGGIANI; GAZZARA, 2003) e que segundo Appenzeller, Marini e Costallat (2005), tem sua ocorrência aumentada na faixa pediátrica em relação aos adultos com LES.

A predominância do gênero feminino (relação de 19:1 entre mulheres e homens) se mostrou superior comparada a outros estudos, que mostram uma média de duas até 10 mulheres para cada homem na infância, a depender da faixa etária (AGARWAL et al., 2009), e de 10 a 14:1 na população adulta (APPENZELLER; MARINI; COSTALLAT, 2005).

Comparativamente, no presente estudo o LESJ se estabeleceu mais cedo, em média com 9,7 anos, contrapondo com a maioria das séries que indicam uma média 11 a 12 anos de idade (HILÁRIO et al., 2002; AGARWAL et al., 2009; PICÓN et al., 2010; RUSSO, 2010).

De acordo com Avendaño et al. (2004), a apresentação precoce está relacionada a um pior prognóstico, apesar de Bahabri et al. (1997) afirmar que não há diferença quanto a severidade da doença no grupo etário mais jovem em comparação aos demais.

Ainda em relação à idade ao diagnóstico, é importante destacar a apresentação de um caso aos dois anos de idade, uma vez que o LESJ é raramente diagnosticado antes dos cinco anos (PICÓN et al., 2010; RUSSO, 2010), fato relatado também por Caggiani e Gazzara (2003), com um único caso com surgimento aos três anos e 10 meses.

A manifestação clínica mais comum em nosso estudo foi a artralgia, acometendo 85% dos pacientes, muitas vezes precedida ou acompanhada da artrite (50%), seguida do comprometimento cutâneo com o “*rash*” malar e a fotossensibilidade presentes em 60% dos casos. Fato que está de acordo com a maioria dos casos relatados na literatura que apontam o comprometimento articular e cutâneo como os mais frequentes (HILÁRIO et al., 2002; KONE-PAUT et al., 2007; AGARWAL et al., 2009; KAMPHUIS; SILVERMAN, 2010).

Entretanto, o presente estudo se mostrou levemente acima da média apresentada, que variaram de 58 a 71% em relação a artralgia e de 40 a 48% em relação ao “*rash*” malar (ibid), apesar da frequência ser extremamente variável e depender frequentemente de relatos clínicos dos pacientes e da coloração da pele nos casos cutâneos, principalmente em relação ao eritema malar em “asa de borboleta”.

Um fato importante dentre as manifestações cumulativas foi o aparecimento de um paciente com lúpus discóide (5% dos casos), que segundo Cherif et al. (2003) e Fenniche et al. (2005), além de estar associada a um curso mais benigno do LESJ, é uma afecção rara em crianças, sendo descritos cerca de 75 casos na literatura inglesa.

A incidência de afecção pulmonar também se mostrou superior a outras séries (CABELLO et al., 2002; PATTARAGARN et al., 2005; AGARWAL et al., 2009). Em geral, esta acomete em torno de 20% da população juvenil, no entanto, entre os estudados a pleurite ocorreu em 30% dos casos, sendo a manifestação respiratória mais comum, apesar de que

segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia (2005) esta pode ocorrer numa faixa variável de 13 a 67%.

De acordo com Sztajn bok et al. (2001), as anormalidades cardíacas são frequentes, ocorrendo em até 50% dos casos, e destas, a pericardite surge em 12 a 40% dos pacientes. Na população paraense só foi encontrada a pericardite como manifestação cardiovascular, em 15% dos estudados.

Embora a inflamação do pericárdio esteja dentro do limite de incidência da população juvenil, a ausência de outras afecções cardiovasculares nos participantes da pesquisa, como a miocardite, a endocardite e até mesmo a DAC, nos remete ao fato de que, em parte, pode estar havendo um subdiagnóstico, uma vez que na maioria dos casos os exames de imagem só são solicitados na presença de sintomas ou quando há anormalidades a ausculta cardíaca, conforme aponta Schlömer (2006).

O envolvimento do SNC foi marcado pela psicose somente em 10% dos casos, não havendo nenhum relato de convulsão, o que contraria o estudo de Beiraghdar et al. (2009), que observou a participação do SNC em 23% dos pacientes e a Sociedade Brasileira de Reumatologia (2005) que aponta metade das crianças com esta anormalidade.

De acordo com Bahabri et al. (1997), a falta de avaliação neuropsicológica sistemática pode ser a causa desta baixa frequência de afecções neurológicas, representadas muitas vezes por mudanças sutis do comportamento. E isto pode implicar possivelmente na modificação do curso da doença, uma vez que o comprometimento neurológicodetermina um pior prognóstico (AZEVEDO; KLUMB; SZTANJBOK, 2006).

Como esperado, a anemia foi a manifestação laboratorial mais comum do LESJ. Sessenta e cinco por cento dos pacientes desenvolveram anemia normocítica e normocrômica durante a evolução clínica, caracteristicamente causadapor doenças crônicas. Mas, apesar de ser a mais frequente, está abaixo do encontrado na maioria das séries, conforme indica Maria Carolina Miguelez (2008) citando a ocorrência em 76 a 90% das crianças.

No entanto, o que nos chama atenção é a falta de registros de anemia hemolítica, que embora mais rara que a anemia de doença crônica é encontrada em cerca de um terço dos pacientes (KAMPHUIS; SILVERMAN, 2010).

Comparável com outros estudos, a leucopenia foi observada em 40% dos nossos pacientes durante todo o período de acompanhamento, semelhante à série de Caggiani e Gazzara (2003) que apontou 39% de acometimento e a de Cabello et al. (2002), com 37%.

De acordo com Schlömer (2006), a diminuição dos glóbulos brancos pode refletir tanto a atividade da doença por mecanismos imunes, quanto o uso de tratamento citotóxico, principalmente a ciclofosfamida, devido a mielotoxicidade, a qual foi realizada em 20% da população estudada. Já a linfopenia que ocorreu em 30% dos estudados, está relacionada a anticorpos linfocitotóxicos, correlacionando-se com a atividade do LESJ e, provavelmente, a um pior prognóstico (ibid).

Em relação aos achados dos testes imunológicos, a alta positividade do FAN (100%) e seu anti-DNA (85%) ratificam a importância destes testes na confirmação diagnóstica de crianças com suspeita de LESJ, uma vez que segundo Sztajnbock et al. (2001), estão presentes em mais de 90% dos pacientes.

O antígeno Smith (anti-Sm) é particularmente associado à nefrite lúpica assim como o anti-DNA e, segundo Lima et al. (2008) é prevalente em 15 a 50% dos casos. No presente estudo, 5% dos pacientes foram positivos, resultado semelhante ao estudo de Agarwal et al. (2009), no qual a prevalência foi de 7%.

O anti-Ro/SSA foi positivo em 20% da amostra, percentual abaixo do esperado, como demonstrado da literatura (30 a 40%), principalmente pelo fato de estar associado à lesão de pele (SCHLÖMER, 2006), a qual foi a segunda manifestação clínica cumulativa mais comum desta amostra, presente em 60% dos pacientes. Já o anti-La/SSB, que é achado em até 14 a 20% dos casos e relacionado negativamente com o quadro renal, foi encontrado em 5% dos estudados (ibid).

Outro achado imunológico que comparativamente esteve abaixo do habitualmente encontrado foram os anticorpos antifosfolípides, com apenas 5% de positividade. De acordo com Campos (2005), a sua ocorrência é de 50% e está frequentemente associada a um amplo espectro clínico, principalmente à trombose venosa e livedos reticulares, os quais não foram descritos nesta pesquisa.

No presente estudo, o envolvimento renal foi investigado separadamente das demais manifestações clínicas, dada a sua importância que sabidamente é mais frequente na infância, acometendo cerca de 60-80% dos pacientes com LESJ e conferindo sintomas severos e maior risco de progressão para rins terminais (MARKS; TULLUS, 2010).

Da população estudada, 85% desenvolveram nefrite, e destes, mais de dois terços (70,5%) a manifestaram em um período inferior a um ano, com 66.6% já iniciando o quadro do LESJ com o comprometimento renal. Tal fato coincide com os dados publicados por Sztajn bok et al. (2001) que citou sua ocorrência em cerca de 30 a 70% como manifestação inicial da doença, constituindo um importante indicador de mau prognóstico.

Segundo Russo (2010) e Picón et al. (2010), os achados histológicos e as alterações do sedimento urinário podem preceder meses o aparecimento dos sintomas clínicos do envolvimento renal, fazendo com que seja necessário a realização de exames de triagem rotineiros à procura de anormalidades urinárias e alterações nas dosagens de complemento sérico e anticorpos anti-DNA sugestivos de nefrite.

Nesse sentido, corroborando com os estudos relatados acima, na presente amostra 17,6% dos pacientes não apresentaram nenhum sintoma clínico ao diagnóstico de nefrite, sendo as anormalidades do sedimento urinário as manifestações laboratoriais mais comumente encontradas (64,7%).

De acordo com Soares (2005), a alteração do sedimento urinário é considerado o critério mais fidedigno para o rastreamento de pacientes portadores de LESJ candidatos à biópsia renal, sendo que estas alterações ocorrem em até 50% das crianças logo ao diagnóstico inicial do LES, acompanhadas ou não da elevação da creatinina.

A proteinúria, a hematúria e a cilindrúria foram em ordem decrescente de frequência, respectivamente com 81,8%, 63,6% e 45,4%, as alterações mais evidentes do sedimento urinário, estando de acordo com os achados referidos nas pesquisas de Soares, Telles e Moura (2005) e Agarwal et al. (2009), as quais citam que a proteinúria é a anormalidade mais observada ao EAS nas crianças com evidências clínico-laboratoriais de comprometimento renal e, tal qual a hematúria, a hipertensão e a elevação da creatinina, podem indicar gravidade da apresentação renal.

A elevação da uréia e creatinina sérica ocorreu em 58,9% dos pacientes e, segundo Gallego (1999), uma alteração persistente por mais de quatro meses da creatinina associada a HAS correspondem com uma evolução clínica desfavorável nas crianças. Fato também salientado por Lima et al. (2008), que associou a presença de creatinina elevada no início do seguimento com um pior prognóstico.

Em relação à HAS esta ocorreu em 29,4% dos casos e de acordo com Avendaño et al. (2004) é o sintoma da nefrite que mais ameaça a vida da criança, podendo haver falência renal mais precocemente, além do comprometimento multisistêmico.

Apesar da função renal da criança se manter preservada por mais tempo que no adulto (SCHLÖMER, 2006), a oligúria surgiu em 35,3% dos casos, sendo recuperada com terapia dialítica e imunossupressora, com apenas um caso de óbito.

Embora fundamentalmente não ser necessária ao diagnóstico da nefrite, a biópsia renal foi introduzida como uma importante ferramenta na avaliação da extensão e severidade da doença, ajudando na elaboração do melhor esquema terapêutico, devendo ser realizada em todos os pacientes com diagnóstico de LESJ, caso não exista contra-indicações (SCHLÖMER, 2006). Desta maneira, dos 17 pacientes encontrados com nefrite, apenas um não realizou biópsia renal devido ao quadro de instabilidade clínica, evoluindo ao óbito antes da classificação histológica.

Avaliando-se as biópsias finais dos 16 pacientes, observou-se predominância da classe IV, com 37,5% dos casos, e esta esteve em uma porcentagem abaixo da descrita na literatura de 55 a 60% (AVENDAÑO et al., 2004; PICÓN et al., 2010).

Em um recente estudo realizado por Russo (2010), notou-se um aumento da frequência do grau histológico V, fato não observado nesta amostra, no qual nenhum paciente foi classificado nesta classe, corroborando com Picón et al. (2010), que relata baixa frequência (< 5% dos casos) em todos os estudos latino-americanos.

Apesar de várias classificações já terem sido propostas, muitos autores tendem a adotar a primeira, de 1974 da OMS ou apenas acrescentar a classe VI (forma esclerosante avançada) à mesma, denominando-a de classificação da OMS modificada (SOARES, 2005), sendo esta última utilizada pelos autores deste estudo, apesar de não ter sido encontrado nenhum paciente com a forma esclerosante da NL.

Em relação ao tratamento do LESJ, no presente estudo a duração do acompanhamento clínico dos pacientes variou de 1 a 12 anos, com média de 4,2 anos, coincidindo de certa forma com os dados de um estudo nacional de Appenzeller, Marini e Costallat (2005), cujo resultado foi de 4,8 anos. No entanto, vale ressaltar que tais dados não refletem a duração total do seguimento clínico dos pacientes, uma vez que até o término do período de estudo a maioria dos participantes ainda encontrava-se em acompanhamento ambulatorial, à exceção de dois que evoluíram ao óbito.

De acordo com Ferreira et al. (2008), até o momento não há um protocolo estabelecido para a terapêutica medicamentosa do LESJ, de modo que os profissionais baseiam-se em recomendações decorrentes principalmente de estudos retrospectivos, não controlados, extrapolados dos adultos, dada a dificuldade da realização de estudos clínico-randomizados na população infantil.

No presente estudo, os corticosteróides orais foram usados como a principal modalidade terapêutica, empregados em todos os participantes. De acordo com Sztajnbock et al. (2001), junto com os imunossupressores, os corticóides são as drogas mais frequentemente

utilizadas no controle da doença, fato comprovado pelos estudos de Hilário et al. (2002), Caggiani e Gazzara (2003), Agarwal et al. (2009), Picón et al. (2010) e Russo (2010).

A pulsoterapia com ciclofosfamida endovenosa foi requerida em 20% dos casos enquanto que com a metilprednisolona foi em 30%. Estas modalidades estão caracteristicamente indicadas nos casos de nefrite grave, acometimento do SNC e alterações hematológicas, como a plaquetopenia e a anemia hemolítica, assim como foram utilizadas em nosso estudo (MARKS; TULLUS, 2010).

Entretanto, os tratamentos com corticosteróides orais e pulsoterapia possuem inúmeros efeitos colaterais e alguns potencialmente fatais, decorrentes principalmente da ampla imunossupressão, no qual a septicemia é apontada como causa de 25 a 85% dos óbitos (APPENZELLER; MARINI; COSTALLAT, 2005). No presente estudo, dos dois óbitos apresentados, um foi decorrente de complicações infecciosas.

Diante destes fatos, têm-se estudado esquemas terapêuticos alternativos, com menores efeitos colaterais, no tratamento da NL. De acordo com Fujinaga et al. (2008), os maiores benefícios foram relacionados à azatioprina e ao micofenolato mofetil, respectivamente com melhor sobrevida e menor incidência de recidivas, apesar de que são necessários outros estudos para conclusões definitivas. Entretanto, 25% dos pesquisados realizaram o tratamento com azatioprina e nenhum fez uso do micofenolato mofetil.

O difosfato de cloroquina foi a segunda droga mais utilizada no tratamento do LESJ, instituída em 55% dos pacientes, similar ao estudo de Silverman (2007) com 60% dos estudados. Segundo Crow (2009), este antimalárico deveria ser utilizado em todos os pacientes, uma vez que é sabidamente favorável nas manifestações cutâneas, com ocorrência de 60% neste estudo.

A terapia dialítica foi empregada em 15% dos pacientes, estando abaixo do observado no estudo de Avendaño et al. (2004), em que 28% dos estudados necessitaram de diálise. O sucesso terapêutico foi encontrado em dois dos três pacientes que evoluíram para

insuficiência renal aguda, corroborando com o estudo de Sztajn bok et al. (2001), que demonstra recuperação da função renal em mais de 2/3 da população pediátrica.

Poucos estudos abordam o número de internações hospitalares nos pacientes com LESJ, contudo Schlömer (2006) cita como significativa a relação entre um maior número de internações hospitalares com a piora clínica decorrente de intercorrências infecciosas ou de deterioração do quadro clínico renal. Em nossa série, 80% dos pesquisados estiveram ao menos uma vez internados e a maioria foi motivada por piora clínica, tal como descrito acima, ou para elucidação diagnóstica, comumente para realização de biópsia renal.

Tão importante quanto o diagnóstico é a definição da atividade da doença (SCHLÖMER, 2006). No entanto, mensurar a atividade é no mínimo problemático, necessitando da utilização de *scores* que permitam classificá-la de acordo com critérios clínico-laboratoriais, como o SLEDAI.

Apesar da facilidade de sua utilização com critérios pré-definidos, no SLEDAI há limitações como em qualquer classificação, uma vez que invariavelmente dependerá de relatos clínicos, já que além das alterações observadas no momento da consulta também são consideradas aquelas ocorridas nos últimos dez dias, podendo ser omitidas pelos pacientes ou seus responsáveis e por isso rotineiramente questionadas.

Entretanto, supõe-se que a partir do SLEDAI pode-se ter uma das melhores formas de avaliação da terapêutica instituída, verificando a resposta ao tratamento de acordo com a classificação da atividade da doença, valendo a ressalva de que é necessário excluir a falta de adesão ao tratamento nos casos em que se inferiu resposta desfavorável, bem como de ponderar quando há a associação com critérios já estabelecidos de má evolução clínica, que segundo Appenzeller, Marini e Costallat (2005) são: NL, acometimento do SNC e apresentação precoce da doença (<10 anos).

Nesse sentido, os resultados encontrados no presente estudo em relação ao SLEDAI, podem ter sofrido implicância do tratamento instituído, uma vez que investigou-se a atividade da doença em dois momentos, na primeira e na última avaliação do paciente, ou seja, antes e

durante a terapêutica, obtendo a classificação grave em 75% dos casos no início da doença, passando 95% à categoria leve a moderada no último atendimento, apesar de que, até o momento, não há dados na literatura que confirmem esta hipótese.

De acordo com Caggiani e Gazzara (2005), as crianças com LESJ podem ter uma sobrevida superior a 95% em cinco anos, devido a uma série de fatores, tais como: diagnóstico precoce, tratamento eficaz, realização de protocolos e controle agressivo de infecções, os quais contribuem para um melhor resultado da nefropatia. Diante do exposto, a partir do baixo de número de óbitos encontrados em nosso estudo (2/20), podemos pressupor que o atendimento a esses pacientes melhorou em nosso meio, refletindo um melhor prognóstico.

Analizando a relação de associação entre a idade ao diagnóstico e a NL, observa-se que houve tendência a diferença de faixa etária entre os pacientes com ou sem nefrite ($p=0,0588$), uma vez que há uma predominância de pacientes com comprometimento renal na faixa etária de 9 a 12 anos, enquanto que nos sem nefropatia a distribuição é regular independente da faixa etária.

Desse modo, nota-se que os nossos resultados guardam uma marcada e significativa relação com as publicações revisadas (GALLEGO, 1999; AVENDAÑO et al., 2004; RUSSO, 2010), observando-se um predomínio da NLe média aos 10 anos de idade, não encontrando nenhum caso abaixo dos quatro anos.

Na análise acerca dos critérios diagnósticos, observou-se que na amostra estudada um percentual significativamente maior ($p=0,0456$) de pacientes com nefrite apresentavam quatro ou mais critérios diagnósticos, contrapondo ao grupo sem nefrite, corroborando com a literatura que refere que a nefrite está relacionada a um pior prognóstico (APPENZELLER; MARINI; COSTALLAT, 2005).

No entanto, analisando a relação entre as manifestações clínicas presentes ao diagnóstico de LESJ e a NL, percebeu-se que não houve diferença significativa na ocorrência

das manifestações clínicas: articulares, cutâneas, hematológicas e neurológicas entre os grupos de pacientes com ou sem nefrite.

Conforme visto anteriormente, em nosso estudo as manifestações articulares e cutâneas foram as mais incidentes, assim como em estudos publicados por Avendaño et al. (2004). No entanto, as mesmas manifestações sistêmicas também fizeram-se presentes em todos os pacientes que não desenvolveram a nefrite, fato possivelmente explicado pela evolução altamente variável do LESJ, acometendo múltiplos sistemas de maneira isolada ou simultânea ao envolvimento renal, conforme aponta Appenzeller, Marini e Costallat (2005).

Em nossa série, os achados dos testes imunológicos em pacientes com ou sem NL não foram estatisticamente significativos, corroborando com o apresentado por Schlömer (2006), que sugere que esses testes sejam úteis principalmente no diagnóstico de crianças com suspeita de LES e no monitoramento da atividade da doença.

Em relação à titulação do anti-DNA, maior ou menor a 1/160, também não houve diferença significativa entre os grupos estudados, apesar de que é de consenso na literatura que o anticorpo anti-DNA é significativamente relacionado ao desenvolvimento de nefrite lúpica, como aponta Agarwal et al. (2009).

Da mesma forma, o tipo de tratamento utilizado não foi fator de risco para nefrite lúpica, mas observou-se no grupo estudado que a azatioprina, a ciclofosfamida e o metotrexato foram necessários apenas nos pacientes com nefrite, concordando com os dados da literatura, em que o acometimento renal é quase sempre grave, necessitando de terapêutica mais agressiva (CROW, 2009; MARKS; TULLUS, 2010).

Diante destes fatos, faz-se necessário estudos complementares para conclusões definitivas inferenciais de prognóstico e de homogeneidade terapêutica na população infantil. Valendo ressaltar que, segundo Russo (2010), somente os estudos multicêntricos são capazes de atingir um número satisfatório de pacientes e, que para tanto, este estudo possa contribuir com a construção do perfil clínico-epidemiológico de pacientes com LESJ e NL, em especial na região norte do Brasil.

8. CONCLUSÃO

- O gênero feminino correspondeu a 95% da população estudada;
- A faixa etária entre 9 e 12 anos de idade foi a mais frequente, com 75% dos casos;
- A artralgia ocorreu em 85% dos casos e foi a manifestação clínica mais encontrada;
- A alteração laboratorial mais evidente foi a anemia crônica em 65% dos casos;
- Todos os pacientes apresentaram positividade ao FAN;
- Os corticosteróides orais foram utilizados em 100% dos casos e em 50% houve necessidade de pulsoterapia;
- Segundo o SLEDAI *score*, 75% dos pacientes foram classificados com alta atividade da doença (grave) na primeira consulta e 95% passaram a categoria leve a moderada no último atendimento;
- A prevalência da NL foi de 85%, sendo a lesão histológica IV a mais comum;
- A NL foi manifestada em 66,6% dos pacientes logo ao diagnóstico do LESJ;
- A manifestação clínica e laboratorial mais frequente ao diagnóstico da NL foi respectivamente o edema (70.6%) e a alteração da urinalise (64.7%);
- Não houve associação estatisticamente significativa entre a NL e os achados imunológicos, manifestações clínicas ao diagnóstico, tratamento e titulação do FAN;
- O número de critérios diagnósticos (> 4) foi o único fator de risco à NL;
- Um dos aspectos mais importantes na abordagem terapêutica é a reavaliação clínica e laboratorial rotineira, com particular atenção aos aspectos renais e sorológicos, objetivando detectar e tratar precocemente as recidivas, sendo fundamental à boa evolução;
- Dentre os múltiplos obstáculos para a investigação destes pacientes está o pequeno número de casos em um único centro e a falta de um consenso em relação às suas características e tratamento clínico, havendo a necessidade de mais estudos.

REFERÊNCIAS

AGARWAL et al. Clinical Features and Outcome of Systemic Lupus Erythematosus. **Indian Pediatrics**. v. 46, p.711 – 715, 2009.

APPENZELLER, S.; MARINI, R.; COSTALLAT, L.T.L. Curva de Sobrevida e Fatores Prognósticos no Lúpus Eritematoso Sistêmico Infante-Juvenil. **Rev Bras Reumatol**, v.45, n. 4, p. 195-200, 2005.

AVENDAÑO, G. B.; GAVIRIA, N. M.; INSUASTY, M. M.; RIVEROS, P. M. Nefropatia lúpica en la infancia. Correlación clínico patológica en una institución pediátrica de Bogotá – Colombia. **Rev Fac Med Univ Nac Colomb**. v. 52, n. 2, 2004.

AZEVEDO, A. R. M.; KLUMB, E.; STAJNBOK, F. R.; Manifestações clínicas e sobrevida de 79 crianças e adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico acompanhados no HUPE/UERJ. **Boletim da SRRJ**. Rio de Janeiro, v. 34, n. 121, p. 7 – 14, 2006.

AZULAY, L.; BONALUMI, A.; AZULAY, D. R.; LEAL, F. **Atlas de dermatologia: da semiologia ao diagnóstico. Afecções Dermatológicas de A a Z**. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Ganabara Koogan. p. 108 – 118, 2007.

BAHABRI, S. et al. Juvenile systemic lupus erythematosus in 60 saudi children. **Annals of Saudi Medicine**. v. 17, n. 6, p. 612 – 615, 1997.

BEIRAGHDAR et al. Prognosis and predictor of convulsion among pediatric lupus nephritis patients. **Saudi J Kidney Dis Transp**. v. 20, n. 9, p. 424 – 428, 2009.

CABELLO et al. Lupus eritematoso sistêmico em pediatria. **Pediatr. Dia**. v. 18, n. 2, p. 19 - 24, 2002.

CAGGIANI, M.; GAZZARA, G. Lupus eritematoso sistêmico en niños y adolescentes. Características clínicas, inmunológicas y evolutivas. Análisis y consideraciones terapéuticas. **Arch Pediatr Urug**. v. 74, n. 4, p. 237 – 244, 2003.

CAMPOS, L. M. A.; **Anticorpos Antinucleossomo em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil**. 2005. 101f. (Tese de Doutorado) – Departamento de pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

CHERIF, F. et al. Childhood discoid lupus erythematosus: a Tunisian retrospective study of 16 cases. **Pediatr Dermatol**. v. 20, p. 295 - 298, 2003.

CROW, M. K.; Lúpus Eritematoso Sistêmico. In: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D.; **Cecil Medicina**, 23 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 2326 – 2337, 2009.

FENNICHE, S. et al. Lupus erythematosus in children: A report of six cases. **Dermatology Online Journal**. v.11, n.2, p. 211- 219, 2005.

FERREIRA, M.; SALGUEIRO, A. B.; ESTRADA, J.; RAMOS, J.; VENTURA, L.; VALE, M. C.; BARATA, D.; Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Acta Med Port**. Lisboa, v. 21, p. 199-204, 2008.

FUJINAGA et al. Mycophenolate Mofetil versus Azathioprine in the Maintenance Therapy of Lupus Nephritis. **Renal Failure Journal**. v. 30, n. 9, p. 865 – 869, 2008.

GALLEGO, N. Nefropatia lúpica en la infancia: estudio multicêntrico. **Nefrologia**. v. XIX, n. 4, 1999.

HILÁRIO, M.O.E. et al. Lúpus eritematoso sistêmico juvenil: resultados do estudo multicêntrico nacional. **Rev. bras. Reumatol**. v. 42, n. 2, p. 85 - 90, 2002.

KAMPHUIS, S.; SILVERMAN, E.D. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. **Nat Rev Rheumatol**. v.6, n.9, p. 538 – 546, 2010.

KOMINSKY, S.; AMORIM, R.; MONTEIRO, E.; ABOUHANA, R.; COÊLHO, M. R. C. D.; O papel do vírus Epstein Barr na etiopatogenia do Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Paraense de Medicina**. Belém, v.20, n. 1, 2006.

KONE-PAUT et al. Lupus In adolescence. **Lupus**. v. 16, n.8, p. 606 – 612, 2007.

LIMA, G. G.; HISSA, M. N.; LIMA, M. G.; FIGUEIREDO, A. A. F.; Nefropatia Lúpica. **Revista Eletrônica Pesquisa Médica**. Ceará, v.2, n.3, 2008.

MACHADO, C.; RUPERTO, N.; Consenso em Reumatologia Pediátrica Parte II – Definição de Melhora Clínica para o Lúpus Eritematoso Sistêmico e Dermatômiosite Juvenil. **Rev Bras Reumatol**. Botucatu, v. 45, n. 1, p. 14-9, 2005.

MARKS, S. D.; TULLUS, K. Modern therapeutic strategies for pediatric systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. **Acta Paediatrica**. v. 99, n. 7, p. 967 – 974, 2010.

MIGUELEZ, M. C. A. S.; **Lúpus Eritematoso na infância: estudo retrospectivo com ênfase em suas manifestações cutâneas, classificação e evolução**. 2008. 116f. (Dissertação de mestrado em dermatologia) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

PATTARAGARN et al. Systemic Lupus Erythematosus in Thai Children: Clinicopathologic Findings and Outcome in 82 Patients. **Med Assoc Thai**. v.88, n.8, p. 232 – 241, 2005.

PERFUMO, F.; MARTINI, A. Lupus nephritis in children. **Lupus**.v. 14, n. 1, p. 83 – 88, 2005.

PICÓN, C.; FERNÁNDEZ, L.; ALONSO, M.; MARTIN, V. Evolución a largo plazo de la nefritis lúpica de inicio en la edad pediátrica. **Anales de Pediatría**. v.72, n. 5, 2010.

RUSSO, R. A. G.; Pediatric Rheumatology for the general clinician: The different presenting faces of juvenile systemic lúpus erythematosus. **Pediatric Rheumatology Online Journal**. September – October, 2010.

SCHLÖMER, A. R. Z.; **Manifestações clínicas e sobrevida em 5 e 10 anos de 79 crianças e adolescentes com Lupus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Hospital Universitário Pedro Ernesto Niterói, 2006**. 2006. 151f. (Mestrado em pediatria) - Curso de Pós-graduação *stricto-sensu* em Saúde da criança e do adolescente da Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2006.

SILVERMAN, E. Pediatric systemic lupus erythematosus. **Future Rheumatology**. v. 2, n. 1, p. 23-50, 2007.

SOARES, M. F.; **Estudo morfológico e das classificações das glomerulonefrites no lúpus eritematoso sistêmico em nefrite lúpica subclínica**. 2005, 77f. (Tese de Mestrado). Mestrado em Microbiologia, Parasitologia e Patologia, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2005.

SOARES, M. F.; TELLES, J. E. Q.; MOURA, L. A. Classificações da nefrite lúpica: metanálise e proposta atual da Sociedade Internacional de Nefrologia e da Sociedade de Patologia Renal / Classifications of lupus nephritis: metanalysis and the ISN/RPS proposal. **J Bras Nefrol**. Curitiba, v. 27, n. 3, p. 157-162, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. **Orientações ao paciente: Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ)**, São Paulo, 2005.

SZTAJNBOK, F. R.; SERRA, C. R. B.; RODRIGUES, M. C. F.; MENDOZA, E.; Doenças reumáticas na adolescência. **J Pediatr.** Rio de Janeiro, v. 77, supl. 2, p. 234-44, 2001.

APÊNDICES

APÊNDICE A

PROTOCOLO DE PESQUISA, 2010

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA**

TÍTULO: “LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS E FATORES DE RISCO À NEFRITE LÚPICA”

REGISTRO:

1. IDENTIFICAÇÃO

A) DATA DO NASCIMENTO:

B) GÊNERO: () Masculino () Feminino

2. DADOS INERENTES AO DIAGNÓSTICO

A) IDADE AO DIAGNÓSTICO:

B) DATA DA 1° CONSULTA:

C) MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS AO DIAGNÓSTICO:

-Cutâneas (): - Articulares (): -Serosas ():

-Hematológicas (): -Neurológicas ():

D) ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

- Anemia hemolítica () - Trombocitopenia ()

- Leucopenia () - Linfopenia ()

E) AUTO-ANTICORPOS

- Anti-SM () - Anti-SSA (RO) () - Anti-SSB (LA) ()

- Anti- RNP () - Anticardiolipina () - Anticoagulante lúpico ()

- Anti-DNA nativo () Titulação: Padrão: - FAN () Titulação: Padrão:

F) QUANTIDADE DE CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS: ()

3. DADOS INERENTES AO COMPROMETIMENTO RENAL

A) TEMPO DE EVOLUÇÃO DA DOENÇA:

B) MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:

- Edema () - Oligúria () - PA () - Ausente ()

C) ALTERAÇÕES LABORATORIAIS:

- Proteinúria de 24hs () - Uréia () - Creatinina () - Cilindrúria ()

D) RESULTADO DA BIÓPSIA RENAL:

4. DADOS INERENTES AO TRATAMENTO

- Corticosteróides orais () - Difosfato de Cloroquina () - Azatioprina ()
 - Methotrexato () - Pulso de metilprednisolona () - Ciclofosfamida endovenosa ()
 - Micofenolato mofetil () - Diálise ()

5. DADOS INERENTES A EVOLUÇÃO CLÍNICA

A) MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS CUMULATIVAS

-Manifestações de Pele e Mucosas: () Sim () Não	- Manifestações articulares/musculares: () Sim () Não
-Manifestações renais: () Sim () Não	- Manifestações pulmonares: () Sim () Não
- Manifestações Cardíacas: () Sim () Não	- Manifestações psiquiátricas: () Sim () Não
- Manifestações neurológicas: () Sim () Não	

B) ATIVIDADE DA DOENÇA (SLEDAI)

- *Primeira Avaliação Clínico-laboratorial.* Pontuação = ____

- *Última Avaliação Clínico-laboratorial.* Pontuação = ____

C) NÚMERO DE INTERNAÇÕES HOSPITALARES

D) ÓBITO: () Sim () Não

APÊNDICE B

TERMO DE COMPROMISSO COM A INSTITUIÇÃO, 2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA**

TÍTULO: “LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS E FATORES DE RISCO À NEFRITE LÚPICA”.

Os pesquisadores se comprometem a:

- Respeitar e cumprir a Teoria Principlista que visa salvaguardar a autonomia, beneficência, não maleficência, justiça, privacidade e confidencialidade (Res. 196/96 CONEP/ CNS/MS);
- Manter absoluto e total sigilo e confidencialidade em relação à identificação do sujeito da pesquisa e dados constantes em prontuários e bancos de dados;
- Respeitar o princípio constitucional da dignidade da pessoa humana e derivados;
- Cumprir na integridade todas as resoluções do Conselho Nacional de Saúde CNS/MS, bem como todos os diplomas legais referentes ao tema da ética em pesquisa, dos quais declaramos ter pleno conhecimento.
- Desta forma, os pesquisadores se comprometem, em caráter irrevogável e irretratável, por prazo indeterminado, a cumprir toda a legislação vigente, bem como as disposições deste Termo de Compromisso.

ORIENTADORA: CÁSSIA DE BARROS LOPES

CPF: 595.077.302 - 06

RG: 2773298

ASSINATURA: _____

Classe I	Rins Normais Normal sob todas as técnicas.
----------	--

ANEXOS

Classe II IIa	Nefrite Lúpica Mínima ou Mesangial Aspecto normal à microscopia óptica; depósitos de imunocomplexos à IF e/ou ME.
IIb	Glomerulonefrite mesangial – hiper celularidade mesangial com depósitos de imunocomplexos à IF e/ou ME.
Classe III	Nefrite Lúpica Proliferativa Focal Menos de 50% dos glomérulos comprometidos.
Classe IV	Nefrite Lúpica Proliferativa Difusa Mais de 50% dos glomérulos comprometidos.
Classe V	Nefrite Lúpica Membranosa GN membranosa – depósitos subepiteliais predominantes e subendoteliais e mesangiais em menor número.
Classe VI	Nefrite Lúpica Esclerosante Avançada Nefrite lúpica esclerosante avançada – mais de 90% de glomérulos escleróticos sem lesões ativas residuais. Estágio final da lesão renal.

ANEXO A

CLASSIFICAÇÃO DE NEFRITE LÚPICA, SEGUNDO A ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE DE 1974 MODIFICADA.

FONTE: Soares, Telles e Moura (2008)

ANEXO B

**CRITÉRIOS PARA AVALIAÇÃO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO, SEGUNDO
A AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (1997).**

FONTE: Crow (2009).

Critérios	Definição
1. Erupção malar	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares que tende a poupar as pregas nasolabiais
2. Erupção cutânea discóide	Manchas eritematosas elevadas com descamação ceratósica aderida e tampões foliculares; a formação de cicatrizes atróficas pode ocorrer em lesões mais antigas
3. Fotossensibilidade	Erupção cutânea em consequência de uma reação incomum à luz solar, pela história ou observada por um médico
4. Úlceras orais	Ulceração oral ou nasofaríngea, geralmente indolor, observada por um médico
5. Atrite	Artrite não erosiva envolvendo 2 ou mais articulações periféricas e caracterizada por hipersensibilidade, tumefação ou derrame
6. Serosite	A. Pleurite – história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado por um médico ou evidências de derrame pleural ou B. Pericardite – documentada pela eletrocardiografia, atrito pericárdico auscultado ou evidências de derrame pericárdico
7. Transtorno renal	A. Proneúria persistente maior que 0,5 g/dia ou mais de 3+ se a quantificação não for realizada ou B. Cilindros celulares – podem ser eritrocitários, de hemoglobina, tubulares ou mistos
8. Transtorno neurológico	A. Convulsões – na ausência de drogas nocivas ou distúrbios metabólicos conhecidos ou B. Psicose – na ausência de drogas nocivas ou distúrbios metabólicos conhecidos
9. Transtorno hematológico	A. Anemia hemolítica – com reticulocitose ou B. Leucopenia – menos de 4.000/mm ³ , no total em 2 ou mais ocasiões C. Linfopenia – menos de 1.500/mm ³ , em 2 ou mais ocasiões ou D. Trombocitopenia – menos de 100.000/mm ³ na ausência de drogas nocivas
10. Transtorno imunológico	A. Anti – DNA: anticorpo do DNA nativo em título anormal ou B. Anti – Sm: presença de anticorpo ao antígeno nuclear Sm ou C. Achado positivo de anticorpos antifosfolípides com base em (1) um nível sérico anormal de anticorpos anticardiolipina IgG ou IgM; (2) um teste positivo para anticoagulante lúpico usando um método padrão; (3) um teste sorológico falso-positivo para sífilis reconhecidamente positivo por pelo menos 6 meses e confirmado pela imobilização do <i>Treponema pallidum</i> ou o teste de absorção do anticorpo fluorescente ao treponema
11. Anticorpo antinuclear	Um título anormal do anticorpo antinuclear à imunofluorescência ou uma análise equivalente em qualquer momento e na ausência de drogas reconhecidamente associadas a síndrome “lúpus induzido por drogas”

ANEXO C

DEFINIÇÃO DA ATIVIDADE DA DOENÇA PELO *SLEDAI*.

Pontuação Score	Manifestação observada	Definição
8	Convulsão	Início recente, excluídas causas metabólicas, infecciosas e drogas
8	Psicose	Distúrbio severo da percepção da realidade, excluídas causas metabólicas e drogas
8	Síndrome orgânico-cerebral (Delirium)	Alteração da atenção, memória e outras funções intelectuais, de início rápido e características flutuantes
8	Distúrbios Visuais	Alteração da retina: corpos citóides, hemorragia, exsudato seroso ou hemorrágico do plexo coróide ou neurite óptica. Excluir infecções e drogas
8	Comprometimento de pares cranianos	Neuropatia sensorial ou motora, de início ou reinício recente
8	Cefaléia lúpica	Severa e persistente, tipo enxaqueca, mas não responsiva a analgésicos
8	AVE	Excluir aterosclerose
8	Vasculites	Úlceras, gangrenas, infartos periungueais, nódulos digitais dolorosos, áreas hemorrágicas ou biópsia de qualquer área com vasculite
4	Artrites	Em 2 ou mais articulações
4	Miosite	Dor, fraqueza muscular/ aumento de CPK e/ou aldolase/ EMG alterada
4	Cilindrúria	Cilindros hemáticos ou granulosos
4	Hematúria	Mais de 5 hemácias/campo. Excluir litíase, infecção ou outra causa
4	Proteinúria	Maior que 0.5g/d
4	Piúria	Mais de 5/campo, excluir infecção
2	Rash cutâneo	Início recente ou recorrente
2	Alopécia	Início recente ou recorrente
2	Úlcera de mucosa	Início recente ou recorrente
2	Pleurite	Atrito, efusão ou espessamento
2	Pericardite	Dor com, ao menos, atrito e/ou efusão e/ou confirmação no ECG ou ECO
2	Complemento baixo	Diminuição de CH50, C3 e C4
2	Anti- DNA	Maior que 25% por FAR ou aumentado por outros testes
1	Febre	Maior que 38° C sem infecção
1	Trombocitopenia	Menor que 100.000/mm ³
1	Leucopenia	Menor que 3.000/mm ³ – excluir drogas

FONTE: Schlömer (2006).

ANEXO D



GOVERNO DO ESTADO DO PARÁ
FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



TERMO DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará analisou no dia 28 de setembro de 2010 o Projeto de Pesquisa intitulado **“LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS E FATORES DE RISCO PARA NEFRITE LÚPICA”** de CAAE 0109.0.440.000-10 e protocolo nº. 094/10-CEP, sob a responsabilidade de Cássia de Barros Lopes, obtendo **APROVAÇÃO** com autorização para desenvolvê-lo nesta Instituição.

Belém, 30 de setembro de 2010.

Informamos ainda, que V. S. deverá apresentar relatório semestral (previsto para 30/12/2010), anual e/ ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto (item VII. 13.d. da Resolução nº 196/96 – CNS / MS).

Simone R. S. S. Conde
Coordenadora do CEP
FSCMPA

Simone R. S. S. Conde
Dra. Simone Regina Souza da Silva Conde

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa / FSCMPA

CEP /Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, Rua Oliveira Belo, 395 –Umarizal – Fone: (091) - 4009.2264, CEP: 66.050-380 – CNPJ: 049.293.45/0001-85 – Belém – Pa.
E-mail: cep@santacasa.pa.gov.br