UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

INSTITUTO CIÊNCIAS DA SAÚDE

FACULDADE DE MEDICINA

CAIO MORAES GUAZZELLI

HIAGO BARBOSA GOMES

PERFIL DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA- CASMUC – UFPA

Belém

2019

CAIO MORAES GUAZZELLI

HIAGO BARBOSA GOMES

PERFIL DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA- CASMUC – UFPA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Ciências da Saúde - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Pará.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Júlia Pantoja de Moraes.

Belém

2019

CAIO MORAES GUAZZELLI

HIAGO BARBOSA GOMES

PERFIL DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA- CASMUC – UFPA

Banca examinadora:

_____

Orientadora: Profa. Dra. Ana Júlia Pantoja de Moraes - UFPA

_____

Professora: Dra. Alayde Vieira Wanderley - UFPA

_____

Professora: Dra. Ana /Cláudia Alves Damasceno – UFPA

Nota/Conceito:

Belém / /

Belém

2019

DEDICATÓRIA

“Dedico este trabalho aqueles que sempre se fizeram presente em minha busca.

Aos meus pais pelo apoio, confiança e incentivo, que tanto se esforçaram e possibilitaram essa vitória.

À minha orientadora e madrinha Ana Júlia por todo conhecimento e ensinamentos, ao meu Avô que me acolheu e aconselhou nesse período”

Caio Moraes Guazzelli

“Aos meus pais e irmão que estiveram comigo em todos os momentos da minha vida que são escadas para os meus sonhos.

Aos meus amigos que tornaram esse trajeto ameno e prazeroso. “

Hiago Barbosa Gomes

AGRADECIMENTOS

“Agradeço a todos possibilitaram a realização desse trabalho e dessa graduação.

Aos meus antepassados, por permitirem essa vitória.

Aos meus irmãos Yuri e Igor.

Aqueles que já fiz a dedicatória.

Aos professores e funcionários da UFPA.

Aos meus colegas, em especial aqueles que tenho a sorte de chamar de amigo: Alan, Daniel, Djanes, Hiago, Igor e Paulo.”

Caio Moraes Guazzelli

“Agradeço a todos envolvidos direto e indiretamente nessa busca por conhecimentos.

Agradeço a toda minha família por todo suporte.

Agradeço aos Mestres dessa universidade, a todos os funcionários.

Aos meu amigos: Alan, Caio, Daniel, Djanes, Igor e Paulo.”

Hiago Barbosa Gomes

“Na vida, não existe nada a se temer, apenas a ser compreendido”

Marie Curie

RESUMO

Introdução: Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ) é uma doença rara, crônica, multisistêmica de etiologia desconhecida com predominância no gênero feminino. O estado do Pará possui dimensões continentais e com um número de habitantes importante, entretanto não há estudos de perfil clínico da doença. O objetivo desse trabalho foi descrever o perfil demográfico, clínico e laboratorial de pacientes com LESJ. **Métodos:** A pesquisa é uma coorte histórica, com análise retrospectiva com revisão de todos os prontuários de pacientes com LESJ diagnosticados no serviço de Reumatologia Pediátrica CASMUC-UFPA. **Resultados:** Dos 39 pacientes avaliados, 92% são do gênero feminino, 15% são da raça branca, 71% latino americanos. e 18% desconheciam. A idade média ao diagnóstco foi de 10,5 anos e o tempo de doença de 2,8 anos. Os sintomas mais comuns ao diagnóstico foram: artrite em 38%, febre em 21% e eritema malar em 13%. Durante o tratamento, houve redução de 31% do valor da média de uréia e de 30% de creatinina plasmáticas, aumento do valor médio de C3 em 22%; C4 em 24% e CH50 em 12%. A redução da média do valor de VHS em 58% e de PCR em 60%. Presença de FAN foi em 100%; anti-Sm em 26% e anti-DNA em 47%. Corticosteroides foi usado em 94% e hidroxicloroquina em 71%. **Conclusão**: Houve melhora clínica e laboratorial dos pacientes após o início do tratamento e acompanhamento dos mesmos no serviço em concordância com a literatura descrita.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico; criança; adolescente; Belém.

ABSTRACT

Background: The JSLE is a rare chronic multisystem disease of origin etiology not yet fully elucidated with predominance in the female gender. The state of Pará has continental dimensions and with an important number of inhabitants, however there are no clinical profile studies of the disease. The objective of this study is to describe the clinical, laboratory and gender profile of patients in the state. **Method**: The research is a historical cohort, with a retrospective analysis through the review of all the records of patients with SLEJ diagnosed in the service (39 patients) of Pediatric Rheumatology CASMUC-UFPA. **Results**: The mean age of diagnosis are 10,5 years and 2,8 years of disease. 92% of the patients are female. 15% of the patients are white, 71% are Latin American and 18% are unknown. The most common symptoms in the diagnosis are: arthritis in 38% of the sample, fever in 21% and erythema malar in 13%. There was a mean reduction of 31% in plasma urea and 30% in plasma creatinine. Mean increase of 22% C3, 24% C4 and 12% CH50. Mean reduction of 58% HSV and 60% PCR. Presence of FAN was 100%; anti-Sm in 26% and anti-DNA in 47%.**Conclusion**: The clinical and laboratory profile of the patients diagnosed with JSLE in the CASMUC-UFPA service was described, which was similar to that found in other studies. Clinical and laboratory improvement of the patients after starting treatment and monitoring of the same were observed in the service, in agreement with the described literature.

Keywords: Lupus Erythematosus; child; adolescent; Belém

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR: american collage of rheumatology

CASMUC: Centro de Atenção à Saúde da Mulher e da Criança

FAN: fator anti-nuclear

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas

LES: lúpus eritematoso sistêmico

LESJ**:** lúpus eritematoso sistêmico juvenil

PCR: proteína C reativa

UFPA: Universidade Federal do Pará

VHS: velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO 11
JUSTIFICATIVA 13
OBJETIVOS 14
OBJETIVO GERAL 14
OBJETIVOS ESPECÍFICOS 14
REVISÃO DA LITERATURA 15
METODOLOGIA 18
AMBIENTE DA PESQUISA 18
POPULAÇÃO E AMOSTRA 18
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO 19
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO 19
RESULTADOS 20
DISCUSSÃO 27
CONCLUSÃO 32
REFERÊNCIAS 33
ANEXO 1 38
ANEXO 2 39
ANEXO 3 40
ANEXO 4 41

INTRODUÇÃO

O LESJ (lúpus eritematoso sistêmico juvenil) é uma doença crônica que pode acometer vários órgãos e sistemas distintos de etiologia desconhecida e multifatorial que envolve desde fatores ambientais até heranças genéticas caracterizada pela produção de anticorpos auto reativos. (VIDOTTO et al, 2012)

A clínica do LESJ depende do sistema acometido, sendo assim possui uma variedade extensa de apresentações. Alterações neurológicas, renais e hematológicas são comprovadamente mais prevalentes na faixa etária não adulta (LIVISTON, 2011; BARDER-MEUNIER, 2009) A doença também contempla acometimento mucocutâneo, entre eles podemos destacar eritema malar, ulceras de mucosas (oral e nasal) e fotossensibilidade. (LOTITO et al, 2004; SAMPAIO et al, 2007; FERNANDES et al, 2007; CAVALCANTE et al, 2011)

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença predominantemente de diagnóstico na faixa etária adulta, comprova-se pelo fato de aproximadamente apenas 15% dos diagnósticos serem feitos até a idade de 16 anos e desses serem predominantes entre 12 e 18 anos (SILVA, 2012; KAMPHUIS, 2010; MINA, 2013). Existe predominância da doença no gênero feminino, muito embora essa desproporção tende a ser menor na faixa pediátrica comparada aos adultos, temos assim que em crianças a razão fica aproximada de 3:1 entre feminino e masculino e de 10:1 entre os adultos. (MINA & BRUNNER, 2010). A baixa incidência demonstra ser uma doença rara, nos Estados Unidos é de 0,4 a 0,6 a cada 100.000 habitantes quando se analisada a faixa etária de crianças e adolescentes. (Denardo et al, 1994)

Embora o LESJ não seja fortemente influenciado por fatores socioeconômicos, (SILVA et al, 2012), em uma população desassistida pode gerar um sub diagnóstico influenciando assim nos estudos de dados epidemiológicos. Até o momento não existe

estudos na literatura que analisem ou forneçam dados concretos e satisfatórios a respeito da doença na região norte do Brasil tanto epidemiológico quanto no perfil clínico.

O estado do Pará, segundo o IBGE do censo de 2010, tem aproximadamente 7,5 milhões de habitantes sendo que desses aproximadamente 1,5 milhões são mulheres de 0 a 19 anos e 1,6 milhões de homens de 0 a 19 anos, que somados representa 41% da população total, com predomínio jovem. Tem dimensões continentais com uma área de 1245759,305 km² o que dificulta muito o deslocamento populacional, o que somado com a concentração de recursos na capital, muita das vezes permite que uma grande parte da população fique descoberta educacionalmente na área da saúde e produção. Tal fato gera um baixo índice de IDH que segundo o IBGE é de 0,646 estando na 24ª posição comparada aos 27 estados brasileiros.

O Centro de Atenção à Saúde da Mulher e Criança (CASMUC) está localizado no campus da Universidade Federal do Pará na cidade de Belém, é um centro referenciado do SUS de reumatologia pediátrica do estado do Pará. Nele atualmente são atendidos pacientes de todas as doenças reumáticas, sendo que ocorre atendimentos semanais de uma demanda média de 20 pacientes por semana entre novos atendimentos e consultas de retorno e acompanhamento.

Sendo assim este estudo visa descrever o perfil clínico de pacientes pediátricos com diagnóstico de LESJ no estado do Pará, afim de proporcionar interesse acadêmico em estudar as manifestações da doença na região norte do Brasil.

JUSTIFICATIVA

O presente trabalho tem como principal motivação a carência de dados de LESJ na literatura em especial na região norte do país. A excelência de atendimento e de funcionamento do ambulatório de reumatologia pediátrica do CASMUC-UFPA despertou interesse nos discentes autores desse trabalho, o bom fluxo e sendo esse serviço referência regional de atendimento motivou a coleta de dados para criar um perfil desses pacientes atendidos.

A formação de um perfil dos pacientes visa evidenciar as principais características dos pacientes em esfera regional, possibilitando um panorama específico da população que pode auxiliar em diagnósticos mais precoces, tratamentos direcionados e assim melhores prognósticos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Descrever o perfil clínico dos pacientes com diagnóstico de LESJ em acompanhamento no ambulatório de reumatologia pediátrica - CASMUC-UFPA.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever a amostra em relação ao gênero e idade;

Descrever a amostra em relação ao primeiro sintoma;

Descrever o tempo de diagnóstico a partir do início do primeiro sintoma da amostra;

Descrever parâmetros laboratoriais dos pacientes na primeira e última consulta após início de tratamento;

Descrever análise de atividade da doença pelo Sleidai 2K, da primeira e última consulta após início de tratamento.

REVISÃO DA LITERATURA

LES é uma doença autoimune sistêmica de etiologia desconhecida, o maior número de diagnósticos ocorre na fase adulta. (SILVA et al, 2012). Na atualidade o número de diagnósticos até a faixa etária dos 16 anos representa de 15 a 20%. (SILVA et al, 2012). Os diagnósticos são mais comuns entre 12 a 18 anos de idade, sendo que é rara antes de 10 anos e muita rara antes de 5 anos de idade. (KAMPHUIS et al, 2010; MINA et al, 2013).

O diagnóstico do LES é realizado através dos critérios SLICC do American collage of rheumatology que descreve no total de 17 critérios que engloba achados clínicos e laboratoriais, sendo que para o diagnóstico de LES é necessário que sejam contabilizados no mínimo de quatro critérios presentes, sendo que é necessário ter pelo menos um critério clínico e um critério laboratorial (GALDMAN et al, 2000; BEZERRA et al, 2004).

O LES apresenta uma clínica diversificada uma vez que se trata de uma doença multisistêmica, dentre os achados clínicos e sintomas mais comuns temos a artrite, febre, acometimentos mucocutâneo, doenças neurológicas, serosites e acometimentos renais. (ZULIAN et al 2008; ABDEL-HAFEZ et al, 2015) Soma-se aos achados clínicos os achados laboratoriais. (SCOTTON et al 2005) Dentre esses citamos alterações de exames de baixa complexidade como por exemplo hemograma apresentando valores médios abaixo da normalidade para a idade, VHS (velocidade de hemossedimentação) e PCR (proteína C reativa) elevados indicando provas de inflação e atividade da doença. (SCOTTON et al 2005; NARANJO, et al 2010)

Exames laboratoriais mais complexos como FAN (fator antinuclear), anti DNA dupla hélice e Anti-Smith (anti-sm) tem grande importância para avaliar prognostico, diagnóstico diferencial e atividade de doença, dosagem de complementos entre eles C3, C4 e CH50 possuem papel tanto no diagnóstico quanto na avaliação de atividade de doença. (SAIKIA et al , 2015)

É uma doença com gravidade importante, visto que pode afetar vários órgãos e sistemas. (BENSELER et al, 2005). Tem curso diferente quando comparado ao de adultos (FONT, 1998), cujo diagnóstico precoce está relacionado a melhores prognósticos e tratamentos potencializados. É de extrema importância uma vez que esta faixa etária tem um maior número de acometimentos de sistema nervoso central e principalmente renal. (LIVISTON, 2011; BARDER-MEUNIER et al, 2009)

O LESJ é uma doença que tem maior potencialidade de danos diretamente proporcional com o diagnóstico tardio, sendo assim um diagnóstico tardio da doença ou uma terapêutica inadequada ou ineficaz pode acarretar danos irreversíveis ao organismo do paciente, principalmente quando analisados o comprometimento renal, que demonstram ser mais presentes nos pacientes pediátricos. (HARTMAN et al , 2018; LIVISTON et al, 2011; BARDER-MEUNIER et al, 2009).

Dados da literatura mostra diferença dos perfis de pacientes com LES de acordo com a faixa etária. Na faixa etária pediátrica é mais comum o surgimento de manifestações e complicações em sistemas renais, neurológico, hematológico e abdominal. (BADER-MEUNIER et al, 2005). Ao exame físico o eritema malar é mais comum na criança, enquanto que os lúpus discoides e subcutâneos são mais prevalentes no adulto. (BRUNER et al, 2008).

As afecções hematológicas mais comuns na criança é a purpura trombocitopênica idiopática que inclusive pode anteceder em anos o aparecimento e diagnóstico do LESJ, alterações cardiopulmonares são semelhantes entre as faixas etárias, porém o prognóstico é diferente uma vez que na idade adulta há maior risco de isquemia cardíaca, tendo maior morbimortalidade nesse grupo. (BRUNNER et al, 2008)

Há poucos estudos que avaliam características e perfil da doença em pacientes pediátricos. Pouca literatura demonstra de maneira satisfatória dados que expõem dados de início da atividade da doença, primeiros sintomas evidenciados (ZULIAN et al, 2008), idade ao diagnóstico (ZHU et al, 2012), relação de gênero na faixa pediátrica e tempo do início ao diagnóstico da doença.

A diferença de incidência de gênero é muito bem estudada e consolidada no meio acadêmico, varia principalmente com a faixa etária ao diagnóstico da doença. Há maior predominância do LES no sexo feminino sendo que a proporção na faixa adulta é de aproximadamente 10:1 feminino/masculino. A mesma proporção não é evidenciada nas faixas pediátrica e de idoso, nessas a proporção tende a ficar mais próxima de 3:1 feminino/masculino, mesmo sendo predominante ainda no gênero feminino. (SILVA et al, 2012).

METODOLOGIA

A pesquisa é uma coorte histórica, com uma análise retrospectiva através da revisão de todos os prontuários de pacientes com LESJ diagnosticados no serviço de Reumatologia Pediátrica CASMUC-UFPA no período de 2006 até 2018 incluídos no estudo, seguindo um protocolo clínico padronizado composto por itens que abordam dados demográficos, manifestações clínicas, atividade e dano cumulativo da doença os quais serão avaliados pelo score de atividade de doença de lúpus eritematoso sistêmico SLEDAI-2K e SLICC (apêndice 1). Essas informações foram coletadas em um extenso banco de dados, que incluiu uma planilha inicial. Os resultados foram apresentados de maneira descritiva cada parâmetro coletado na pesquisa

AMBIENTE DA PESQUISA

O estudo foi realizado no ambulatório de reumatologia pediátrica do CASMUC–UFPA.

POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foi formada por pacientes diagnosticados com lúpus eritematoso sistêmico juvenil atendidas no ambulatório de reumatologia pediátrica do CASMUC – UFPA. Sendo coletado dados do prontuário desse serviço durante o ano de 2018.

Grupos étnicos serão divididos em: Brancos (descendência de europeus brancos), Afro-latino-americanos (pacientes que nasceram na América Latina que possua ao menos um antepassado Africano), Asiáticos (pacientes com antepassados asiáticos) e outros ou desconhecido.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes diagnosticados de acordo com os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia, com início da doença antes dos 16 anos de idade.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que receberam outro diagnóstico posteriormente;

Pacientes que não tiveram os critérios da pesquisa avaliados (SLEDAI-2K, SLICC ou manifestações do quadro clínico no início da doença).

O presente estudo está de acordo com os preceitos éticos, sob aprovação do CEP de CAAE 09231912.2.2009.0018, número do parecer 1.805.65.

RESULTADOS

Foram coletados dados referentes a trinta e nove (39) pacientes com LESJ, dos quais trinta e seis (36) são do gênero feminino e três do gênero masculino, a média de idade ao diagnóstico foi de 10,5 anos e a distribuição por raça foi de 15 % brancos 71 % latino-americanos e 18 % desconheciam a própria raça. (Tabela 1)

Tabela 1 – Dados demográficos de 39 pacientes com diagnóstico de LESJ

Gênero	36(M)	3(H)	
Idade(média)	10,5 anos		
Tempo de doença (média)	2,8 anos		
Raça	28 (latino americanos)	7 (desconhecem)	6(brancos)
SLEDAI – 2K DxLESJ	12,5 (primeira consulta)	4 (última consulta)	

F- Feminino, M- masculino

Os critérios diagnósticos *systemic lupus international collaborating clinics* (SLICC) e da academia americana de reumatologia (ACR) estão distribuídos nos gráficos 1 e 2, respectivamente, representando a quantidade de pacientes que manifestou cada um dos critérios, sendo os mais prevalentes: critério 19 (sinovite), 39 (FAN), 40 (anti dsDna) pelo o SLICC, e pelo ACR foram: critério 3 (fotossensibilidade), 10 (critério imunológico) e 11 (FAN). Além disso, observou-se que os pacientes receberem o diagnóstico de LESJ em média de 8,3 meses.

Gráfico 1- critérios SLICC apresentados pelos 39 pacientes com diagnóstico de LESJ acompanhados no ambulatório do CASMUC-UFPA no período de 2006 até 2018.

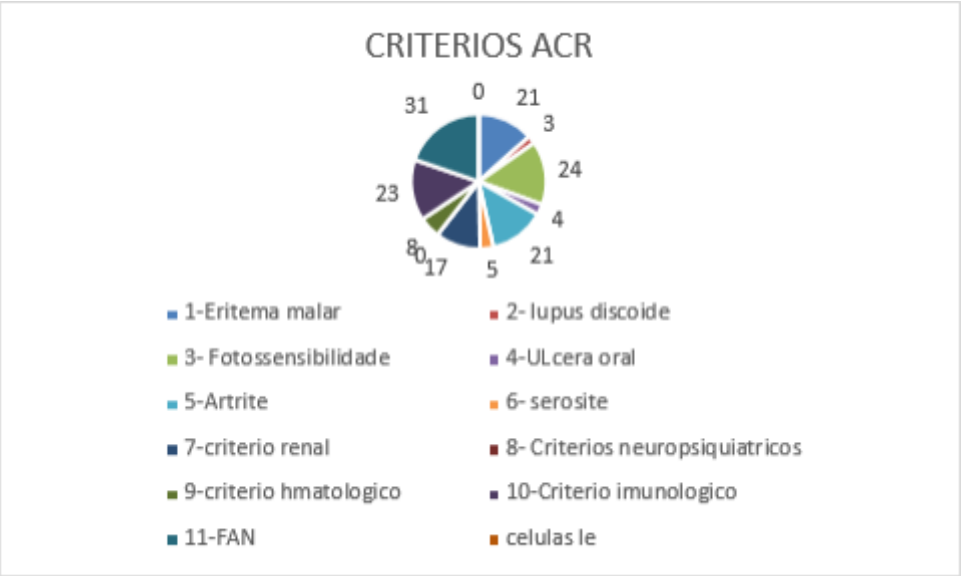

Gráfico 2: critérios ACR apresentados pelos 39 pacientes com diagnóstico de LESJ acompanhados no ambulatório do CASMUC-UFPA no período de 2006 até 2018.

Ao se avaliar os sintomas iniciais apresentados por cada paciente, o de maior frequência foi artrite (15 pacientes), seguido de febre (8) e eritema malar (5). (gráfico 3)

Gráfico 3- Manifestação clínica inicial de 39 pacientes com diagnóstico de LESJ acompanhados no ambulatório do CASMUC-UFPA no período de 2006 até 2018.

Avaliamos a média dos valores laboratoriais: hemograma, ureia e creatinina, proteínas do complemento, VHS, PCR e presença de auto anticorpos (de forma qualitativa e quantitativa) na primeira e na última consulta (gráfico 4).

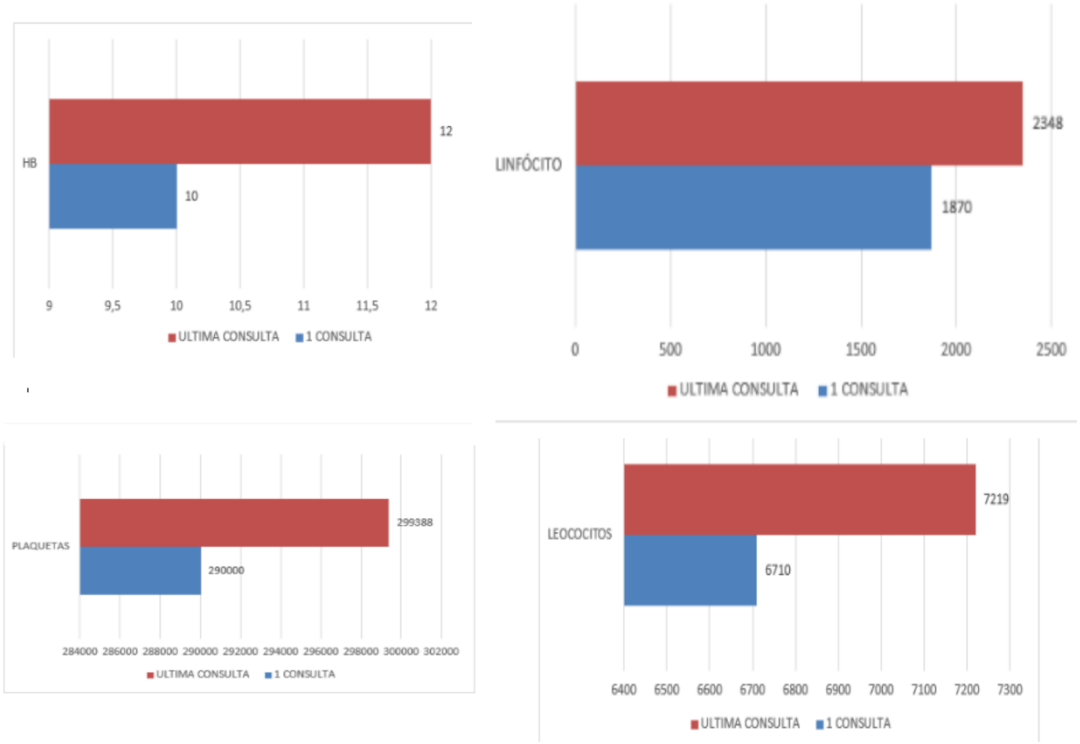

Gráfico 4 – Hemograma de 39 pacientes com diagnóstico de LESJ acompanhados no ambulatório do CASMUC-UFPA no período de 2006 até 2018.

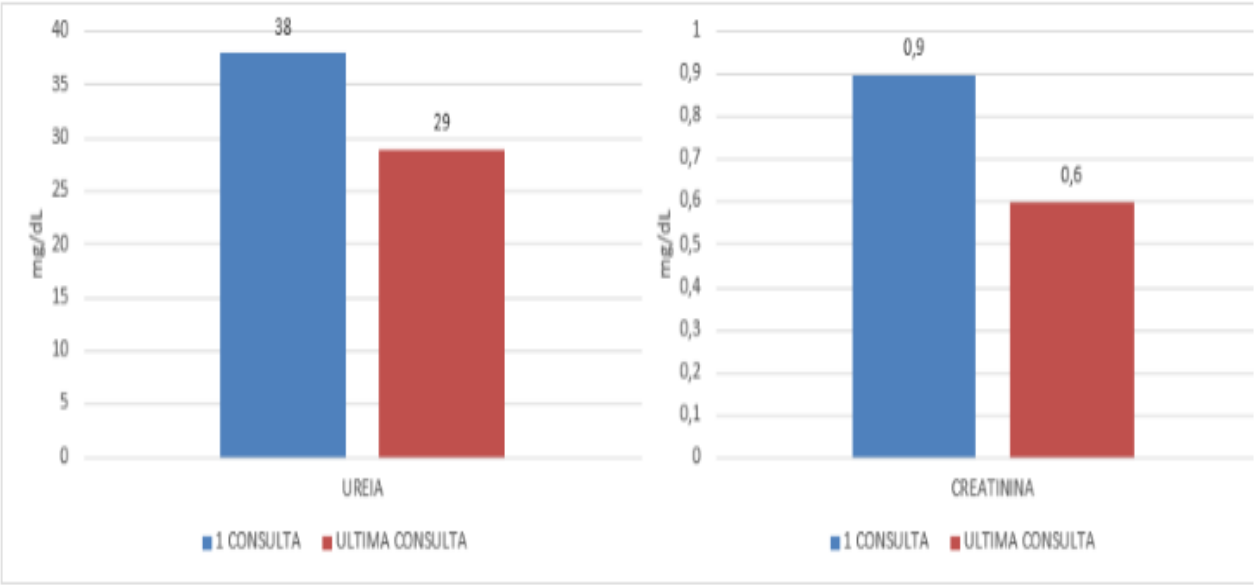

Gráfico 5 - Ureia e creatinina de 39 pacientes com diagnóstico de LESJ acompanhados no ambulatório do CASMUC-UFPA no período de 2006 até 2018.

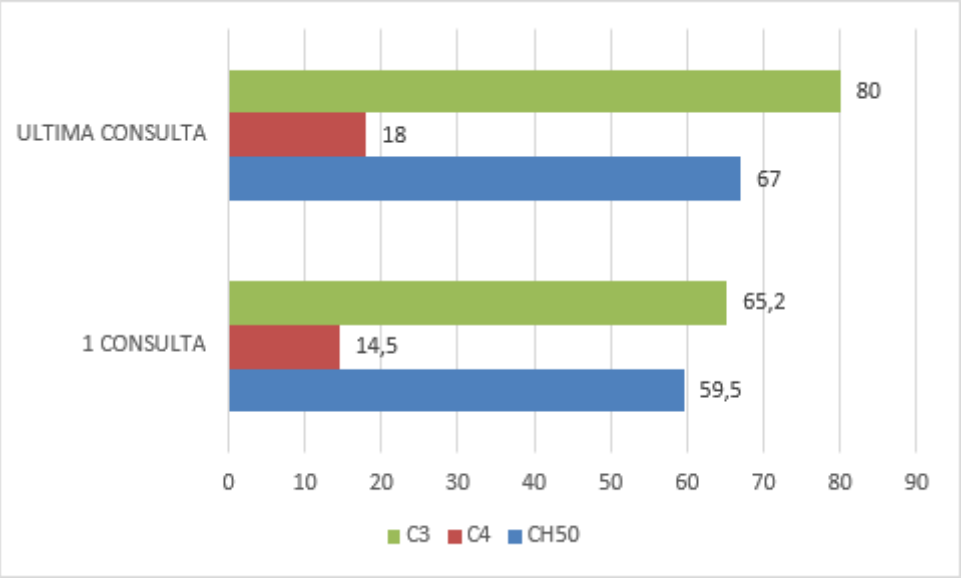

Gráfico 6- Valores das proteínas do complemento de 39 pacientes com diagnóstico de LESJ acompanhados no ambulatório do CASMUC-UFPA no período de 2006 até 2018.

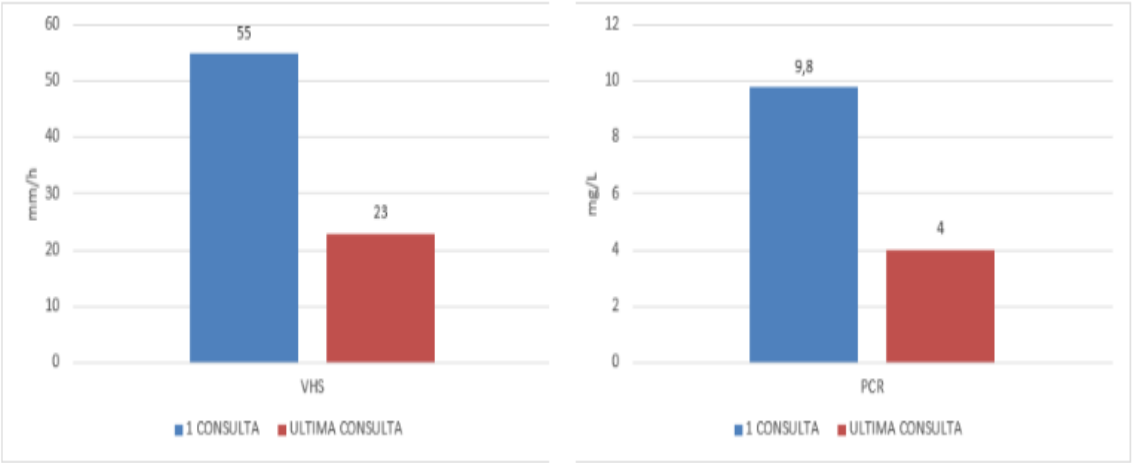

Gráfico 7- Valores de prova de fase inflamatória de 39 pacientes com diagnóstico de LESJ acompanhados no ambulatório do CASMUC-UFPA no período de 2006 até 2018.

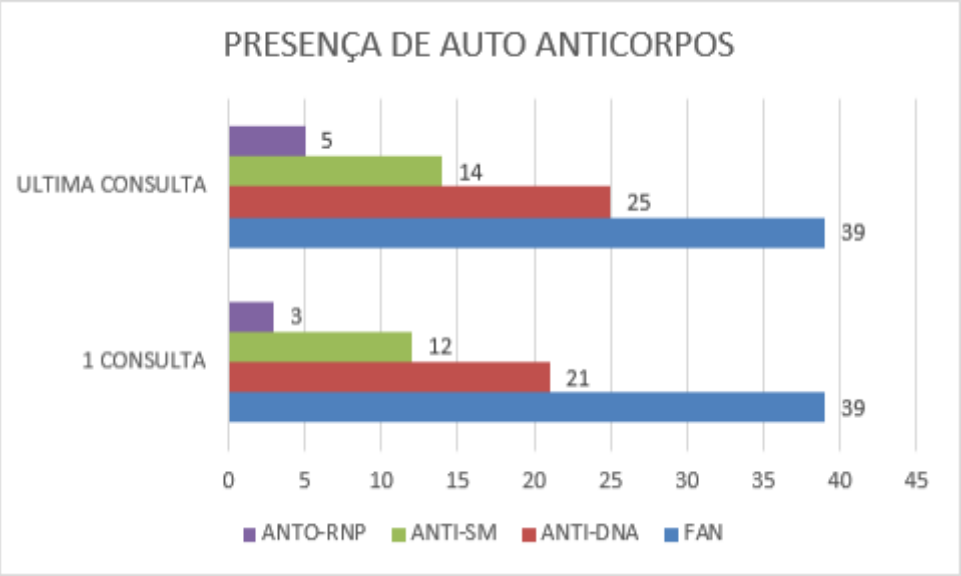

Gráfico 8 – Presença de auto anticorpos de 39 pacientes com diagnóstico de LESJ acompanhados no ambulatório do CASMUC-UFPA no período de 2006 até 2018.

A terapêutica usada por nossa amostra, corticosteroide foi em 94 % seguido de hidroxicloroquina em 71 % dos pacientes.

Gráfico 9 - Uso de prednisona ao diagnóstico de pacientes com LESJ acompanhados no ambulatório do CASMUC-UFPA no período de 2006 até 2018.

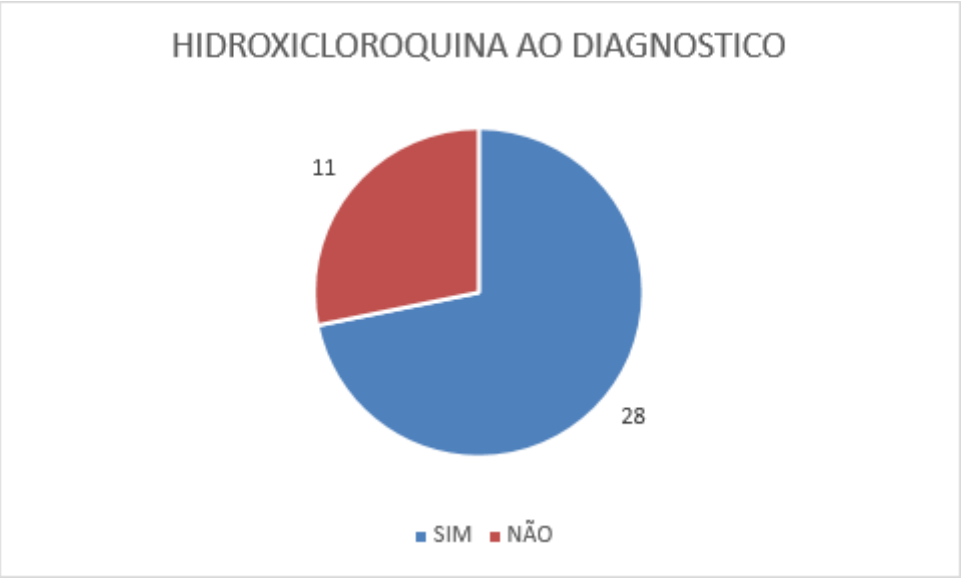

Gráfico 10 - Uso de hidroxicloroquina ao diagnóstico de pacientes com LESJ acompanhados no ambulatório do CASMUC-UFPA no período de 2006 até 2018.

DISCUSSÃO

O lúpus eritematoso sistêmico juvenil é uma doença crônica que acomete vários órgãos e tecidos do corpo, se manifestando das mais diversas formas clínicas e sendo diagnosticada através de critérios e marcadores laboratoriais / sorológicos. Em nosso trabalho utilizamos dos critérios diagnósticos da SLICC (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics) e da American College of Rheumatology (ACR) (anexo 3) ambas já consolidadas e validadas tanto no brasil (JUSTO et al), como internacionalmente (OSAKU et al, 2018; ESTHER et al 2018.)

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) no Brasil , segundo Xavier HV, 2013, possui uma incidência de 8,7/ 100 mil habitantes, já outros autores como NAKASHIMA , et al, 2011 estimam valores menores como 4,8/100 000 habitantes em um ano. Mesmo com tais trabalhos apresentando a incidência da região em que foram realizados ainda se é escasso as publicações relacionadas a população pediátrica. Em pesquisa extensa da literatura evidenciou–se poucos trabalhos como de que Sztajnbok de 2001 que encontrou uma incidência anual estimada na população infanto-juvenil de 6-20 casos por 100 mil crianças no estado do Rio de Janeiro. Evidencia a necessidade de pesquisas em relação à população pediátrica e especificamente na cidade de Belém.

As características apresentadas por nossa amostra demonstram a deficiência no diagnóstico e manejo dos pacientes com LESJ. O tempo decorrido da manifestação clínica inicial até o diagnóstico foi em média de 8 meses, enquanto que em outros países encontram-se valores bem inferiores como 23 semanas (DUNG et al , 2012), 8 semanas (SAHIN et al, 2018) e 6 semanas (ABDEL-HAFEZ , 2015). Tal diferença demonstra ainda a dificuldade no manejo de tais pacientes e em seu diagnóstico precoce (JAYBHAYE, et al 2011). O que pode ser explicado pela carência de profissionais capacitados para o manejo dos pacientes, sejam eles clínicos gerais ou reumatologistas (adultos e pediátricos). (ALBUQUERQUE et al, 2017)

Os nossos pacientes manifestaram inicialmente com maior prevalência sintomas como artrite (38%) e febre (20,5 %) o que vai de acordo com amostras da literatura de outros países tais como Egito (ABDEL-HAFEZ et al, 2015) e Filipinas (GULAY et al , 2011) que encontraram maior acometimento de febre em manifestação iniciais de seus pacientes, sendo respectivamente (43%) e (65%) . A grande variabilidade de sintomas apresentados pelos pacientes com LESJ dificulta o diagnóstico e a suspeita clínica, sendo necessário utilizar instrumentos validados para o mesmo, como os critérios internacionais ou diretrizes tais como SLIICC e ACR .

Os critérios diagnósticos utilizados em nosso trabalho, foram o SLICC e o ACR sendo mais presentes os critérios 19, 39 e 40 que representam os sintomas de sinovite, Fan, antiDNa,. E pelos critérios do ACR foram os critérios 3 , 10 e 11 que representam respectivamente fotossensibilidade , critério imunológico e Fan . Nota-se a partir daí, que a nossa amostra demonstrou sintomas clássicos da doença e mesmo assim levaram um grande período para definição de seu diagnóstico.

Os pacientes com LESJ, além de alterações sistêmicas ou órgãos especificas, apresentam alterações laboratoriais (SCOTTON et al 2005,). Em nosso estudo observou-se que o hemograma e as provas de função inflamatória estão alterados. Verificando que o valor da hemoglobina, leucócitos, linfócitos e plaquetas estavam abaixo da média padrão para aquela idade, podendo significar atividade da doença como um fator depletor e consequente baixa de células sanguíneas (SCHUR, 2016).

Outro fator também observado são os biomarcadores de inflamação como proteína c reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS) e as proteínas do complemento. As mesmas são utilizadas em doenças reumatológicas para a monitoração de atividade de doença que associado aos dados clínicos e laboratoriais servem para a diferenciação entre doença ativa e presença de infecções. (NARANJO, et al 2010), em nossa amostra os valores de VHS e PCR corroboram para atividade da doença.

No LES a ativação do complemento, por complexos imunes que se depositam em múltiplos órgãos está diretamente ligada à fisiopatogenia da doença (FORTUNA et al, 2013). A dosagem seriada do complemento é um dos melhores exames para acompanhamento de atividade e resposta terapêutica do LES, levando em conta as suas variações em determinadas condições como inflamação (onde estão aumentadas e a sua e diminuição pela ativação de imunocomplexos (ALEGRETTI et al, 2009). .Além de atividade de doença o consumo do complemento reflete deposição de imunocomplexos em tecidos específicos e a inflamação consequente. A ativação dessas vias no LESJ reflete vasculites e na maioria das vezes nefrite lúpica (UTIYAMA et al, 2004). Ao analisarmos as proteínas do complemento da nossa amostra observamos que os valores do complemento elevaram em 22 % para c3 , 24 % (C4) e 12% (ch50) em comparação entre a primeira consulta e a última (gráfico 6), refletindo que ao longo da sua evolução os pacientes melhoram seus valores laboratoriais e consequentemente do acometimento clínico.

Os marcadores sorológicos, ou seja, a pesquisa de auto anticorpos, tem papel fundamental no diagnóstico das doenças reumatológicas. Os autos anticorpos são anticorpos produzidos contra antígenos intracelulares, sua detecção, associado a achados clínicos, pode auxiliar no diagnóstico de várias doenças autoimunes, entretanto isoladamente, não é específico de auto imunidade, já que estão presentes em condições inflamatórias crónicas e mesmo em pessoas saudáveis. Assim sua

pesquisa deve ser realizada apenas quando houver suspeita diagnóstica e nunca como teste de triagem.

Dessa maneira, fica evidente a importância de tais anticorpos como o FAN, onde foi encontrado em 100% dos nossos pacientes, além deste foi pesquisado auto anticorpos mais específicos para o LESJ como o anti DNA (dupla hélice), Anti Sm , Anti-RNP que além de serem instrumentos para o diagnóstico, são marcadores de atividade , gravidade, prognostico e associação com outras doenças ou leques de manifestações clinicas da doença (SAIKIA et al , 2015). Em nosso trabalho a positividade destes auto anticorpos foi de 53,8 % (anti-DNA), 30,7% (anti-Sm) e 7,6% (anti-RNP) em sua primeira consulta.

O auto anticorpo anti dna nativo, por exemplo, foi encontrado em 65 % dos nossos pacientes. Tal anticorpo reflete claramente a patogênese do lúpus principalmente o acometimento renal e é encontrado em cerca de 8-30 % dos mesmos. (ALBA et al, 2003)

O significado clínico da positividade de anticorpo anti-Sm e anti RNP é ainda um assunto debatido, tais anticorpos tem mostrado segundo vários autores uma alta associação com o surgimento, exacerbação e remissão de doença (HARTMAN et al, 2018). Entretanto, um número de estudos tem testado a possibilidade de associação com manifestações especificas de doença, como o anti RNP e o fenômeno de Raynound e também a associação entre anti Sm e acometimento nervoso central, sendo ainda incerto (HARTMAN et al, 2018). Para BARADA et al os títulos crescentes de anti-Sm, anti RNP e principalmente anti DNA estão associados à exacerbação do sistema nervoso central e descompensação da clínica.

A base clássica da terapêutica do lúpus se baseia na utilização de corticosteroides , imunossupressores e imunobiológicos. O uso de corticosteroides em longo período e sua consequente toxicidade limitam sua utilização (CHATHAN et al, 2001). Os efeitos colaterais são dose dependentes e incluem depressão mineral dos ossos, ganho de peso, síndrome Cushing, hipertensão arterial, diabetes mellitus, glaucoma e formação de catara, além do risco de infeção causado pela imunodepressão.(CHATHAN et al, 2001), . Mesmo tendo esse grande potencial de toxicidade e efeitos colaterais os corticosteroides ainda são a primeira linha de tratamento sendo visto em nossa amostra em 37 (96%) dos pacientes em sua primeira consulta.

Assim como os corticosteroides, as medicações antimaláricas são usadas a longo tempo no tratamento do LESJ, sendo as drogas mais utilizada na faixa etária pediátrica a hidroxicloroquina. São mais úteis para limitar as crises de doença e retardar a acumulação de novas doenças autoimunes em pacientes com LES precoce (DANZA et al, 2016). Vários autores encontraram que a hidroxicloroquina pode reduzir a frequência de eventos trombóticos além de outras clínicas do LESJ (RAINSFORD et al, 2015 e COSTA et al , 2013). Pesquisas recentes como DA SILVA et al qual ano? sugerem que o uso de hidroxicloroquina na gravidez pode reduzir o risco de bloqueio cardíaco associado ao lúpus neonatal.

Pesquisas atuais estão fornecendo conhecimento da fisiopatologia do LES o que contribui para a emergência de ”alvos” imunes e novas drogas direcionadas a eles. A mais recente terapêutica voltada para o LESJ se baseia no uso de biológicos (HOYER et al, 2015).

CONCLUSÃO

O estudo possibilitou a descrever o perfil dos pacientes com diagnóstico de LESJ acompanhados no CASMUC-UFPA. O perfil de idade e gênero, clínico, laboratorial, dos pacientes de nossa amostra na região norte do Brasil estão em concordância com a literatura.

Foi possível descrever as melhores clínicas e laboratoriais dos pacientes após início da terapia. Assim como descrito a diminuição da atividade da doença pelo SLEDAI-2K após terapêutica adequada.

REFERÊNCIAS

ABDEL-HAFEZ, M. A.; ABDEL-NABI, H. Juvenile systemic lupus erythematosus: onset patterns and short-term outcome in Egyptian children, a single-center experience. **Lupus**, v. 24, n. 13, p. 1455-1461, 2015.

ALBA, P. et al. Anti-dsDNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: significant factors associated with lupus nephritis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 62, n. 6, p. 556-560, 2003.

ALBUQUERQUE, C. P.; SANTOS, N L L, Evolução da formação de reumatologistas no Brasil: a opção pela residência médica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 6, p. 507-513, 2017.

ALEGRETTI, A P, et al. O papel das proteínas reguladoras do complemento CD55/CD59 em células de sangue periférico de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **Revista brasileira de reumatologia. Campinas. Vol. 49, n. 3 (maio./jun. 2009), p. 276-287**, 2009.

BADER-MEUNIER B, et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: A French multicenter study. **J Pediatr** 2005; 146: 648–653

BADER-MEUNIER B, et al. Lupus Éruthémateux Systémique. **Maladies systémiques et articulaires rheumatologie pédiatrique**. 2e Édition. Paris: Médecine-Sciences, Flammarion, 2009: 119-129.

BARADA, FA, et al ,Antibodies to Sm in patients with systemic lupus erythematosus.Correlation of Sm antibody titers with disease activity and other laboratory parameters. **Arthritis Rheum** 1981;24(10):1236–1244.

BENSELER S, SILVERMAN E. Sytemic lúpus erythematosus . **Pediatr Clin N Am** 2005;52:443-67.

BEZERRA, M C, et al . Contribuição da doença e sua terapêutica no índice de dano SLICC/ACR na fase precoce do lúpus eritematoso sistêmico. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo , v. 44, n. 2, p. 123-128, Apr. 2004 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-0042004000200004&lng=en&nrm=iso

BONFANTE, H L, et al . Avaliação do uso da hidroxicloroquina no tratamento da osteoartrite sintomática de joelhos. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo , v. 48, n. 4, p. 208-212, Aug. 2008. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042008000400003&lng=en&nrm=iso>. access on 26 Mar. 2019. http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042008000400003.

BRAY, C, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine. **WMJ**, v. 115, n. 6, p. 317-21, 2016.

Brunner HI, et al. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** 2008;58: 556–562.

CHATHAM, W W, KIMBERLY, R P, Treatment of lupus with corticosteroids. **Lupus**, v. 10, n. 3, p. 140-147, 2001.

COSTA, A S, Hidroxicloroquina: uma nova perspetiva , **LES**. 2013.

DA CUNHA, M F L et al. Estudo retrospectivo das manifestações mlínicas e laboratoriais de 104 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), em Belém, PA, Brasil (1990-1999) Retrospective analysis of clinical and laboratorial aspects of 104 Systemic Lupus Erythematosus (SLE) patients in Belém, PA, Brazil (1990-1999). **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 44, n. 3, p. 192-197, 2004.

DA SILVA, L V; RIBEIRO, L H. Lúpus eritematoso sistêmico e gravidez: uma revisão da literatura. **Revista da Sociedade Brasileira de**, v. 13, n. 4, p. 289-95, 2015.

DANZA, A, et al. Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. **Revista médica de Chile**, v. 144, n. 2, p. 232-240, 2016.

ROCHA, S B, BALDO, D C, ANDRADE, L E C, Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis. **Advances in Rheumatology**, 2009, 59(1). doi:10.1186/s42358-018-0042-8

DELLAVANCE, A, LESER, P G, ANDRADE, L E C, Análise crítica do teste de anticorpos antinúcleo (FAN) na prática clínica. **Rev Bras Reumatol**, v. 47, n. 4, p. 265-75, 2007.

DUNG, N T N et al. Juvenile systemic lupus erythematosus onset patterns in Vietnamese children: a descriptive study of 45 children. **Pediatric Rheumatology**, v. 10, n. 1, p. 38, 2012.

ELKON, K B et al. Association between anti-Sm and anti-ribosomal P protein autoantibodies in human systemic lupus erythematosus and MRL/lpr mice. **The Journal of Immunology**, v. 143, n. 5, p. 1549-1554, 1989.

FONT J, CERVERA R, ESPINOSA G et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. **Ann Rheum Dis** 1998; 57: 456–459

FORTUNA, G, BRENNAN, M T ,Systemic Lupus Erythematosus. **Dental Clinics of North America**, 57(4), 631–655. doi:10.1016/j.cden.2013.06.003, 2013.

GULAY, C B, DANS, L F, Clinical presentations and outcomes of Filipino juvenile systemic lupus erythematosus. **Pediatric Rheumatology**, v. 9, n. 1, p. 7, 2011.

HARTMAN, E A R, et al. Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systematic review and meta-analysis. **Autoimmunity reviews**, v. 17, n. 3, p. 316-322, 2018.

HOYER, B F, DÖRNER, T, Biologikatherapie beim systemischen Lupus erythematodes. **Zeitschrift für Rheumatologie**, v. 74, n. 3, p. 206-214, 2015.

IBGE, **Censo 2010**, Brasil, 2010.

JAYBHAYE, A P, et al. Juvenile systemic lupus erythematosus: A diagnostic dilemma. **Journal of natural science, biology, and medicine**, v. 2, n. 2, p. 229, 2011.

KAMPHUIS S, SILVERMAN ED. Prevalence and burden of pediatriconset systemic lupus erythematosus. **Nat Rev Rheumatol** , 6:538–546, 2010.

LIVINGSTON B, BONNER A, POPE J, Differences in clinical manifestations between childhood-onset tal and adult-onset tal: a meta-analysis. **Lupus 2011**; 20: 1-11, 2011.

LO, M S, TSOKOS, G C, Treatment of systemic lupus erythematosus: new advances in targeted therapy. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1247, n. 1, p. 138-152, 2012.

MINA R, BRUNNER H I, Update on differences between childhoodonset and adult-onset systemic lupus erythematosus. **Arthritis Res Ther** , 15: 218, 2013.

NAKASHIMA, C A K et al, Incidência e aspectos clínico-laboratoriais do Lúpus eritematoso sistêmico em cidade do Sul do Brasil Incidence and clinical-laboratory aspects of systemic lupus erythematosus in a Southern brazilian city. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 3, p. 235-239, 2011.

NARANJO, L A G, RESTREPO, J F M, Evaluación de la inflamación en el laboratorio. **Revista colombiana de reumatologia**, v. 17, n. 1, p. 35-47, 2010.

OLSEN, N J, CHOI, M Y, FRITZLER, M J Emerging technologies in autoantibody testing for rheumatic diseases, **Arthritis Research & Therapy**, 19(1). doi:10.1186/s13075-017-1380-3, 2017.

OSAKU, F M et al, SLICC classification criteria for juvenile systemic lupus erythematosus: a cross sectional study. **Acta reumatologica portuguesa**, v. 43, n. 4, 2018.

PONS-ESTEL G, et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lúpus erythematosus; **Semin Arthritis Reum**. 2010;39(4);257-68.

RAINSFORD, K D et al, Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. **Inflammopharmacology**, v. 23, n. 5, p. 231-269, 2015.

SAHIN, S et al, Juvenile systemic lupus erythematosus in Turkey: demographic, clinical and laboratory features with disease activity and outcome. **Lupus**, v. 27, n. 3, p. 514-519, 2018.

SAIKIA, B, RAWAT, A, VIGNESH, P, Autoantibodies and their Judicious Use in Pediatric Rheumatology Practice. **The Indian Journal of Pediatrics**, 83(1), 53–62. doi:10.1007/s12098-015-1936-7, 2015.

SCHUR, P H, Laboratory testing for the diagnosis, evaluation, and management of systemic lupus erythematosus: Still more questions for the next generations. **Clinical Immunology**, 172, 117–121. doi:10.1016/j.clim.2016.08.006, 2016.

SCOTTON et al, laboratorio em reumatologia, serviço de reumatologia do hospital universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora. **Revista medica** vol 31 2005

SILVA CA, AVCIN T, BRUNNER HI. Taxonomy for systemic lúpus erythematosus with onset before adulthood. **Arthritis Care Res Hoboken**, 64: 1787–1793, 2012.

SZTAJNBOK FR, et al, Doenças reumáticas na adolescência. **J Pediatr** 2001; 77(2):234-44, 2001.

XAVIER, H V, ZANOTTI, S V, RIBEIRO, M A T, Concepções Atribuídas por Mulheres ao Processo de Adoecimento por Lúpus. **Psicologia em estudo**, Maringá abril/junho 2013; 18(2): 223-33, 2013.

ZHU J, WU F, HUANG X, Age-related differences in the clinical characteristics of systemic lupus erythematosus in children. **Rheumatol Int**. 2013 Jan;33(1):111-5. doi: 10.1007/s00296-011-2354-4. Epub 2012 Jan 7, 2013.

ZULIAN, et al, Severe clinical course of systemic lupus erythematosus in the first year of life. ***Lupus***, *17*(9), 780–786, 2008.

ANEXO 1

Quadro 1
Critérios SLICC para diagnóstico de LES

1. Lúpus cutâneo agudo: inclui rash malar, lúpus bolhoso, e rash fotossenssível;
2. Lúpus cutâneo crônico: rash discoide, hipertrófico ou paniculite lúpica;
3. Úlceras orais: palato, boca e língua; ou úlceras nasais;
4. Alopecia não cicatricial;
5. Sinovite de duas ou mais articulações, com edema ou derrame articular (ou artralgia, e rigidez matinal maior que 30 minutos);
6. Serosite: dor pleurítica típica por mais de um dia ou derrame pleural ou atrito pleural; dor pericárdica típica por mais de um dia ou efusão pericárdica ou atrito pericárdico ou eletrocardiograma com sinais de pericardite;
7. Renal: relação entre proteína e creatinina urinárias (ou proteinúria de 24 horas) com mais de 500 mg de proteínas nas 24 horas, ou cilindros hemáticos;
8. Neurológico: convulsão, psicose, mielite; mononeurite múltipla, neuropatia cranial ou periférica, estado confusional agudo;
9. Anemia hemolítica;
10. Leucopenia <4000/mm^3 ou linfopenia <1000/mm^3, na ausência de outra causa conhecida;
11. Trombocitopenia <100000/mm^3, na ausência de outra causa conhecida;
12. Fator antinuclear positivo;
13. Anticorpo anti-DNA positivo;
14. Anticorpo anti-Sm positivo;
15. Positividade de anticorpos antifosfolipídeos;
16. Complemento reduzido (frações C3, C4, CH50);
17. Coombs direto positivo (na ausência de anemia hemolítica).

Fonte: adaptado de Petri et al.[1]
LES – lúpus eritematoso sistêmico; SLICC – *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*

ANEXO 2

SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) (28,29)

Escore	Item
8	Convulsão – início recente Excluir outras causas, tais como distúrbios metabólicos, infecções ou medicamentos.
8	Psicose – distúrbio na percepção da realidade, incluindo alucinações, delírios, incoerências, perda de associações, pensamento não lógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluir outras causas, tais como uremia ou medicações
8	Síndrome cerebral orgânica – alteração da função mental, com prejuízo na orientação, memória ou outras funções intelectuais, com rápido surgimento e flutuações, incapacidade de sustentar a atenção, somado a pelo menos dois dos seguintes achados: distúrbio da percepção, diálogo incoerente, insônia, sonolência e aumento ou diminuição da atividade psicomotora. Excluir outras causas, tais como distúrbios metabólicos, infecções ou medicamentos
8	Visual – alterações no fundo do olho, como corpos citoides, hemorragias retinianas, exsudatos ou hemorragias na coroide ou nervo óptico. Excluir outras causas, tais como hipertensão, infecções ou medicamentos.
8	Nervos cranianos – surgimento de neuropatia sensitiva ou motora dos nervos cranianos.
8	Cefaleia lúpica – persistente e grave, enxaquecosa, com pouca resposta a analgésicos opioides.
8	AVC – evento de início recente e não relacionado com aterosclerose ou hipertensão.
8	Vasculite – ulceração, gangrena, nódulo, infarto periungueal, hemorragias puntiformes, biópsia ou arteriografia compatíveis com vasculite.
4	Artrite – duas articulações ou mais com sinais flogísticos.
4	Miosite – fraqueza ou dor muscular proximal com elevação de creatinofosfoquinase ou aldolase, ou eletroneuromiografia compatível com miosite ou biópsia com infiltrado inflamatório em fibra muscular.
4	Cilindros – hemáticos ou granulosos.
4	Hematúria – mais de 5 hemácias/campo de grande aumento. Excluir cálculos, infecções ou outras causas.
4	Proteinúria – acima de 0,5 g/24h.
4	Piúria – mais de 5 leucócitos/campo de grande aumento. Excluir infecção.
2	*Rash* malar novo.
2	Alopecia – perda de cabelo anormal, difusa ou localizada.
2	Membranas mucosas – ulcerações nasais ou orais.
2	Pleurite – dor pleurítica com atrito pleural, ou derrame pleural ou espessamento pleural.
2	Pericardite – dor compatível com pericardite somada a pelo um dos seguintes achados: atrito pericárdico, derrame pericárdico, eletrocardiograma ou ecocardiograma compatíveis com pericardite.
2	Baixos complementos – diminuição do CH50, C3 ou C4 abaixo do limite da normalidade, de acordo com os valores de referência do exame.
2	Anti-DNA nativo – aumento acima do valor considerado normal para este exame.
1	Febre (temperatura axilar acima de 38º C).Excluir infecções.
1	Trombocitopenia (menos de 100.000 plaquetas/mm³). Excluir outras causa, tais como medicamentos.
1	Leucopenia (menos de 3.000 leucócitos/mm³). Excluir outras causas, tais como medicamentos.
TOTAL	

ANEXO 3

TABELA 1
CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DE LES DO AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY REVISADOS EM 1997[3]

1. Eritema malar: lesão eritematosa fixa em região malar, plana ou em relevo.

2. Lesão discóide: lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.

3. Fotossensibilidade: exantema cutâneo como reação não-usual à exposição à luz solar, de acordo com a história do paciente ou observado pelo médico.

4. Úlceras orais/nasais: úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico.

5. Artrite: não-erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.

6. Serosite: pleuris (caracterizada por história convincente de dor pleurítica, atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdico).

7. Comprometimento renal: proteinúria persistente (> 0,5 g/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal.

8. Alterações neurológicas: convulsão (na ausência de outra causa) ou psicose (na ausência de outra causa).

9. Alterações hematológicas: anemia hemolítica ou leucopenia (menor que 4.000/mm^3 em duas ou mais ocasiões) ou linfopenia (menor que 1.500/mm^3 em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que 100.000/mm^3 na ausência de outra causa).

10. Alterações imunológicas: anticorpo anti-DNA nativo ou anti-Sm ou presença de anticorpo antifosfolípide com base em:
a) níveis anormais de IgG ou IgM anticardiolipina;
b) teste positivo para anticoagulante lúpico; ou
c) teste falso-positivo para sífilis, por, no mínimo, seis meses.

11. Anticorpos antinucleares: título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas.

ANEXO 4

PERFIL DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA- CASMUC – UFPA

PROFILE OF PATIENTS WITH JUVENILE SYSTEMIC LITUS ERITEMATOSUS ATTENDED IN THE PEDIATRIC RHEUMATOLOGY AMBULATORY CASMUC - UFPA

Ana Júlia Pantoja de Moraes[1], Caio Moraes Guazzelli[1], Hiago Barbosa Gomes[3]

[1] Professora de medicina UFPA, Belém, Pará/Brasil

[2] Acadêmico de medicina UFPA, Belém, Pará/Brasil

[3] Acadêmico de medicina UFPA, Belém, Pará/Brasil

Informação sobre os autores:

Ana Júlia Pantoja de Moraes: Professora Adjunto da FAMED - UFPA

Caio Moraes Guazzelli: Acadêmico de medicina da FAMED-UFPA.

Hiago Barbosa Gomes: Acadêmico de medicina FAMED-UFPA.

Local da pesquisa: UFPA, Belém, Pará, Brasil

Autor para correspondência:

Ana Júlia Pantoja de Moraes

Arciperste Monoel Teodoro 103, Ap 1301

CEP: 66023-700 / Batista Campos

Belém - Pará

Email: moraes.reumato@gmail.com

Tel:

Fonte de financiamento: PROEX

Conflito de interesse: os autores declaram não haver conflitos de interesse.

PERFIL DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO JUVENIL ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA- CASMUC – UFPA

PROFILE OF PATIENTS WITH JUVENILE SYSTEMIC LITUS ERITEMATOSUS ATTENDED IN THE PEDIATRIC RHEUMATOLOGY AMBULATORY CASMUC - UFPA

Introdução: Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil (LESJ) é uma doença rara, crônica, multisistêmica de etiologia desconhecida com predominância no gênero feminino. O estado do Pará possui dimensões continentais e com um número de habitantes importante, entretanto não há estudos de perfil clínico da doença. O objetivo desse trabalho foi descrever o perfil demográfico, clínico e laboratorial de pacientes com LESJ. **Métodos:** A pesquisa é uma coorte histórica, com análise retrospectiva com revisão de todos os prontuários de pacientes com LESJ diagnosticados no serviço de Reumatologia Pediátrica CASMUC-UFPA. **Resultados:** Dos 39 pacientes avaliados, 92% são do gênero feminino, 15% são da raça branca, 71% latino americanos. e 18% desconheciam. A idade média ao diagnóstco foi de 10,5 anos e o tempo de doença de 2,8 anos. Os sintomas mais comuns ao diagnóstico foram: artrite em 38%, febre em 21% e eritema malar em 13%. Durante o tratamento, houve redução de 31% do valor da média de uréia e de 30% de creatinina plasmáticas, aumento do valor médio de C3 em 22%; C4 em 24% e CH50 em 12%. A redução da média do valor de VHS em 58% e de PCR em 60%. Presença de FAN foi em 100%; anti-Sm em 26% e anti-DNA em 47%. Corticosteroides foi usado em 94% e hidroxicloroquina em 71%. **Conclusão**: Houve melhora clínica e laboratorial dos pacientes após o início do tratamento e acompanhamento dos mesmos no serviço em concordância com a literatura descrita. Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico; criança; adolescente; Belém.

Background: The JSLE is a rare chronic multisystem disease of origin etiology not yet fully elucidated with predominance in the female gender. The state of Pará has continental dimensions and with an important number of inhabitants, however there are no clinical profile studies of the disease. The objective of this study is to describe the clinical, laboratory and gender profile of patients in the state. **Method**: The research is a historical cohort, with a retrospective analysis through the review of all the records of patients with SLEJ diagnosed in the service (39 patients) of Pediatric Rheumatology CASMUC-UFPA. **Results**: The mean age of diagnosis are 10,5 years and 2,8 years of disease. 92% of the patients are female. 15% of the patients are white, 71% are Latin American and 18% are unknown. The most common symptoms in the diagnosis are: arthritis in 38% of the sample, fever in 21% and erythema malar in 13%. There was a mean reduction of 31% in plasma urea and 30% in plasma creatinine. Mean increase of 22% C3, 24% C4 and 12% CH50. Mean reduction of 58% HSV and 60% PCR. Presence of FAN was 100%; anti-Sm in 26% and anti-DNA in 47%.**Conclusion**: The clinical and laboratory profile of the patients diagnosed with JSLE in the CASMUC-UFPA service was described, which was similar to that found in other studies. Clinical and laboratory improvement of the patients after starting treatment and monitoring of the same were observed in the service, in agreement with the described literature. **Keywords**: Lupus Erythematosus; child; adolescent; Belém

Introdução

O LESJ (lúpus eritematoso sistêmico juvenil) é uma doença crônica que pode acometer vários órgãos e sistemas distintos de etiologia desconhecida e multifatorial que envolve desde fatores ambientais até heranças genéticas caracterizada pela produção de anticorpos auto reativos[1].

A clínica do LESJ depende do sistema acometido, sendo assim possui uma variedade extensa de apresentações. Alterações neurológicas, renais e hematológicas são comprovadamente mais prevalentes na faixa etária não adulta[2]. A doença também contempla acometimento mucocutâneo, entre eles podemos destacar eritema malar, ulceras de mucosas (oral e nasal) e fotossensibilidade[3].

O lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) é uma doença predominantemente de diagnóstico na faixa etária adulta, comprova-se pelo fato de aproximadamente apenas 15% dos diagnósticos serem feitos até

a idade de 16 anos e desses serem predominantes entre 12 e 18 anos[4]. Existe predominância da doença no gênero feminino, muito embora essa desproporção tende a ser menor na faixa pediátrica comparada aos adultos, temos assim que em crianças a razão fica aproximada de 3:1 entre feminino e masculino e de 10:1 entre os adultos[5]. A baixa incidência demonstra ser uma doença rara, nos Estados Unidos é de 0,4 a 0,6 a cada 100.000 habitantes quando se analisada a faixa etária de crianças e adolescentes[4].

O Centro de Atenção à Saúde da Mulher e Criança (CASMUC) está localizado no campus da Universidade Federal do Pará na cidade de Belém, é um centro referenciado do SUS de reumatologia pediátrica do estado do Pará. Nele atualmente são atendidos pacientes de todas as doenças reumáticas, sendo que ocorre atendimentos semanais de uma demanda média de 20 pacientes por semana entre novos atendimentos e consultas de retorno e acompanhamento.

O presente trabalho tem como principal motivação a carência de dados de LESJ na literatura em especial na região norte do país. A excelência de atendimento e de funcionamento do ambulatório de reumatologia pediátrica do CASMUC-UFPA despertou interesse nos discentes autores desse trabalho, o bom fluxo e sendo esse serviço referência regional de atendimento motivou a coleta de dados para criar um perfil desses pacientes atendidos.

O estudo objetiva descrever um perfil dos pacientes, englobando gênero, idade, primeiro sintoma, tempo de diagnóstico, parâmetros laboratoriais (descrito a frente) e SLEIDAI-2k dos pacientes na primeira e última consulta no ambulatório dessa instituição. Com isso evidenciar as principais características dos pacientes em esfera regional, possibilitando um panorama específico da população que pode auxiliar em diagnósticos mais precoces, tratamentos direcionados e assim melhores prognósticos.

Descrever o perfil clínico dos pacientes com diagnóstico de LESJ em acompanhamento no ambulatório de reumatologia pediátrica - CASMUC-UFPA.

Método

O presente estudo está de acordo com os preceitos éticos, sob aprovação do CEP de CAAE 09231912.2.2009.0018, número do parecer 1.805.65.

A pesquisa é uma coorte histórica, com uma análise retrospectiva através da revisão de todos os prontuários de pacientes com LESJ diagnosticados no serviço de Reumatologia Pediátrica CASMUC-UFPA, localizado na cidade de Belém do Pará. Dados de pacientes com diagnóstico no período de 2006 até 2018 incluídos no estudo, seguindo um protocolo clínico padronizado composto por itens que abordam dados demográficos, manifestações clínicas, atividade e dano cumulativo da doença os quais serão avaliados pelo score de atividade de doença de lúpus eritematoso sistêmico SLEDAI-2K e SLICC (apêndice 1). Essas informações foram coletadas em um extenso banco de dados, que incluiu uma planilha inicial. Os resultados foram apresentados de maneira descritiva cada parâmetro coletado na pesquisa. A amostra foi formada por pacientes diagnosticados com lúpus eritematoso sistêmico juvenil até os 16 anos de idade e atendidas no ambulatório de reumatologia pediátrica do CASMUC – UFPA. Foram excluídos da amostra pacientes que receberam outro diagnóstico posteriormente e pacientes que não tiveram os critérios da pesquisa avaliados (SLEDAI-2K, SLICC ou manifestações do quadro clínico no início da doença). Os dados foram coletados dados do prontuário desse serviço durante o ano de 2018.

Grupos étnicos são divididos em: Brancos (descendência de europeus brancos), Afro-latino-americanos (pacientes que nasceram na América Latina que possua ao menos um antepassado Africano), Asiáticos (pacientes com antepassados asiáticos) e outros ou desconhecido.

Resultados

Foram descritos os achados mais comuns segundo o critério ACR de lúpus no período do diagnóstico: o FAN positivo em 31 pacientes, fotossensibilidade em 24 pacientes, eritema malar e úlcera oral em 21 sendo os demais expostos na tabela 1.

Tabela 1 - Critérios ACR de lúpus da amostra de 39 pacientes com diagnóstico de LESJ em acompanhamento no ambulatório do CASMUC no período de 2006 até 2018

CRITÉRIOS ACR	NÚMERO DE PACIENTES
1 - Eritema malar	21
2 - Lúpus discorde	3
3 - Fotossensibildade	24
4 - Úlcera oral	4
5 - Artrite	21
6 - Serosite	5
7 - Critério renal	17
8 - Critério neural	0
9 - Critério hematológico	8
10 - Critério imunológico	23
11 – FAN	31

Ao se descrever os critérios do SLICC da amostra analisadas temos que os mais prevalentes foram respectivamente os critérios de número: 39, 19, 40, 27, 5 e 1, 18, 28 e 41 e 47, e por último 46, conforme descrito em tabela 2.

Tabela 2 - Critérios SLICC da amostra de 39 pacientes com diagnóstico de LESJ em acompanhamento no ambulatório do CASMUC no período de 2006 até 2018

Critérios slicc	Número de pacientes
1 - Rash malar	16
5 - Fotossensibilidade	16
18 - Alopécia	12
19 - Sinovite	27
27 - Proteinúria	18
28 - Cilíndros hemáticos	10
39 - Fan	32
40 - Anti-dna	19
41 - Anti-sm	10
46 - C3 diminuído	9
47 - C4 diminuído	10

Das manifestações clínicas mais comuns temos que a artrite foi descrita em 38,4% dos pacientes, seguida de febre em 20,5% e eritema com 12,8%, as demais manifestações que foram menos frequentes estão descritas na tabela 3.

Tabela 3 - Manifestações clínicas iniciais dos 39 pacientes com diagnóstico de LESJ no ambulatório do CASMUC no período de 2006 até 2018

Manifestação inicial	Número de pacientes	Porcentagem (%)
Artrite	15	38,4
Anemia	3	7,6
Edema	1	2,5
Febre	8	20,5
Purpura	2	5,1
Úlcera	2	5,1
Eritema	5	12,8
Nefrite	2	5,1
Oligúria	2	5,1

Na descrição da análise de parâmetros laboratoriais foram descritos parâmetros de análise hematológica (hemograma e plaquetas), imunológicos (dosagem de complemento), função renal (uréia e creatinina) e parâmetros de provas de função de atividade (VHS e PCR). Pode ser notada a melhora nos parâmetros hematológicos, principalmente aumento da hemoglobina; diminuição do consumo dos complementos C3, C4 e CH50; diminuição das provas de atividade de doença PCR e VHS; e melhora no perfil renal como descrito na tabela 4.

Tabela 4 - Análise laboratorial comparativa média dos 39 pacientes com diagnóstico de LESJ em acompanhamento no ambulatório do CASMUC no período de 2006 até 2018, na primeira e última consulta

Laboratório	Primeira consulta	Última consulta
Hemoglobina(g/dl)	10	12
Plaquetas (x103/mm3)	290000	299388
Leucócitos(/mm3)	6710	7219
Linfócitos(/mm3)	1870	2348
C3 (mg/dl)	65,2	80
C4 (mg/dl)	14,5	18
Ch50(mg/dl)	59,5	67
VHS	55	23
PCR(mg/l)	9.8	4
Uréia (mg/dl)	38	29
Creatinina(mg/dl)	0.9	0.6

Foi descrito dados demográficos amostra, sendo que obteve-se 92% dos pacientes sendo do gênero feminino, a média de idade ao diagnóstico foi de 10,5 anos, e tempo decorrido do primeiro sintoma de doença ao diagnóstico foi de 2,8 anos. Na raça a mais frequente foi a afro-latino-americano com aproximadamente 72% da amostra. Foi analisado a atividade de doença segundo o score do SLEIDAI-2K, nesse tivemos uma redução de 68% do score ao se comparar a primeira e a última consulta (paciente já em tratamento). Tais dados estão descritos na tabela de número 5.

Tabela 5 – Dados demográficos de 39 pacientes com diagnóstico de LESJ no ambulatório do CASMUC no período de 2006 até 2018

Gênero	36(F)	3(M)	
Idade(média)	10,5 anos		
Tempo de doença (média)	2,8 anos		
Raça	28 (afro latino americanos)	7 (desconhecem)	6(brancos)
SLEDAI – 2K DxLESJ	12,5 (primeira consulta)	4 (última consulta)	

F- Feminino, M- Masculino

Discussão

O lúpus eritematoso sistêmico juvenil é uma doença crônica que acomete vários órgãos e tecidos do corpo, se manifestando das mais diversas formas clínicas e sendo diagnosticada através de critérios e marcadores laboratoriais / sorológicos. Foram utilizados os critérios diagnósticos da SLICC (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics) e da American College of Rheumatology (ACR) ambas já consolidadas e validadas tanto no Brasil[7] , como internacionalmente[8].

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) no Brasil possui uma incidência de 8,7/ 100 mil habitantes[9], já outros autores[10] estimam valores menores como 4,8/100 000 habitantes em um ano. Mesmo com tais trabalhos apresentando a incidência da região em que foram realizados ainda se é escasso as publicações relacionadas a população pediátrica. Em pesquisa extensa da literatura evidenciou–se poucos trabalhos como de que Sztajnbok de 2001 que encontrou uma incidência anual estimada na população infanto-juvenil de 6-20 casos por 100 mil crianças no estado do Rio de Janeiro.

O tempo decorrido da manifestação clínica inicial até o diagnóstico foi em média de 8 meses, ao passo que em outros países encontram-se valores bem inferiores como 23 semanas[11], 8 semanas [12] e 6 semanas[13]. Tal diferença demonstra ainda a dificuldade no manejo de tais pacientes e em seu diagnóstico precoce. O que pode ser explicado pela carência de profissionais capacitados para o manejo dos pacientes, sejam eles clínicos gerais ou reumatologistas (adultos e pediátricos)[14].

Os pacientes manifestaram inicialmente com maior prevalência sintomas como artrite (38%) e febre (20,5 %) o que vai de acordo com amostras da literatura de outros países tais como Egito[15] e Filipinas[16] que encontraram maior acometimento de febre em manifestação iniciais de seus pacientes, sendo respectivamente (43%) e (65%) . A grande variabilidade de sintomas apresentados pelos pacientes com LESJ dificulta o diagnóstico e a suspeita clínica, sendo necessário utilizar instrumentos validados para o mesmo, como os critérios internacionais ou diretrizes tais como SLIICC e ACR.

Os critérios diagnósticos SLICC e o ACR mais apresentados foram os critérios 19, 39 e 40 que representam os sintomas de Sinovite, Fan, antiDNa. E pelos critérios do ACR foram os critérios 3, 10 e 11 que representam respectivamente fotossensibilidade , critério imunológico e Fan . Nota-se que então, a amostra demonstrou sintomas clássicos da doença e mesmo assim levaram um grande período para definição de seu diagnóstico.

Os pacientes com LESJ, também apresentam alterações laboratoriais[17]. Observou-se que o hemograma e as provas de função inflamatória estão alterados. Verificando que o valor da hemoglobina, leucócitos, linfócitos e plaquetas estavam abaixo da média padrão para aquela idade, podendo significar atividade da doença como um fator depletor e consequente baixa de células sanguíneas. Outro fator também observado são os biomarcadores de inflamação como proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS) e as proteínas do complemento. As mesmas são utilizadas em doenças

reumatológicas para a monitoração de atividade de doença que associado aos dados clínicos e laboratoriais servem para a diferenciação entre doença ativa e presença de infecções[18].

No LES a ativação do complemento, por complexos imunes que se depositam em múltiplos órgãos está diretamente ligada à fisiopatogenia da doença[19]. A dosagem seriada do complemento é um dos melhores exames para acompanhamento de atividade e resposta terapêutica do LES, levando em conta as suas variações em determinadas condições como inflamação e infecções[20]. Ao analisar as proteínas do complemento da amostra observa-se que os valores elevaram-se em 22 % para c3 , 24 % (C4) e 12% (ch50) em comparação entre a primeira consulta e a última (tabela 4), refletindo que ao longo da sua evolução os pacientes melhoram seus valores laboratoriais e consequentemente do acometimento clínico.

Conclusão

Foi possível descrever os dados demográficos em concordância com a literatura exposta. Nota-se a melhora laboratorial dos pacientes ao acompanhamento após o tratamento, sendo descrito melhoras em todos os parâmetros e scores clínicos e laboratoriais. Os critérios diagnósticos dos pacientes com diagnostico de LESJ na região norte do Brasil foram descritos de maneira correspondente as demias literaturas de demais regiões.

Referências

1 - ZHU J, WU F, HUANG X, Age-related differences in the clinical characteristics of systemic lupus erythematosus in children. Rheumatol Int. 2013 Jan;33(1):111-5. doi: 10.1007/s00296-011-2354-4. Epub 2012 Jan 7, 2013.

2 - LIVINGSTON B, BONNER A, POPE J, Differences in clinical manifestations between childhood-onset tal and adult-onset tal: a meta-analysis. Lupus 2011; 20: 1-11, 2011.

3 - ABDEL-HAFEZ, M. A.; ABDEL-NABI, H. Juvenile systemic lupus erythematosus: onset patterns and short-term outcome in Egyptian children, a single-center experience. Lupus, v. 24, n. 13, p. 1455-1461, 2015.

4 - SILVA CA, AVCIN T, BRUNNER HI. Taxonomy for systemic lúpus erythematosus with onset before adulthood. Arthritis Care Res Hoboken, 64: 1787–1793, 2012.

5 - MINA R, BRUNNER H I, Update on differences between childhoodonset and adult-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther , 15: 218, 2013.

7-JUSTO, Ana Carla Alencar; MARQUES, Cláudia Diniz Lopes. Validação dos novos critérios de classificação (slicc) para lupus eritematoso sistêmico em população brasileira, congresso UFPE, 2015

8-OSAKU, F M et al, SLICC classification criteria for juvenile systemic lupus erythematosus: a cross sectional study. Acta reumatologica portuguesa, v. 43, n. 4, 2018

9- XAVIER, H V, ZANOTTI, S V, RIBEIRO, M A T, Concepções Atribuídas por Mulheres ao Processo de Adoecimento por Lúpus. Psicologia em estudo, Maringá abril/junho 2013; 18(2): 223-33, 2013.

10- NAKASHIMA, C A K et al, Incidência e aspectos clínico-laboratoriais do Lúpus eritematoso sistêmico em cidade do Sul do Brasil Incidence and clinical-laboratory aspects of systemic lupus erythematosus in a Southern brazilian city. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 51, n. 3, p. 235-239, 2011

11-DUNG, N T N et al. Juvenile systemic lupus erythematosus onset patterns in Vietnamese children: a descriptive study of 45 children. Pediatric Rheumatology, v. 10, n. 1, p. 38, 2012

12- SAHIN, S et al, Juvenile systemic lupus erythematosus in Turkey: demographic, clinical and laboratory features with disease activity and outcome. Lupus, v. 27, n. 3, p. 514-519, 2018.

13-ABDEL-HAFEZ, M. A.; ABDEL-NABI, H. Juvenile systemic lupus erythematosus: onset patterns and short-term outcome in Egyptian children, a single-center experience. Lupus, v. 24, n. 13, p. 1455-1461, 2015

14-ALBUQUERQUE, C. P.; SANTOS, N L L, Evolução da formação de reumatologistas no Brasil: a opção pela residência médica. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 57, n. 6, p. 507-513, 2017.

15-ABDEL-HAFEZ, M. A.; ABDEL-NABI, H. Juvenile systemic lupus erythematosus: onset patterns and short-term outcome in Egyptian children, a single-center experience. Lupus, v. 24, n. 13, p. 1455-1461, 2015

16- GULAY, C B, DANS, L F, Clinical presentations and outcomes of Filipino juvenile systemic lupus erythematosus. Pediatric Rheumatology, v. 9, n. 1, p. 7, 2011.

17-SCOTTON et al, laboratorio em reumatologia, serviço de reumatologia do hospital universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora. Revista medica vol 31 2005

18-NARANJO, L A G, RESTREPO, J F M, Evaluación de la inflamación en el laboratorio. Revista colombiana de reumatologia, v. 17, n. 1, p. 35-47, 2010

19-FORTUNA, G, BRENNAN, M T ,Systemic Lupus Erythematosus. Dental Clinics of North America, 57(4), 631–655. doi:10.1016/j.cden.2013.06.003, 2013.

20-ALEGRETTI, A P, et al. O papel das proteínas reguladoras do complemento CD55/CD59 em células de sangue periférico de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Revista brasileira de reumatologia. Campinas. Vol. 49, n. 3 (maio./jun. 2009), p. 276-287, 2009.